



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121967** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/28** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2017.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/51** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 09702**  
(22) Дата подання заявки: **13.03.2015**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.08.2020**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/953,628**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.03.2014**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.01.2017, Бюл.№ 2**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.08.2020, Бюл.№ 16**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/020343, 13.03.2015**

(72) Винахідник(и):  
**Баґродіа Шубґа (US),**  
**Лафонтен Дженніфер (US),**  
**Ловатт Зак (US),**  
**Шін Еюн (US),**  
**Сун Юн Хе (US),**  
**Трояно Ґреґ (US),**  
**Ван Хун (US)**  
(73) Власник(и):  
**ПФАЙЗЕР ІНК.,**  
235 East 42nd Street, New York, NY 10017,  
United States of America (US)  
(74) Представник:  
**Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**US8206747, B2, 26.06.2012**  
**VENKATESAN A.M. ET AL., "Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor", J. MED. CHEM., (2010), vol. 53, pages 2636 - 2645, XP002739637 [A] 1-129 \* the whole document \***

## (54) ТЕРАПЕВТИЧНІ НАНОЧАСТИНКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ, ТА СПОСОБИ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

### (57) Реферат:

Винахід головним чином стосується наночастинок, які містять суттєво гідрофобну кислоту та терапевтичний засіб (1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину) або його фармацевтично прийнятну солі та полімер. Інші аспекти стосуються способів отримання та застосування таких наночастинок.

UA 121967 C2



[0001] Вже давно визнано корисними системи доставляння певних ліків пацієнту (наприклад, системи, спрямовані до певної тканини або типу клітин або системи, спрямовані не до здорової, а до певної ураженої тканини) або системи контролювання вивільнення ліків.

[0002] Наприклад, терапевтичні засоби, які містять активний терапевтичний компонент та, наприклад, є спрямованими до певної тканини або типу клітин або не до здорової, а до певної ураженої тканини, можуть зменшувати кількість терапевтичного засобу у тканинах організму, які не є мішенню для його дії. Це є особливо важливим у разі лікування такого стану, як рак, коли бажаним є доставляння цитотоксичної дози терапевтичного засобу до ракових клітин без небажаного знищення оточуючих непухлинних тканин. Ефективне спрямовування такого терапевтичного засобу може зменшити виникнення небажаних та інколи загрозливих для життя побічних дій, які звичайно зустрічаються у терапевтичному лікуванні захворювання на рак. Крім того, такі терапевтичні засоби можуть дозволити лікам досягнути певних тканин, до яких неможливо дістатися іншим чином.

[0003] Терапевтичні засоби контролюваного вивільнення та/або цільової терапії також повинні бути здатними до доставляння ефективної кількості терапевтичного компонента, яка є відомим обмеженням у інших системах доставляння наночастинок. Наприклад, може становити проблему отримання систем наночастинок з відповідним рівнем терапевтичного засобу, пов'язаного з кожною наночастиною з одночасним збереженням достатньо малого розміру цієї наночастинки, потрібного для набуття властивостей, які сприяють їх доставлянню.

[0004] Важливою групою терапевтичних засобів є такі, які містять щонайменше один головний атом нітрогену (тобто терапевтичні агенти, які містять здатний до протонування нітроген), однак дія наночастинок препаратів, які містять цей клас ліків часто перешкоджається через небажані властивості, як-то, наприклад, через небажані профілі "вибухового" вивільнення та малий вміст терапевтичного засобу.

[0005] Відповідно існує потреба у наночастинових терапевтичних засобах та способах отримання таких наночастинок, які будуть здатними до доставляння прийнятних для лікування кількостей терапевтичних засобів, які містять здатний до протонування нітроген та призначені для лікування захворювань, як-то захворювання на рак разом зі зменшенням шкідливих для пацієнта побічних дій.

[0006] Винахід стосується терапевтичних наночастинок терапевтичного засобу, тобто 1-(4-{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини або його фармацевтично прийнятних солей. Точніше кажучи, цей винахід стосується терапевтичних наночастинок, які містять 1-(4-{4-(диметиламіно) піперидин-1-іл}карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл] сечовину або її фармацевтично прийнятні солі та які додатково містять суттєво гідрофобну кислоту. Додатково винахід стосується терапевтичних наночастинок, які містять 1-(4-{4-(диметил-аміно)піперидин-1-іл}карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятні солі, суттєво гідрофобну кислоту та полімер, вибраний від диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, в якій ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %. Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить ці наночастинки, тобто певну кількість таких наночастинок та фармацевтично прийнятний наповнювач. Також цей винахід стосується терапевтичних наночастинок, які містять суттєво гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %, 1-(4-{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, масова частка якої складає приблизно 0,2-25 % та кополімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної)кислоти-полі(етилен) гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації масова частка якого складає 50-99,75 %, де ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %, а також фармацевтичної композиції, яка містить терапевтичну наночастинку та фармацевтично прийнятний наповнювач. Винахід також стосується фармацевтичної наночастинки, яка містить суттєво гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %, 1-(4-{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл} карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, масова частка якої складає приблизно 0,2-20 % та кополімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, де ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає

приблизно 10-30 %, а також фармацевтичної композиції, яка містить терапевтичну наночастинку та фармацевтично прийнятний наповнювач.

[0007] Описані тут наночастинки є полімерними наночастинками, які містять терапевтичний засіб, 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятну сіль. Ця сполука є базовою та вона є терапевтичним засобом, який містить, як визначено вище, здатний до протонування нітроген. Також тут описано способи отримання та застосування таких терапевтичних наночастинок.

[0008] У одному аспекті передбачено терапевтичну наночастинку, яка містить суттєво гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %, 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, масова частка якої складає приблизно 0,2-25 %, де значення  $pK_a$  протонованої форми терапевтичного засобу є на щонайменш приблизно на 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти та кополімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 % та їх комбінації, причому ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %. У одному втіленні ця терапевтична наночастинка містить суттєво гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %, 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, масова частка якої складає приблизно 0,2-20 %, в якій  $pK_a$  протонованої форми терапевтичного засобу є на щонайменш приблизно на 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти та кополімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, масова частка якого складає 50-99,75 %, причому ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %.

[0009] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА – ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) у масовому відношенні приблизно 1:7 (терапевтичний засіб: ПЛА – ПЕГ). У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) у масовому відношенні приблизно 1:5 (терапевтичний засіб: ПЛА - ПЕГ). У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) у масовому відношенні приблизно 1:4 (терапевтичний засіб: ПЛА - ПЕГ). У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) у масовому відношенні приблизно 1:14 (терапевтичний засіб: ПЛА - ПЕГ). У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) та у масовому відношенні приблизно 1:3 (терапевтичний засіб: ПЛА - ПЕГ).

[00010] У іншому аспекті терапевтична наночастинка містить кислоту, яка суттєво є гідрофобною, в якій молярне відношення цієї кислоти до вищезазначеного терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1, ця наночастинка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-25 %, та  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та полімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, масова частка якого складає 50-99,75 %, причому ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %. У одному втіленні терапевтична наночастинка містить кислоту, яка суттєво є гідрофобною, в якій молярне відношення цієї кислоти до вищезазначеного терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1, терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-20 % та де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменш приблизно на 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти та полімер, вибраний з диблок-кополімеру (молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації,

масова частка якого складає 50-99,75 %, причому ця терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %.

[00011] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить кислоту, яка суттєво є гідрофобною та вищезазначений терапевтичний засіб, в якому значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменш приблизно на 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти та полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінацій.

[00012] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, кислоту, яка суттєво є гідрофобною, в якій молярне відношення цієї кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1, та де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та полімер вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінацій.

[00013] У деяких втіленнях молярне відношення цієї суттєво гідрофобної кислоти до вищезазначеного терапевтичного засобу складає приблизно 0,5:1-1,5:1. У деяких втіленнях молярне відношення цієї суттєво гідрофобної кислоти до вищезазначеного терапевтичного засобу складає приблизно 0,75:1-1,25:1. У деяких втіленнях молярне відношення цієї суттєво гідрофобної кислоти до вищезазначеного терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-1:1.

У деяких втіленнях  $pK_a$  протонованої форми вищезазначеного терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 2,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти. У інших втіленнях  $pK_a$  протонованої форми вищезазначеного терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 4,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти.

[00014] У іншому аспекті терапевтична наночастинка містить гідрофобну іонну пару, яка має гідрофобної кислоти та вищезазначеного терапевтичного засобу, та де різниця між значенням  $pK_a$  протонованої форми вищезазначеного терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 1,0, та диблок-кополімер(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає 50-99,75 %, де цей кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу приблизно 15 кДа - 20 кДа полі(молочної кислоти) та середньочислову молекулярну масу приблизно 4 кДа - 6 кДа полі(етилен)гліколю. У деяких втіленнях цього аспекту винаходу, різниця між значенням  $pK_a$  протонованої форми вищезазначеного терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 2,0. У інших втіленнях різниця між значенням  $pK_a$  протонованої форми вищезазначеного терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 4,0.

[00015] У деяких втіленнях ця терапевтична наночастинка містить гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-20 %.

[00016] У деяких втіленнях суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$  в межах приблизно 2-8, в якому  $P$  є коефіцієнтом розподілу октанол/вода гідрофобної кислоти. У деяких втіленнях суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$  в межах приблизно 4-8. У деяких втіленнях суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$  в межах приблизно 2-7.

[00017] У деяких втіленнях суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді приблизно - 1,0-5,0. У інших втіленнях суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді приблизно 2,0-5,0.

[00018] У деяких втіленнях суттєво гідрофобна кислота та вищезазначений терапевтичний засіб утворюють гідрофобну іонну пару у терапевтичній наночастинці.

[00019] У деяких втіленнях гідрофобна кислота є жирною кислотою. Наприклад, у деяких втіленнях жирна кислота є насиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з капронової кислоти, енантової кислоти, каприлової кислоти, пеларгонової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, тридецилової кислоти, міристинової кислоти, пентадецилової кислоти, пальмітинової кислоти, маргаринової кислоти, стеаринової кислоти, нонадеканової кислоти, арахинової кислоти, гейнекозанової кислоти, бегенової кислоти, трикозанової кислоти, лігноцеринової кислоти, пентакозанової кислоти, церотинової кислоти, гептакозанової кислоти, монтанової кислоти, нонакозанової кислоти, мелісинової кислоти, гентриаконтанової кислоти, лацеринової кислоти, псиластеаринової кислоти, гедової кислоти, церопластової кислоти, гексатриаконтанової кислоти або їх комбінацій. У інших втіленнях жирна кислота є омега-3 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з гексадекатриєнової кислоти, альфа-ліноленової кислоти, стеаринової кислоти, ейкозатриєнової кислоти, ейкозатетраєнової кислоти,

ейкозапентаенової кислоти, гейнекозапентаенової кислоти, докозапентаенової кислоти, докозагексаенової кислоти, тетракозапентаенової кислоти, тетракозагексаенової кислоти або їх комбінацій. У іншому втіленні, жирна кислота є омега-6 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з лінолевої кислоти, гамма-ліноленової кислоти, ейкозандієнової кислоти, дигомо-гамма-ліноленової кислоти, арахідонової кислоти, докозадієнової кислоти, адренової кислоти, докозапентаенової кислоти, тетракозатетраєнової кислоти, тетракозапентаенової кислоти або їх комбінацій. У деяких інших втіленнях жирна кислота є омега-9 жирною кислотою, вибраною з групи, що складається, але без обмеження, з олеїнової кислоти, ейкозенової кислоти, мідової кислоти, ерукової кислоти, нервонової кислоти або їх комбінацій. У інших втіленнях жирна кислота є поліненасиченою жирною кислотою, вибраною з групи, що складається, але без обмеження, з руменікової кислоти,  $\alpha$ -календової кислоти,  $\beta$ -календової кислоти, якаркової кислоти,  $\alpha$ -елеостеаринової кислоти,  $\beta$ -елеостеаринової кислоти, каталпікової кислоти, гранатової кислоти, румеленової кислоти,  $\alpha$ -паринарової кислоти,  $\beta$ -паринарової кислоти, босеопентаноевої кислоти, піноленової кислоти, подокарпової кислоти або їх комбінацій.

[00020] У деяких втіленнях гідрофобна кислота є жовчною кислотою. Наприклад, у деяких втіленнях ця жовчна кислота є вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з хенодезоксихолевої кислоти, урсodeзоксихолевої кислоти, дезоксихолевої кислоти, гісхолевої кислоти, бета-мурихолевої кислоти, холевої кислоти, літохолевої кислоти, кон'югованої з амінокислотою жовчної кислоти або їх комбінацій. У деяких втіленнях жовчною кислотою є холева кислота. У інших втіленнях кон'югована з амінокислотою жовчна кислота є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.

[00021] У деяких втіленнях гідрофобну кислоту вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з діоктилсульфобурштинової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти, додецилсірчаної кислоти, нафтален-1,5-дисульфонової кислоти, нафтален-2-сульфонової кислоти, памової кислоти, ундеканової кислоти або їх комбінацій.

[00022] У інших втіленнях гідрофобна кислота має молекулярну масу приблизно 200 – 800 Да.

[00023] У деяких втіленнях гідрофобною кислотою є памова кислота. У інших втіленнях гідрофобною кислотою є олеїнова кислота. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до олеїнової кислоти складає приблизно 6:1. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до памової кислоти складає приблизно 1,8:1.

[00024] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 1-20 %. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 1-15 %. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 2-20 %. У інших втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 2-15 %. У іншому втіленні терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 4-20 %. У іншому втіленні, терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 4-15 %. У деяких інших втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 5-20 %. У деяких інших втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 5-10 %.

[00025] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка суттєво зберігає терапевтичний засіб протягом щонайменше 1 хв. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка суттєво негайно вивільняє менш, ніж приблизно 30 % терапевтичного засобу у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У деяких інших втіленнях терапевтична наночастинка вивільняє приблизно 10-45 % терапевтичного засобу протягом приблизно 1 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 4 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 10 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка вивільняє приблизно 0,01-25 % терапевтичного засобу протягом приблизно 20 год. у разі її розміщення у фосфатному

буферному розчині з температурою 37°C. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка вивільняє приблизно 1-40 % терапевтичного засобу протягом приблизно 40 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C. У іншому втіленні терапевтична наночастинка має профіль вивільнення, який є суттєво таким саме, як і профіль вивільнення контрольної наночастинки, який суттєво є однаковим з профілем вивільнення терапевтичної наночастинки за виключенням того, що він не містить жирної або жовчної кислоти.

[00026] У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,95. У деяких інших втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,8. У іншому втіленні кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,75-0,85. У інших втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,7-0,9.

[00027] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-25 %. У деяких інших втіленнях наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-20 %. У іншому втіленні наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 15-25 %. У інших втіленнях наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 20-30 %.

[00028] У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу полі(молочної)кислоти, яка складає приблизно 15-20 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, яка складає приблизно 4-6 кДа.

[00029] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка також містить функціоналізований специфічно спрямованим лігандом кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %. У інших втіленнях терапевтична наночастинка також містить функціоналізований специфічно спрямованим лігандом кополімер полі(молочної)кислоти-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %. У деяких втіленнях специфічно спрямований ліганд ковалентно зв'язано з полі(етилен)гліколем.

[00030] У деяких втіленнях гідрофобна кислота є поліелектролітом. Наприклад, у деяких втіленнях поліелектроліт вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з полі(стиролсульфонової)кислоти, поліакрилової кислоти, поліметакрилової кислоти або їх комбінацій.

[00031] У деяких втіленнях передбачена терапевтична наночастинка також містить суміш двох або кількох суттєво гідрофобних кислот. Наприклад, у деяких втіленнях передбачена терапевтична наночастинка містить суміш двох суттєво гідрофобних кислот, у деяких втіленнях - суміш трьох суттєво гідрофобних кислот, у деяких втіленнях - суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот або у деяких втіленнях - суміш п'яти суттєво гідрофобних кислот. У деяких втіленнях суміш суттєво гідрофобних кислот містить олеїнову кислоту та холестерин. У інших втіленнях суміш двох суттєво гідрофобних кислот є сумішшю олеїнової та холестеринної кислот.

[00032] У іншому аспекті терапевтичну наночастинку отримано емульгуванням першої органічної фази, яка містить перший полімер, вищезазначений терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту з отриманням емульсійної фази; охолодженням емульсійної фази з отриманням охолодженої фази та операції кінцевого фільтрування охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок.

[00033] У деяких втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота є жирною кислотою. Наприклад, у деяких втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки жирна кислота є насиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з капронової кислоти, енантової кислоти, каприлової кислоти, пеларгонової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, тридецилової кислоти, міристинової кислоти, пентадецилової кислоти, пальмітинової кислоти, маргаринової кислоти, стеаринової кислоти, нонадеканої кислоти, арахідової кислоти, гейнекозаної кислоти, бегенової кислоти, трикозаної кислоти, лігноцеринової кислоти, пентакозаної кислоти, церотинової кислоти, гептакозаної кислоти, монтаної кислоти, нонакозаної кислоти, мелісинової кислоти, гентриаконтаної кислоти, лацеринової кислоти, псиластеаринової кислоти, гедової кислоти, церопластової кислоти,

гексатрианконтанової кислоти або їх комбінацій. У інших втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки жирна кислота є омега-3 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з гексадекатриєнової кислоти, альфа-ліноленової кислоти, стеаридонової кислоти, ейкозатриєнової кислоти, ейкозатетраєнової кислоти, ейкозапентаєнової кислоти, гейнекозапентаєнової кислоти, докозапентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти, тетракозагексаєнової кислоти або їх комбінацій. У іншому втіленні застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки жирна кислота є омега-6 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з лінолевої кислоти, гамма-ліноленової кислоти, ейкозандієнової кислоти, дигомо-гамма-ліноленової кислоти, арахідонової кислоти, докозандієнової кислоти, адренової кислоти, докозапентаєнової кислоти, тетракозатетраєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти або їх комбінацій. У деяких інших втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки жирна кислота є омега-9 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з олеїнової кислоти, ейкозенової кислоти, мідової кислоти, ерукової кислоти, нервонової кислоти або їх комбінацій. У інших втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки жирна кислота є поліненасиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з руменікової кислоти,  $\alpha$ -календової кислоти,  $\beta$ -календової кислоти, якарової кислоти,  $\alpha$ -елеостеаринової кислоти,  $\beta$ -елеостеаринової кислоти, каталпікової кислоти, гранатової кислоти, румеленової кислоти,  $\alpha$ -паринарової кислоти,  $\beta$ -паринарової кислоти, босеопентаноевої кислоти, піноленової кислоти, подокарпової кислоти або їх комбінацій.

[00034] У деяких втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота є жовчною кислотою, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з хенодезоксихолевої кислоти, урсодезоксихолевої кислоти, дезоксихолевої кислоти, гісхолевої кислоти, бета-мурихолевої кислоти, холевої кислоти, літохолевої кислоти, жовчної кислоти, кон'югованої з амінокислотою, або їх комбінацій. У деяких втіленнях жовчною кислотою є холева кислота. У інших втіленнях жовчна кислота, кон'югована з амінокислотою, є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином, або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.

[00035] У деяких втіленнях застосовану для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобну кислоту вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з діоктилсульфобурштинової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтойнової кислоти, додецилсірчаної кислоти, нафтален-1,5-дисульфонової кислоти, нафтален-2-сульфонової кислоти, памової кислоти, ундеканової кислоти або їх комбінацій.

[00036] У інших втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота має молекулярну масу приблизно 200-800 Да.

[00037] У деяких втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота є памовою кислотою. У інших втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота є олеїною кислотою. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до застосованої для виготовлення терапевтичної наночастинки олеїнової кислоти складає приблизно 6:1. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до застосованої для виготовлення терапевтичної наночастинки памової кислоти складає приблизно 1,8:1. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до застосованої для виготовлення терапевтичної наночастинки олеїнової кислоти складає 6:1. У деяких втіленнях масове відношення 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до застосованої для виготовлення терапевтичної наночастинки памової кислоти складає 1,8:1.

[00038] У деяких втіленнях перший полімер, якого застосовано для виготовлення терапевтичної наночастинки є кополімером полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю. У інших втіленнях він є кополімером полі(молочної)кислоти-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю. У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,95. У деяких інших втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,8. У іншому втіленні, кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,75-0,85. У інших втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-



полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної) кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,7-0,9.

[00039] У деяких втіленнях терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 10-25 %. У деяких інших втіленнях терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 10-20 %. У іншому втіленні терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 15-25 %. У інших втіленнях терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 20-30 %.

[00040] У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, якого застосовано для виготовлення терапевтичної наночастинки має середньочислову молекулярну масу полі(молочної)кислоти, яка складає приблизно 15-20 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, яка складає приблизно 4-6 кДа.

[00041] У деяких втіленнях терапевтичну наночастинку отримано з допомогою додаткового заміщення специфічно спрямованим лігандом кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %. У інших втіленнях терапевтичну наночастинку отримано з допомогою додаткового заміщення специфічно спрямованим лігандом кополімеру полі(молочної)кислоти-ко-полі(гліколевої) кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %. У деяких втіленнях специфічно спрямований ліганд є ковалентно зв'язаним з полі(етилен)гліколем.

[00042] У деяких втіленнях застосована для виготовлення терапевтичної наночастинки гідрофобна кислота є поліелектролітом. Наприклад, у деяких втіленнях поліелектроліт вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з полі(стиролсульфонової кислоти), поліакрилової кислоти, поліметакрилової кислоти або їх комбінацій.

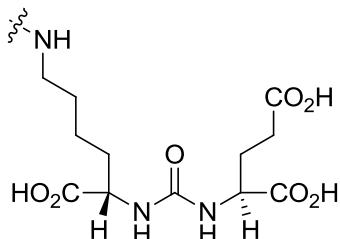
[00043] У деяких втіленнях терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням суміші двох або кількох суттєво гідрофобних кислот. Наприклад, у деяких втіленнях для отримання терапевтичної наночастинки може бути застосовано суміш двох суттєво гідрофобних кислот, суміш трьох суттєво гідрофобних кислот, суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот або суміш п'яти суттєво гідрофобних кислот. У деяких втіленнях суміш суттєво гідрофобних кислот містить олеїнову кислоту та холєву кислоту. У інших втіленнях суміш двох суттєво гідрофобних кислот є сумішшю олеїнової кислоти та холєвої кислоти.

[00044] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить полімер ПЛА - ПЕГ та молярне відношення ПЛА - ПЕГ складає приблизно 5:1.

[00045] У деяких втіленнях терапевтичну наночастинку отримано із застосуванням способу, який полягає у поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, яка містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту; охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази та у фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-{[4-(диметил-аміно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл] сечовиною. Зазначена перша органічна фаза містить терапевтичний засіб, памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке приблизно дорівнює 11:1 та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке приблизно дорівнює 1:3 у органічному розчиннику, який містить бензиловий спирт та етилацетат з масовим відношенням бензилового спирту до етилацетату, яке складає приблизно 1,25. Вказаний перший водний розчин містить поліоксиетилен (100) стеариловий етер, розчинений у бензиловому спирті з масовим відношенням 0,005:1. Поєднання першої органічної фази та першої водної фази у масовому відношенні приблизно 1:5 призводить до отримання другої фази, після чого здійснюють емульгування цієї другої фази та охолодження емульсійної фази 0,1 М лимонною кислотою у водному розчині з рН 4,5 з концентруванням отриманого продукту.

[00046] У інших втіленнях терапевтична наночастинка містить вищезазначений терапевтичний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль та полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінацій.

[00047] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка додатково має специфічно спрямований ліганд та цей ліганд є ПЛА - ПЕГ - ГЛ, в якому ГЛ має наступну структуру:



У деяких втіленнях терапевтична наночастинка також містить солюбілізатор. У деяких втіленнях солюбілізатором є Полісорбат 80. У інших втіленнях солюбілізатором є поліоксиетилен (100) стеариловий етер.

[00048] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину, памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає приблизно 1,8:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 1:3 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає приблизно 44:1. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатором є поліоксиетилен (100) стеариловий етер.

[00049] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину, олеїнову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до олеїнової кислоти, яке складає приблизно 6:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 1:7 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає приблизно 46:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить хелеву кислоту. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатором є Полісорбатом 80.

[00050] У іншому аспекті передбачено фармацевтичну композицію, яка містить описану тут терапевтичну наночастинку та фармацевтично прийнятний наповнювач. Фармацевтична композиція може містити множину передбачених терапевтичних наночастинок.

[00051] У деяких втіленнях ця фармацевтична композиція також містить сахарид. Наприклад, у деяких втіленнях сахарид є дисахаридом, вибраним з групи, яка складається з цукрози або трегалози або їх суміші.

[00052] У деяких втіленнях фармацевтична композиція також містить циклодекстрин. Наприклад, у деяких втіленнях циклодекстрин вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з  $\alpha$ -циклодекстрину,  $\beta$ -циклодекстрину,  $\gamma$ -циклодекстрину, гептакіс-(2,3,6-три-О-бензил)- $\beta$ -циклодекстрину, гептакіс-(2,3,6-три-О-бензоїл)- $\beta$ -циклодекстрину або їх сумішей.

[00053] У іншому аспекті передбачено спосіб лікування захворювання на рак у пацієнта, який цього потребує. Цей спосіб полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективного рівня фармацевтичної композиції, як тут описано. У деяких втіленнях захворювання на рак є хронічним мієлолейкозом. У деяких втіленнях захворювання на рак охоплює, але без обмеження, хронічний мієломоноцитарний лейкоз, гіперезінофільний синдром, нирково-клітинну карциному, гепатоцелюлярну карциному, гострий лімфобластний лейкоз з філадельфійською хромосомою, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, солідну пухлину, мантийноклітинну лімфому, шлунково-кишкову стромальну пухлину або рак голови та шиї. У деяких втіленнях цей рак є раком молочної залози.

[00054] У іншому аспекті спосіб лікування шлунково-кишкової стромальної пухлини у пацієнта, який цього потребує, полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективної кількості описаної тут фармацевтичної композиції.

[00055] У іншому аспекті передбачено спосіб отримання терапевтичних наночастинок, який полягає у поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, яка містить перший полімер, вищезазначений терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту; у наступному охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази та у кінцевому фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок.

[00056] У деяких втіленнях цей спосіб також полягає у поєднанні вищезазначеного терапевтичного засобу із застосуванням суттєво гідрофобної кислоти у другій фазі перед її емульгуванням. У деяких втіленнях цей терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота утворюють гідрофобну іонну пару перед емульгуванням другої фази. У деяких інших втіленнях

вищезазначений терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота утворюють гідрофобну іонну пару під час емульгування другої фази. У деяких втіленнях цей спосіб також полягає у поєднанні вищезазначеного терапевтичного засобу та суттєво гідрофобної кислоти у другій фазі суттєво одночасно з емульгуванням другої фази. Наприклад, у деяких втіленнях перша органічна фаза містить вищезазначений терапевтичний засіб та перший водний розчин містить суттєво гідрофобну кислоту.

[00057] У деяких втіленнях вищезазначений терапевтичний засіб при протонуванні має одне значення  $pK_a$ , суттєво гідрофобна кислота має друге значення  $pK_a$  та емульсійну фазу охолоджено водним розчином, який має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . Наприклад, у деяких втіленнях охолоджена фаза має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У інших втіленнях вищезазначений терапевтичний засіб при протонуванні має одне значення  $pK_a$ , суттєво гідрофобна кислота має друге значення  $pK_a$  та перший водний розчин має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У деяких інших втіленнях pH дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться приблизно на однаковій відстані між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

[00058] У деяких втіленнях вищезазначений терапевтичний засіб при протонуванні має одне значення  $pK_a$ , суттєво гідрофобна кислота має друге значення  $pK_a$  та емульсійну фазу охолоджено водним розчином, який має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . Наприклад, у деяких втіленнях охолоджена фаза має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У інших втіленнях вищезазначений терапевтичний засіб при протонуванні має одне значення  $pK_a$ , суттєво гідрофобна кислота має друге значення  $pK_a$  та перший водний розчин має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$  між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У деяких інших втіленнях pH дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться приблизно на однаковій відстані між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

[00059] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування в якості терапевтичного засобу у пацієнта.

[00060] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування з метою отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

[00061] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для застосування у пацієнта в якості антиінвазивного засобу, призначеного для стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання.

[00062] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у профілактиці або у лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

[00063] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як тут описано, для застосування у профілактиці або у лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

[00064] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у профілактиці або лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

[00065] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, для отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

[00066] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування з метою отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

[00067] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у пацієнта в якості антиінвазивного засобу, призначеного для стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання.

[00068] У іншому аспекті запропоновано спосіб отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

[00069] У іншому аспекті запропоновано спосіб отримання антиінвазивного ефекту шляхом стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

[00070] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування у профілактиці або лікуванні солідного пухлинного захворювання у пацієнта.

[00071] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у профілактиці або лікуванні солідного пухлинного захворювання у пацієнта.

5 [00072] У іншому аспекті запропоновано спосіб профілактики або лікування солідного пухлинного захворювання у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

Стислий опис фігур.

[00073] Фіг. 1 є схемою процесу емульгування, призначеного для отримання наночастинок.

[00074] Фіг. 2A та 2B є діаграмами цього процесу емульгування.

10 [00075] Фіг. 3 є зображенням профілів вивільнення *in vitro* наночастинок трьох описаних нижче композицій, відповідно визначених тут, як Композиції А, В та С, кожна з яких містить 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину. Планками похибок позначено стандартне відхилення. Температура водної бані = 37 °C.

15 [00076] Фіг. 4 є зображенням фармакокінетичних характеристик наночастинок трьох описаних тут композицій, відповідно визначених тут, як Композиції А, В та С, кожна з яких містить 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1, 3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину у щурів лінії Wistar Han; тобто (а) відображенням фармакокінетичних характеристик наночастинки у порівнянні з вільним терапевтичним засобом, тоді як у (b) наведені ті ж саме дані з нехтуванням фармакокінетичних характеристик вільного терапевтичного засобу.

20 [00077] Фіг. 5 є зображенням профілів вивільнення *in vitro* терапевтичного засобу, тобто 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини з Композиції А. Планками похибок позначено стандартне відхилення. Температура водної бані = 37°C.

25 [00078] Фіг. 6 є зображенням профілів вивільнення *in vitro* терапевтичного засобу, тобто 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини з Композиції С із застосуванням охолоджуючого розчину, буферизованого лимонною кислотою до рН 4,5.

30 [00079] Фіг. 7 є зображенням регламентованих досліджень ксенотрансплантату MDAMB361, здійснених на мишах SCID/bg жіночої статі, які отримували дозовану кількість або наночастинок Композиції В або 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини (чистий АФІ (активний фарма- цевтичний інгредієнт)) раз на кожні 8 днів у порівнянні із застосуванням раз на кожні 4 дні.

35 [00080] Фіг. 8A, 8B та 8C є зображеннями регламентованих досліджень ксенотрансплантату MDAMB361, здійснених на мишах SCID/bg жіночої статі, які отримували дозовану кількість або наночастинок Композиції А, В або С або чистого АФІ раз на кожні 8 днів у порівнянні із застосуванням раз на кожні 4 дні та досліджень змінення pS6 *in vivo* із застосуванням наночастинок Композиції А, В або С або 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини (чистий АФІ).

Скороченням ТА позначено терапевтичний засіб.

40 [00081] Фіг. 9 є зображенням досліджень пригнічення пухлинного росту із застосуванням модельної клітинної лінії WM266-4 та мишей *nu/nu* жіночої статі, які отримали лікування наночастинками Композиції В або С або 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною (чистий АФІ).

Скороченням ТА позначено терапевтичний засіб.

45 [00082] Фіг. 10 є зображенням аналітичних досліджень рівнів глюкози та інсуліну в організмі мишей та щурів після їх лікування наночастинками Композиції В або С або 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною (чистий АФІ).

50 [00083] Визначення, наведені в цій заявці, призначено для уточнення застосованих тут термінів.

[00084] Термін "тут" означає застосування в тексті цієї заявки.

55 [00085] Якщо не зазначено іншого, то всі застосовані тут технічні та наукові терміни мають ті ж саме значення, як і ті, які зазвичай є зрозумілими пересічному фахівцеві у галузі, до якої належить цей винахід. Хоча способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним в цьому документі, може бути застосовано у практичному втіленні або під час випробування винаходу, прийнятні для цього способи та матеріали буде описано нижче. Матеріали, способи та приклади є виключно ілюстративними та не призначені для обмеження винаходу. Всі зазначені тут публікації, патенти та інші документи включено сюди повністю шляхом посилання.

[00086] Кожне описане тут втілення винаходу може бути вибрано або окремо або у поєднанні з будь-яким одним або кількома іншими втіленнями винаходу.

[00087] Під словом "містить" або його варіаціями, як-то "що містить" або "який містить" в контексті цієї заявки слід розуміти включення зазначеного цілого числа або групи цілих чисел, не виключаючи також застосування будь-якого іншого цілого числа або групи цілих чисел.

[00088] Якщо в тексті цієї заявки описано композиції, які мають, містять або включають певні компоненти, то передбачається, що ці композиції також можуть складатися або суттєво складатися з цих перелічених компонентів. Так само, якщо описано, що способи або процеси мають, включають або містять певні операції, то ці процеси також можуть суттєво складатися або складатися із зазначених операцій. Також слід розуміти, що послідовність здійснення операцій або певних дій буде несуттєвою, доки описані тут композиції та способи будуть залишатися діючими. До того ж, дві операції або більшу кількість операцій або дій може бути здійснено одночасно.

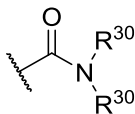
[00089] Під застосованим тут терміном "або" слід розуміти "та/або", якщо тільки в контексті чітко не зазначено іншого.

[00090] Термін "алкокси" має відношення до алкільних груп, переважно до груп нижчих алкілів з приєднаним до них атомом кисню. Характерні алкокси-групи включають метокси, етокси, пропокси, *трет*-бутокси тощо.

[00091] Крім того, термін "алкіл" (або "нижчий алкіл"), як тут застосовано, призначений охоплювати як "незаміщені алкіли", так і "заміщені алкіли" та останні з них мають відношення до алкільних функціональних груп, які мають замісники, які замінюють водень біля одного або кількох карбонових атомів у складі вуглеводневої основи. Такі замісники, якщо особливо не зазначено іншого, можуть включати, наприклад, галоген, гідроксил, карбоніл (як-то карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (як-то тіоестер, тіоацетат або тіоформат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аміно, амід, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамід, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичну групу. Фахівцям буде зрозуміло, що заміщені на вуглеводневому ланцюзі групи також у разі необхідності може бути заміщено. Наприклад, замісники заміщеного алкілу можуть включати заміщені та незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амід, фосфорилю (включаючи фосфонат та фосфинат), сульфоніл (включаючи сульфат, сульфонамід, сульфамойл та сульфонат) та силільні групи, а також етери, алкілтіоли, карбоніли (включаючи кетодини, альдегіди, карбоксилати та естери), групи -CF<sub>3</sub>, -CN тощо.

[00092] Під терміном "C<sub>x-y</sub>" у разі застосування у поєднанні з хімічною групою, як-то ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси маються на увазі групи, які містять від x до y карбонових атомів у ланцюзі. Наприклад, термін "C<sub>x-y</sub>алкіл" має відношення до заміщених або незаміщених насичених вуглеводних груп, включаючи алкіли з прямим та розгалуженим ланцюгами, які містять від x до y карбонових атомів у ланцюзі, включаючи галоалкільні групи, як-то трифторметил та 2,2,2-трифторетил тощо. C<sub>0</sub> алкіл вказує на водень у разі знаходження групи у кінцевому положенні та внутрішнього зв'язку.

[00093] Термін "амід", як тут застосовано, має відношення до групи:



в якій кожний R<sup>30</sup> незалежним чином являє собою водень або гідрокарбильну групу або два R<sup>30</sup> знаходяться разом з атомом N, до якого вони прикріплені, утворюючи гетероцикл, який має від 4 до 12 атомів у кільцевій структурі.

[00094] Термін "арил" як тут застосовано, охоплює заміщені або незаміщені однокільцеві ароматичні групи, в яких кожний атом кільця є карбоном. Переважним чином, таким кільцем є 5-7-членне кільце, більш переважно 6-членне кільце. Термін "арил" також охоплює поліциклічні кільцеві системи, які мають два або більше циклічних кільця, в яких два або більше карбонів або гетероатомів є загальними для двох суміжних кілець, в яких щонайменше одне кільце є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами, гетероарілами та/або гетероциклілами.

[00095] Терміни "арилалкіл" або "аралкіл", як тут застосовано, мають відношення до алкільної групи, заміщеної на арилову групу.

[00096] Термін "азидо" відомий у цій галузі та має відношення до групи —N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>.

[00097] Термін "карбокси", як тут застосовано, має відношення до групи за формулою -CO<sub>2</sub>H.

[00098] Терміни "гало" та "галоген" як тут застосовано, означають галоген та охоплюють хлоро, фторо, бромо та йодо.

[00099] Термін "гідрокарбіл", як тут застосовано, має відношення до групи, яка зв'язана карбоновим атомом, який не має =O або =S замісника та звичайно має щонайменше один карбон-гідрогеновий зв'язок та переважно карбоновий основний ланцюг, але вибірково може містити гетероатоми. Отже, вважається, що такі групи, як метил, етоксидетил, 2-піридил та трифторметил для цілей цієї заявки вважаються гідрокарбілами, але замісники, як-то ацетил (який має =O замісник на зв'язуючому карбоні) та етокси (який зв'язано через кисень, а не через карбон) гідрокарбілами не вважаються. Гідрокарбільні групи складаються, але без обмеження, з арилу, карбоциклу, гетероциклілу, алкілу, алкенілу, алкінілу та їх комбінацій.

[000100] Термін "гідрокси", як тут застосовано, має відношення до -ОН групи.

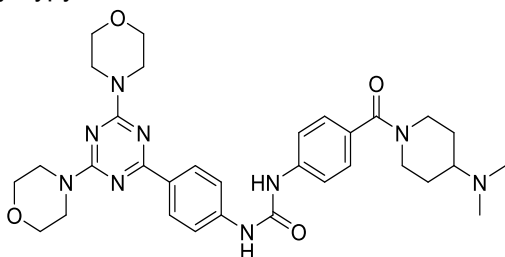
[000101] Термін "заміщений" має відношення до функціональних груп, які мають замісники, що заміщують водень на одному або кількох карбових атомах основного ланцюга. Слід розуміти, що термін "заміщення" або "заміщений на" включає неявну умову, що таке заміщення знаходиться у відповідності із допустимою валентністю заміщеного атома та замісника та призводить до появи стійкої сполуки, наприклад, нездатної до спонтанно трапляючихся перетворень, як-то перегрупування, циклізація, елімінація тощо. Як тут застосовано, передбачено, що термін "заміщений" охоплює всі прийнятні замісники органічних сполук. У широкому сенсі, ці прийнятні замісники охоплюють ациклічні та циклічні, розгалужені та нерозгалужені, карбоциклічні та гетероциклічні, ароматичні та неароматичні замісники органічних сполук. Прийнятними замісниками може бути один або декілька та однакові або різні відповідні органічні сполуки. Для цілей цієї заявки, гетероатоми, як-то нітроген можуть мати водородні замісники та/або будь-які прийнятні замісники описаних тут органічних сполук, які задовольняють валентностям гетероатомів.

[000102] Зами́сники можуть охоплювати містити будь-які описані тут замісники, наприклад, але без обмеження, галоген, гідроксил, карбоніл (як-то карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (як-то тіоестер, тіоацетат або тіоформат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аміно, амідо, амідин, імін, ціано, нітро, ази́до, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамідо, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичні групи. Фахівцям буде зрозуміло, що самі замісники у разі необхідності також може бути заміщено. Якщо чітко не зазначено, як "незаміщений", то під посиланнями на хімічні функціональні групи слід також розуміти й їх заміщені варіанти. Наприклад, посилання до "арильної" групи або складової неявно охоплює як заміщені, так і незаміщені варіанти.

[000103] "Вибірковий" або "вибірково" означає, що описані подальші події можуть відбутися або не відбутися, отже ця заявка охоплює випадки, коли ці обставини виникають та випадки, коли їх немає. Наприклад, фраза "вибірково заміщений" означає, що безводневий замісник може бути або може й не бути присутнім на цьому атомі та, таким чином, ця заявка охоплює структури, в яких є безводневий замісник та структури, в яких він є відсутнім.

[000104] Терміни "здоровий" та "нормальний" застосовано тут взаємозамінно для позначення пацієнта або певної клітини або тканини, позбавленої (щонайменше в межах границі визначення) захворювань.

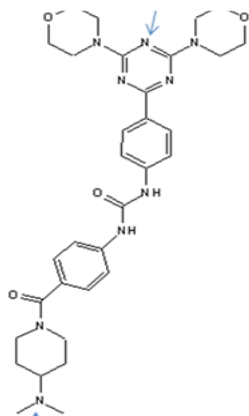
[000105] Якщо не зазначено іншого, то термін "базовий терапевтичний засіб" або "терапевтичний засіб" має відношення до терапевтичного засобу 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл] карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини або її фармацевтично прийнятної солі. Ця сполука має наведену нижче структуру:



Її описано у Патенті США № 8039469, вміст якого включено сюди з допомогою посилання. Обчислений логарифм коефіцієнту розподілу октанол / фізіологічний розчин (clogP) = 1,24 (обчислений коефіцієнт розподілу). Константа розподілення logD з pH 6,5=0,212, тоді, як logD з pH 7,4=1,08. Як зазначено вище, ця сполука є базовим компонентом та терапевтичним засобом, який містить здатний до протонування нітроген. Як тут застосовано, термін "терапевтичний засіб, який містить здатний до протонування нітроген" охоплює будь-який фармацевтично

- активний засіб, який містить щонайменше одну здатну до протонування функціональну групу, яка містить нітроген. Іншими словами, цей терапевтичний засіб має атом нітрогену, на якому існує самотня пара електронів, яка потенційно може прийняти протон.  $pK_a$  має відношення до константи дисоціації кислоти на логарифмічній шкалі відповідної протонованої форми цього терапевтичного засобу. Іншими словами, якщо протон ( $H^+$ ) буде присутнім на атомах нітрогену в місці, позначеному стрілкою, то терапевтичний засіб буде мати позначене нижче значення  $pK_a$ :

ACD- 5.85



ACD- 9.06

- [000106] Інформацію стосовно  $pK_a$  основного визначального нітрогену (нижня стрілка) та іншого, менш визначального, але також здатного до протонування нітрогену (верхня стрілка) наведено вище. ACD є величиною, обчисленою із застосуванням стандартних відомих у цій галузі способів, як-то способи, описані у роботі Liao CZ, Nicklaus MC. Comparison of nine programs predicting  $pK(a)$  values of pharmaceutical substances. ("Порівняння дев'яти програм попереднього розрахунку значень  $pK(a)$  фармацевтичних речовин") *J. Chem. Inform. Model.* 49(12):2801–2812, **2009**. Слід розуміти, що  $pK_a$  терапевтичного засобу має відношення до його протонованої форми.

- [000107] Терапевтичний засіб за винаходом має один або декілька хіральних центрів та винахід стосується кожного окремого енантіомеру таких сполук, а також сумішей таких енантіомерів. У разі існування численних хіральних центрів, винахід стосується кожної такої комбінації, а також сумішей цих комбінацій. Винахід також стосується всіх хіральних, діастереомеричних та рацемічних форм структури, незважаючи на особливо зазначену певну стереохімічну або ізомерну форму. Способи отримання оптично активних форм, наприклад, з допомогою розділення рацемічних форм або з допомогою синтезу з оптично активних початкових матеріалів, є добре відомими у цій галузі.

- [000108] Термін "в значній мірі" у разі із застосуванням з посиланням до сполуки, як-то до "гідрофобної кислоти" має відношення до сполуки, наявної в кількості щонайменше 1 % за масою або має відношення до гідрофобної кислоти з  $\log P$  вище 2. Гідрофобна кислота з  $\log P$  вище 2 має підвищену тенденцію до розділення у органічну фазу.

- [000109] Термін "гідрофобна кислота" має відношення до ліпофільної кислоти, яка має  $\log -7$  або вище, тобто, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.

- [000110] Описані тут наночастинки також можуть містити фармацевтично прийнятні солі терапевтичного засобу. Типові "фармацевтично прийнятні солі" включають, але без обмеження, наприклад, водорозчинні та водонерозчинні солі, як-то ацетат, алюміній, амсонат (4,4-діаміностилбен-2,2-дисульфат), бензатин (N, N'-добензилетилендіамін), бензенсульфонат, бензоат, бікарбонат, вісмут, бісульфат, бітартрат, борат, бромід, бутират, кальцій, кальцію едетат, камзилат (камфоросульфат), карбонат, хлорид, холін, цитрат, клавуларіат, діетаноламін, дигідрохлорид, дифосфат, едетат, едизилат (камфоросульфат), езилат (етансульфонат), етилендіамін, фумарат, глюцептат (глюкогептанат), глюконат, глюкуронат, глютамат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гідрабрамін(N, N'-біс(дегідроабіетил)етилендіамін), гідробромід, гідрохлорид, гідрокси- нафтоат, 1-гідрокси-2-нафтоат, 3-гідрокси-2-нафтоат, йодид, ізотіонат (2-гідрокси- етансульфонат), лактат, лактобіонат, лаурат, лаурилсульфат, літій, магній, малат, малеат, манделат, меглюмін (1-

дезоксиг-1-(метиламіно)-D-глюцитол), мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, нарзилат, нітрат, амонієву сіль N-метилглюкаміну, олеат, оксалат, пальмітат, памоат (4,4'-метиленбіс-3-гідрокси-2-нафтоат або ембонат), пантотенат, фосфат, пікрат, полігалактуронат, калій, пропіонат, р-толуолсульфонат, саліцилат, натрій, стеарат, основний ацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаліцилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат (8-хлоро-3,7-дигідро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-диодин), триетилйодид, трометамін (2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол), валерат та солі цинку.

[000111] У разі застосування тут відсоткової позначки вона означає відсоток за масою, якщо тільки не зазначено іншого.

[000112] Тут описано полімерні наночастинки, які містять основний терапевтичний засіб та способи їх отримання та застосування.

[000113] У деяких втіленнях включення (тобто додавання, як добавки) кислоти, яка суттєво є гідрофобною (наприклад, жирної кислоти та/або жовчної кислоти) у зазначену наночастинку та/або включення цієї операції до процесу отримання цих наночастинок може призвести до появи наночастинок з підвищеним вмістом терапевтичного засобу. Крім того, у деяких втіленнях, наночастинки, які містять та/або які було отримано у присутності гідрофобної кислоти можуть виявляти покращені властивості контрольованого вивільнення. Наприклад, ці наночастинки можуть більш повільно вивільняти терапевтичний засіб у порівнянні з наночастинками, отриманими у відсутності гідрофобної кислоти.

[000114] Без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що описані наночастинкові композиції, які містять гідрофобну кислоту (наприклад, жирну кислоту та/або жовчну кислоту) мають значно покращені властивості (наприклад, вміст терапевтичного засобу та/або профіль вивільнення) через утворення гідрофобних іонних пар (HIP), між терапевтичним засобом на неподіленій парі електронів на одному або кількох атомів нітрогену, які належать цьому лікарському засобу та знаходяться, наприклад, на амінній групі та кислоті. Як тут застосовано, HIP є парою протилежно заряджених іонів, які утримуються разом завдяки Кулонівському притягання. Також, без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що у деяких втіленнях HIP може бути застосовано для збільшення гідрофобності терапевтичного засобу, який містить здатні до іонізації групи (наприклад, аміни). Якщо терапевтичний засіб має збільшену гідрофобність, то це буде корисним для наночастинкових композицій, проте призведе до утворення HIP, які можуть надати лікарському засобу підвищених розчинних властивостей у органічних розчинниках. Утворення HIP, як тут передбачено, може призвести до появи наночастинок, які, наприклад, будуть мати збільшений вміст терапевтичного засобу. Повільніше вивільнення терапевтичного засобу з наночастинок також може у деяких втіленнях траплятися, наприклад, завдяки зниженню його розчинності у водному розчині. До того ж, утворення комплексів між терапевтичним засобом та великими гідрофобними протиіонами може уповільнити дифузію цього терапевтичного засобу в полімерній матриці. Перевагу забезпечить утворення HIP, яке відбувається без потреби у ковалентному зв'язуванні гідрофобної групи з терапевтичним засобом.

[000115] Без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що сила HIP впливає на вміст терапевтичного засобу та швидкість вивільнення передбачених наночастинок. Наприклад, силу HIP може бути збільшено за рахунок збільшення величини різниці між значеннями  $pK_a$  протонованої форми терапевтичного засобу та  $pK_a$  гідрофобної кислоти, як більш детально буде обговорено нижче. Також без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що умови утворення іонних пар впливають на вміст терапевтичного засобу та швидкість вивільнення передбачених наночастинок.

[000116] Описані тут наночастинки містять один, два, три або більше біосумісних та/або біорозкладаних полімерів. Наприклад, передбачена наночастинка може містити один або більше блок-кополімерів, які містять біорозкладаний полімер та полі(етиленгліколь) (ПЕГ) та масова частка яких складає приблизно 35-99,75 % та у деяких втіленнях - приблизно 50-99,75 %, у інших втіленнях - приблизно 50-99,5 %, у деяких втіленнях - приблизно 50-99 %, у іншому втіленні - приблизно 50-98 %, у інших втіленнях - приблизно 50-97 %, у інших втіленнях - приблизно 50-96 %, у інших втіленнях - приблизно 50-95 %, у інших втіленнях - приблизно 50-94 %, у інших втіленнях - приблизно 50-93 %, у інших втіленнях - приблизно 50 – 92 %, у іншому втіленні - приблизно 50-91 %, у інших втіленнях - приблизно 50-90 %, у інших втіленнях - приблизно 50-85 %; приблизно 60-85 %, у інших втіленнях - приблизно 65-85 % та у деяких втіленнях - приблизно 50-80 % та біорозкладаний гомополімер, масова частка якого складає приблизно 0-50 %.

[000117] У деяких втіленнях передбачена наночастинка може містити один або більше блок-кополімерів, які містять біорозкладаний полімер та полі(етиленгліколь) (ПЕГ) та масова



частка яких складає приблизно 35-99,75 %, у інших втіленнях - 50-99,75 %, у інших втіленнях - 50-99,5 %, у інших втіленнях - 50-99 %, у інших втіленнях - 50-98 %, у інших втіленнях - 50-97 %, у інших втіленнях - 50-96 %, у інших втіленнях - 50-95 %, у інших втіленнях - 50-94 %, у інших втіленнях - 50-93 %, у інших втіленнях - 50 – 92 %, у інших втіленнях - 50-91 %, у інших втіленнях - 50-90 %, у інших втіленнях - 50-85 %, у інших втіленнях - 60-85 %, у інших втіленнях - 65-85 % та у інших втіленнях - 50-80 % та біорозкладаний гомополімер, масова частка якого складає 0-50 %.

[000118] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом можуть містити терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-35 %, приблизно 0,2-25 %, приблизно 0,2-20 %, приблизно 0,2-10 %, приблизно 0,2-5 %, приблизно 0,5-5 %, приблизно 0,75-5 %, приблизно 1-5 %, приблизно 2-5 %, приблизно 3-5 %, приблизно 1-20 %, приблизно 2-20 %, приблизно 3-20 %, приблизно 4-20 %, приблизно 5-20 %, приблизно 1-15 %, приблизно 2-15 %, приблизно 3-15 %, приблизно 4-15 %, приблизно 5-15 %, приблизно 1-10 %, приблизно 2-10 %, приблизно 3-10 %, приблизно 4-10 %, приблизно 5-10 %, приблизно 10-30 % або приблизно 15-25 %.

У деяких втіленнях наночастинки за винаходом містять терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2, приблизно 0,3, приблизно 0,4, приблизно 0,5, приблизно 0,6, приблизно 0,7, приблизно 0,8, приблизно 0,9, приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 11, приблизно 12, приблизно 13, приблизно 14, приблизно 15, приблизно 16, приблизно 17, приблизно 18, приблизно 19, приблизно 20, приблизно 21, приблизно 22, приблизно 23, приблизно 24, приблизно 25, приблизно 26, приблизно 27, приблизно 28, приблизно 29 або приблизно 30 %.

[000119] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом можуть містити терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-35 %, 0,2-25 %, 0,2-20 %, 0,2-10 %, 0,2-5 %, 0,5-5 %, 0,75-5 %, 1-5 %, 2-5 %, 3-5 %, 1-20 %, 2-20 %, 3-20 %, 4-20 %, 5-20 %, 1-15 %, 2-15 %, 3-15 %, 4-15 %, 5-15 %, 1-10 %, 2-10 %, 3-10 %, 4-10 %, 5-10 %, 10-30 % або 15-25 %. У деяких втіленнях ці наночастинки містять терапевтичний засіб, масова частка якого складає 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 %.

[000120] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом містять гідрофобну кислоту (наприклад, жирну кислоту та/або жовчну кислоту) та/або їх отримано з допомогою процесу, який полягає у застосуванні гідрофобної кислоти. Такі наночастинки можуть мати більший вміст терапевтичного засобу, ніж наночастинки, отримані з допомогою процесу без застосування гідрофобної кислоти. Наприклад, вміст терапевтичного засобу (наприклад, за масою) у зазначених наночастинках, отриманих з допомогою процесу, який полягає у застосуванні гідрофобної кислоти може бути більшим приблизно у 2-10 разів або навіть ще більшим, ніж наночастинки, отримані з допомогою процесу без застосування гідрофобної кислоти. У деяких втіленнях вміст терапевтичного засобу (за масою) у зазначених наночастинках, отриманих з допомогою першого процесу, який полягає у застосуванні гідрофобної кислоти може бути щонайменше приблизно у 2 рази більшим, щонайменше приблизно у 3 рази більшим, щонайменше приблизно у 4 рази більшим, щонайменше приблизно у 5 разів більшим або щонайменше приблизно у 10 разів більшим, ніж подібні наночастинки, отримані з допомогою другого процесу, який є ідентичним першому за виключенням відсутності застосування гідрофобної кислоти.

[000121] У деяких втіленнях вміст терапевтичного засобу (наприклад, за масою) у зазначених наночастинках, отриманих з допомогою процесу, який полягає у застосуванні гідрофобної кислоти може бути у 2-10 разів або навіть ще більшим, ніж вміст терапевтичного засобу у зазначених наночастинках, отриманих з допомогою процесу без застосування гідрофобної кислоти. У деяких втіленнях вміст терапевтичного засобу (за масою) у зазначених наночастинках, отриманих з допомогою першого процесу, який полягає у застосуванні гідрофобної кислоти може бути щонайменше у 2 рази більшим, щонайменше у 3 рази більшим, щонайменше у 4 рази більшим, щонайменше у 5 разів більшим або щонайменше у 10 разів більшим, ніж подібні наночастинки, отримані з допомогою другого процесу, який є ідентичним першому за виключенням відсутності застосування гідрофобної кислоти.

[000122] Також передбачено застосування будь-якої прийнятної гідрофобної кислоти. У деяких втіленнях гідрофобною кислотою може бути карбонова кислота (наприклад, монокарбонова кислота, дикарбонова кислота, трикарбонова кислота тощо), сульфїнова кислота, сульфенова кислота або сульфонова кислота. У деяких випадках передбачена гідрофобна кислота може містити суміш двох або кількох кислот. Наприклад, у деяких втіленнях гідрофобна кислота може містити суміш двох суттєво гідрофобних кислот, суміш трьох суттєво

гідрофобних кислот, суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот або п'яти суттєво гідрофобних кислот. У деяких втіленнях суміш суттєво гідрофобних кислот містить олеїнову кислоту та холеву кислоту. У інших втіленнях суміш двох гідрофобних кислот є олеїною кислотою та холевою кислотою.

5 [000123] У деяких випадках у композиції може бути застосовано сіль гідрофобної кислоти.

[000124] Наприклад, зазначена карбонова кислота може бути аліфатичною карбоною кислотою (наприклад, карбоною кислотою, як має циклічний або ациклічний, розгалужений або нерозгалужений вуглеводний ланцюг). Зазначені карбонові кислоти у деяких втіленнях може бути заміщено однією або кількома функціональними групами, які включають, але без обмеження, галоген (тобто F, Cl, Br та I), сульфоніл, нітро та оксо. У деяких втіленнях зазначена карбонова кислота може бути незаміщеною.

15 [000125] Типові жирнові кислоти можуть включати заміщені або незаміщені жирні кислоти (наприклад, C<sub>6</sub>-C<sub>50</sub> жирною кислотою). У деяких випадках жирна кислота може бути C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> жирною кислотою або C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub> жирною кислотою. У деяких випадках жирна кислота може бути насиченою або ненасиченою, наприклад, жирна кислота може бути мононенасиченою жирною кислотою або поліненасиченою жирною кислотою. У деяких втіленнях подвійний зв'язок ненасиченої жирної кислотної групи може мати *цис*-конформацію. У деяких втіленнях подвійний зв'язок ненасиченої жирної кислотної групи може мати *транс*-конформацію. Ненасичені жирні кислоти включають, але без обмеження, омега-3, омега-6 або омега-9 жирні кислоти.

20 [000126] Необмежені приклади насичених жирних кислот включають капронову кислоту, енантову кислоту, каприлову кислоту, пеларгонову кислоту, капринову кислоту, ундеканову кислоту, лауринову кислоту, тридеканову кислоту, міристилову кислоту, пентадеканову кислоту, пальмітинову кислоту, маргарінову кислоту, стеаринову кислоту, нонадеканову кислоту, арахінову кислоту, генейкозанову кислоту, бегенову кислоту, трикозанову кислоту, 25 лігноцеринову кислоту, пентакозанову кислоту, церотинову кислоту, гептакозанову кислоту, монтанову кислоту, нонакозанову кислоту, мелісинову кислоту, гентриаконтанову кислоту, лацеринову кислоту, псиластеаринову кислоту, гедову кислоту, церопластову кислоту, гексатрианконтанову кислоту або їх комбінації.

[000127] Необмежені приклади ненасичених жирних кислот включають гексадекатрієнову кислоту, альфа-ліноленову кислоту, стеаридонову кислоту, ейкозатрієнову кислоту, ейкозатетраєнову кислоту, ейкозапентаєнову кислоту, гейнекозапентаєнову кислоту, докозапентаєнову кислоту, докозагексаєнову кислоту, тетракозапентаєнову кислоту, тетракозагексаєнову кислоту, лінолеву кислоту, гамма-ліноленову кислоту, ейкозандієнову кислоту, дигомо-гамма-ліноленову кислоту, арахідонову кислоту, докозадієнову кислоту, адренову кислоту, докозапентаєнову кислоту, тетракозатетраєнову кислоту, тетракозапентаєнову кислоту, олеїнову кислоту ( $pK_a = \sim 4-5$ ;  $\log P=6,78$ ), ейкозєнову кислоту, мідову кислоту, ерукову кислоту, нервонову кислоту, руменікову кислоту,  $\alpha$ -календову кислоту,  $\beta$ -календову кислоту, якарову кислоту,  $\alpha$ -елеостеаринову кислоту,  $\beta$ -елеостеаринову кислоту, каталпікову кислоту, гранатову кислоту, румелєнову кислоту,  $\alpha$ -паринарову кислоту,  $\beta$ -паринарову кислоту, босеопентанєєву кислоту, піноленову кислоту, подокарпову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, вакєєнову кислоту, гадолеїнову кислоту, ерукову кислоту або їх комбінації.

[000128] Інші необмежені приклади гідрофобних кислот включають ароматичні кислоти, як-то 1-гідрокси-2-нафтоїну кислоту (тобто ксинафоеву кислоту) ( $pK_a = \sim 2-3$ ;  $\log P=2,97$ ), нафтален-1,5-дисульфову кислоту ( $pK_a = -2$ ;  $\log P=1,3$ ), нафтален-2-сульфову кислоту ( $pK_a = -1,8$ ;  $\log P=2,1$ ), памову кислоту ( $pK_a=2,4$ ;  $\log P=6,17$ ), коричну кислоту, фенілоцтову кислоту, ( $\pm$ )-камфоро-10-сульфову кислоту, додецилбензенсульфову кислоту ( $pK_a = -1,8$ ;  $\log P=6,6$ ) або їх комбінації. Інші необмежені приклади гідрофобних кислот включають додецилсірчану кислоту ( $pK_a = -0,09$ ;  $\log P=4,5$ ), діоктилсульфобурштинову кислоту (тобто докузатову кислоту) ( $pK_a = -0,8$ ;  $\log P=5,2$ ), диолеїл-фосфатидилову кислоту ( $pK_a = \sim 2$ ) або вітамін D<sub>3</sub>-сульфат ( $pK_a = -1,5$ ).

[000129] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може бути жовчною кислотою. Необмежені приклади жовчних кислот включають хенодезоксихолеву кислоту, урсодезоксихолеву кислоту, дезоксихолеву кислоту ( $pK_a=4,65$ ;  $\log P=3,79$ ), гіохолеву кислоту, бета-мурихолеву кислоту, холеву кислоту ( $pK_a = \sim 4,5$ ;  $\log P=2,48$ ), таурохолеву кислоту, холестерилсульфат ( $pK_a = -1,4$ ), літохолеву кислоту, кон'юговану з амінокислотою жовчну кислоту або їх комбінації. Кон'юговану з амінокислотою жовчну кислоту може бути приєднано до будь-якої прийнятної амінокислоти. У деяких втіленнях кон'югована з амінокислотою жовчна кислота є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.

[000130] У деяких випадках гідрофобна кислота може бути поліелектролітом. Наприклад, поліелектроліт може бути полісульфоною кислотою (наприклад, полі(стиролсульфонова кислота) або декстрансульфат) або полікарбоною кислотою (наприклад, поліакрилова кислота або поліметакрилова кислота).

5 [000131] У деяких випадках передбачена гідрофобна кислота може мати молекулярну масу, яка буде меншою, ніж приблизно 1000 Да. У деяких втіленнях вона буде меншою, ніж приблизно 500 Да, меншою, ніж приблизно 400 Да, меншою, ніж приблизно 300 Да, меншою, ніж приблизно 250 Да, меншою, ніж приблизно 200 Да та меншою, ніж приблизно 150 Да. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати молекулярну масу приблизно 100-1000 Да, приблизно 200-800 Да, приблизно 200-600 Да, приблизно 100-300 Да, приблизно 200-400 Да, приблизно 300-500 Да та приблизно 300-1000 Да. У деяких втіленнях передбачена кислота може мати молекулярну масу, яка буде вищою, ніж приблизно 200 кДа, вищою, ніж приблизно 300 Да, вищою, ніж приблизно 400 Да та вищою, ніж приблизно 500 Да. У деяких втіленнях швидкість вивільнення терапевтичного засобу з наночастинок може бути уповільнено з допомогою збільшення молекулярної маси застосованої у наночастиновій композиції гідрофобної кислоти.

15 [000132] У деяких випадках передбачена гідрофобна кислота може мати молекулярну масу, яка буде меншою, ніж 1000 Да. У деяких втіленнях вона буде меншою, ніж 500 Да, меншою, ніж 400 Да, меншою, ніж 300 Да, меншою, ніж 250 Да, меншою, ніж 200 Да та меншою, ніж 150 Да. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати молекулярну масу 100-1000 Да, 200-800 Да, 200 Да - 600 Да, 100-300 Да, 200-400 Да, 300-500 Да та 300-1000 Да. У деяких втіленнях передбачена кислота може мати молекулярну масу, яка буде вищою, ніж 200 кДа, вищою, ніж 300 Да, вищою, ніж 400 Да та вищою, ніж 500 Да.

20 [000133] У деяких втіленнях гідрофобну кислоту може бути вибрано, щонайменше частково, беручи за основу силу кислоти. Наприклад, гідрофобна кислота може мати визначене з температурою 25 °С значення константи дисоціації кислоти у воді ( $pK_a$ ), яке буде дорівнювати приблизно -5 – 7 та у деяких втіленнях це значення, визначене з температурою 25 °С може складати приблизно -3-5, приблизно -3-4, приблизно -3-3,5, приблизно -3-3, приблизно -3-2, приблизно -3-1, приблизно -3-0,5, приблизно -1,0-5,0, приблизно -0,5-0,5, приблизно 1-7, приблизно 2-7, приблизно 2,0-5,0, приблизно 3-7, приблизно 4-6, приблизно 4-5,5, приблизно 4-5 та приблизно 4,5-5. У деяких втіленнях кислота може мати визначене з температурою 25°С значення  $pK_a$ , яке буде меншим, ніж приблизно 7, меншим, ніж приблизно 5, меншим, ніж приблизно 3,5, меншим, ніж приблизно 3, меншим, ніж приблизно 2, меншим, ніж приблизно 1 меншим, ніж приблизно 0.

25 [000134] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати визначене з температурою 25 °С значення константи дисоціації кислоти у воді ( $pK_a$ ), яке буде дорівнювати -5 – 7; у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-5, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-4, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-3,5, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-3, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-2, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-1, у деяких втіленнях буде дорівнювати -3-0,5, у деяких втіленнях буде дорівнювати -1,0-5,0, у деяких втіленнях буде дорівнювати -0,5-0,5, у деяких втіленнях буде дорівнювати 1-7, у деяких втіленнях буде дорівнювати 2-7, у деяких втіленнях буде дорівнювати 2,0-5,0, у деяких втіленнях буде дорівнювати 3-7, у деяких втіленнях буде дорівнювати 4-6, у деяких втіленнях буде дорівнювати 4-5,5, у деяких втіленнях буде дорівнювати 4-5 та у деяких втіленнях буде дорівнювати 4,5-5. У деяких втіленнях кислота може мати визначене з температурою 25°С значення  $pK_a$ , яке буде меншим, ніж 7, меншим, ніж 5, меншим, ніж 3,5, меншим, ніж 3, меншим, ніж 2, меншим, ніж 1 або меншим, ніж 0.

30 [000135] У деяких втіленнях гідрофобну кислоту може бути вибрано, щонайменше частково, беручи за основу різницю між значеннями  $pK_a$  гідрофобної кислоти та  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу. Наприклад, у деяких випадках, визначена з температурою 25°С різниця між значеннями  $pK_a$  гідрофобної кислоти та  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу може знаходитися в межах приблизно 1-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 1-10 одиниць  $pK_a$ , приблизно 1-5 одиниць  $pK_a$ , приблизно 1-3 одиниці  $pK_a$ , приблизно 1-2 одиниці  $pK_a$ , приблизно 2-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 2  $pK_a$ -10 одиниць  $pK_a$ , приблизно 2-5 одиниць  $pK_a$ , приблизно 2-3 одиниці  $pK_a$ , приблизно 3-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 3-10 одиниць  $pK_a$ , приблизно 3-5 одиниць  $pK_a$ , приблизно 4-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 4-10 одиниць  $pK_a$ , приблизно 4-6 одиниць  $pK_a$ , приблизно 5-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 5-10 одиниць  $pK_a$ , приблизно 5-7 одиниць  $pK_a$ , приблизно 7-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 7-9 одиниць  $pK_a$ , приблизно 9-15 одиниць  $pK_a$ , приблизно 9-11 одиниць  $pK_a$ , приблизно 11-13 одиниць  $pK_a$  та приблизно 13-15 одиниць  $pK_a$ .

35 [000136] У деяких втіленнях визначена з температурою 25°С різниця між значеннями  $pK_a$  гідрофобної кислоти та  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу може складати 1-15 одиниць

$pK_a$ , 1-10 одиниць  $pK_a$ , 1-5 одиниць  $pK_a$ , 1-3 одиниць  $pK_a$ , 1-2 одиниць  $pK_a$ , 2-15 одиниць  $pK_a$ , 2-10 одиниць  $pK_a$ , 2-5 одиниць  $pK_a$ , 2-3 одиниць  $pK_a$ , 3-15 одиниць  $pK_a$ , 3-10 одиниць  $pK_a$ , 3-5 одиниць  $pK_a$ , 4-15 одиниць  $pK_a$ , 4-10 одиниць  $pK_a$ , 4-6 одиниць  $pK_a$ , 5-15 одиниць  $pK_a$ , 5-10 одиниць  $pK_a$ , 5-7 одиниць  $pK_a$ , 7-15 одиниць  $pK_a$ , 7-9 одиниць  $pK_a$ , 9-15 одиниць  $pK_a$ , 9-11 одиниць  $pK_a$ , 11-13 одиниць  $pK_a$  та 13-15 одиниць  $pK_a$ .

[000137] У деяких випадках визначена з температурою 25°C різниця між значеннями  $pK_a$  гідрофобної кислоти та  $pK_a$  протонowanego терапевтичного засобу може дорівнювати щонайменше приблизно 1 одиниці  $pK_a$ , щонайменше приблизно 2 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 3 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 4 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 5 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 6 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 7 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 8 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 9 одиницям  $pK_a$ , щонайменше приблизно 10-15 одиницям  $pK_a$ .

[000138] У деяких випадках визначена з температурою 25°C різниця між значеннями  $pK_a$  гідрофобної кислоти та  $pK_a$  протонowanego терапевтичного засобу може дорівнювати щонайменше 1 одиниці  $pK_a$ , щонайменше 2 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 3 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 4 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 5 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 6 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 7 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 8 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 9 одиницям  $pK_a$ , щонайменше 10-15 одиницям  $pK_a$ .

[000139] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати  $\log P$  в межах приблизно 2-15, приблизно 5-15, приблизно 5-10, приблизно 2-8, приблизно 4-8, приблизно 2-7 або приблизно 4-7. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати  $\log P$ , більший, ніж приблизно 2, більший, ніж приблизно 4, більший, ніж приблизно 5 або більший, ніж приблизно 6.

[000140] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати  $\log P$  в межах 2-15, в межах 5-15, в межах 5-10, в межах 2-8, в межах 4-8, в межах 2-7 або в межах 4-7. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати  $\log P$ , більший, ніж приблизно 2, більший, ніж приблизно 4, більший, ніж приблизно 5 або більший, ніж приблизно 6.

[000141] У деяких втіленнях передбачена гідрофобна кислота може мати температуру фазового переходу, яка є сприятливою, наприклад, для покращення властивостей терапевтичних наночастинок. Наприклад, гідрофобна кислота може мати температуру плавлення, яка буде меншою, ніж приблизно 350 °C, у деяких випадках меншою, ніж приблизно 300 °C, у деяких випадках меншою, ніж приблизно 100 °C та у деяких випадках меншою, ніж приблизно 50 °C. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати температуру плавлення приблизно 5-25 °C, приблизно 15-50 °C, приблизно 30-100 °C, приблизно 75-150 °C, приблизно 125-200 °C, приблизно 150-250 °C, приблизно 200-300°C та приблизно 250-350 °C. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати температуру плавлення, яка буде меншою, ніж приблизно 15 °C, меншою, ніж приблизно 10 °C або меншою, ніж приблизно 0 °C. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати температуру плавлення приблизно -30-0 °C або приблизно -20-10 °C.

[000142] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати температуру плавлення, яка буде меншою, ніж 350 °C, меншою, ніж 300 °C, меншою, ніж 100 °C та меншою, ніж 50 °C. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати температуру плавлення в межах 5-25 °C, в межах 15-50 °C, в межах 30-100 °C, в межах 75-150 °C, в межах 125-200 °C, в межах 150-250 °C, в межах 200-300 °C та в межах 250-350 °C. У деяких випадках гідрофобна кислота може мати температуру плавлення, яка буде меншою, ніж 15 °C, меншою, ніж 10 °C або меншою, ніж 0 °C. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати температуру плавлення в межах -30-0 °C або в межах -20 - -10 °C.

[000143] Наприклад, гідрофобну кислоту для застосування у зазначених тут способах та наночастинок може бути вибрано, щонайменше частково, на основі розчинності терапевтичного засобу у розчиннику, який містить кислоту. Наприклад, у деяких втіленнях в залежності від розчинника, терапевтичний засіб, розчинений у розчиннику, який містить кислоту може мати розчинність приблизно 15-200 мг/мл, приблизно 20-200 мг/мл, приблизно 25-200 мг/мл, приблизно 50-200 мг/мл, приблизно 75-200 мг/мл, приблизно 100-200 мг/мл, приблизно 125-175 мг/мл, приблизно 15-50 мг/мл та приблизно 25-75 мг/мл. У деяких втіленнях терапевтичний засіб, розчинений у розчиннику, який містить гідрофобну кислоту може мати розчинність, більшу, ніж приблизно 10 мг/мл, більшу, ніж приблизно 50 мг/мл або більшу, ніж приблизно 100 мг/мл. У деяких втіленнях терапевтичний засіб, розчинений у розчиннику, який містить гідрофобну кислоту (наприклад, перший розчин, який складається з терапевтичного засобу, розчинника та гідрофобної кислоти) може мати розчинність щонайменше приблизно у 2 рази більшу, щонайменше приблизно у 5 разів більшу, щонайменше приблизно у 10 разів більшу, щонайменше приблизно у 20 разів більшу, приблизно у 2-20 разів більшу або приблизно у 10-20

разів більшу, ніж у випадку, коли цей терапевтичний засіб розчинено у розчиннику, який не містить гідрофобної кислоти (наприклад, другий розчин, який складається з терапевтичного засобу та розчинника).

[000144] У деяких втіленнях терапевтичний засіб, розчинений в розчиннику, який містить кислоту в залежності від розчинника може мати розчинність в межах 15-200 мг/мл, в межах 20-200 мг/мл, в межах 25-200 мг/мл, в межах 50-200 мг/мл, в межах 75-200 мг/мл, в межах 100-200 мг/мл, в межах 125-175 мг/мл, в межах 15-50 мг/мл, в межах 25-75 мг/мл. У деяких втіленнях терапевтичний засіб, розчинений у розчиннику, який містить гідрофобну кислоту може мати розчинність, більшу, ніж 10 мг/мл, більшу, ніж 50 мг/мл або більшу, ніж 100 мг/мл. У деяких втіленнях терапевтичний засіб, розчинений у розчиннику, який містить гідрофобну кислоту (наприклад, перший розчин, який складається з терапевтичного засобу, розчинника та гідрофобної кислоти) може мати розчинність щонайменше у 2 рази більше, щонайменше у 5 разів більше, щонайменше у 10 разів більше, щонайменше у 20 разів більше та у деяких втіленнях він може мати розчинність у 2-20 разів або у 10-20 разів більшу, ніж у випадку, коли цей терапевтичний засіб розчинено у розчиннику, який не містить гідрофобної кислоти (наприклад, другий розчин, який складається з терапевтичного засобу та розчинника).

[000145] У деяких випадках концентрація (тобто масова частка) гідрофобної кислоти у розчині ліків (тобто у розчині терапевтичного засобу) може бути в межах приблизно 1-30 %, приблизно 2-30 %, приблизно 3-30 %, приблизно 4-30 %, приблизно 5-30 %, приблизно 6-30 %, приблизно 8-30 %, приблизно 10-30 %, приблизно 12-30 %, приблизно 14-30 %, приблизно 16-30 %, приблизно 1-5 %, приблизно 3-9 %, приблизно 6-12 %, приблизно 9-15 %, приблизно 12-18 % та приблизно 15-21 %. У деяких втіленнях масова частка гідрофобної кислоти у розчині терапевтичного засобу може складати приблизно 1 % або вище, приблизно 2 % або вище, приблизно 3 % або вище, приблизно 5 % або вище, приблизно 10 % або вище, приблизно 15 % або вище та 20 % або вище.

[000146] У деяких випадках концентрація (тобто масова частка) гідрофобної кислоти у розчині ліків (тобто у розчині терапевтичного засобу) може знаходитися в межах 1-30 %, 2-30 %, 3-30 %, 4-30 %, 5-30 %, 6-30 %, 8-30 %, 10-30 %, 12-30 %, 14-30 %, 16-30 %, 1-5 %, 3-9 %, 6 – 12 %, 9-15 %, 12-18 % та 15-21 %. У деяких втіленнях концентрація (тобто масова частка) гідрофобної кислоти у розчині терапевтичного засобу може складати 1 % або вище, 2 % або вище, 3 % або вище, 5 % або вище, 10 % або вище, 15 % або вище та 20 % або вище.

[000147] У деяких втіленнях молярне відношення гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу (наприклад, молярне відношення, виміряне на початку під час отримання наночастинок та/або у наночастинках) може коливатися від приблизно 0,25:1 до 6:1, від приблизно 0,25:1 до 5:1, від приблизно 0,25:1 до 4:1, від приблизно 0,25:1 до 3:1, від приблизно 0,25:1 до 2:1, від приблизно 0,25:1 до 1,5:1, від приблизно 0,25:1 до 1:1, від приблизно 0,25:1 до 0,5:1, від приблизно 0,5:1 до 6:1, від приблизно 0,5:1 до 5:1, від приблизно 0,5:1 до 4:1, від приблизно 0,5:1 до 3:1, від приблизно 0,5:1 до 2:1, від приблизно 0,5:1 до 1,5:1, від приблизно 0,5:1 до 1:1, від приблизно 0,5:1 до 0,75:1, від приблизно 0,75:1 до 2:1, від приблизно 0,75:1 до 1,5:1, від приблизно 0,75:1 до 1,25:1, від приблизно 0,9:1 до 1,1:1, від приблизно 0,95:1 до 1,05:1. У деяких втіленнях воно може складати приблизно 1:1, приблизно 0,75:1-1:1, приблизно 1:1-6:1, приблизно 1:1-5:1, приблизно 1:1-4:1, приблизно 1:1-3:1, приблизно 1:1-2:1, приблизно 1:1-1,5:1, приблизно 1,5:1-6:1, приблизно 1,5:1-5:1, приблизно 1,5:1-4:1, приблизно 1,5:1-3:1, приблизно 2:1-6:1, приблизно 2:1-4:1, приблизно 3:1-6:1, приблизно 3:1-5:1 та приблизно 4:1-6:1.

[000148] У деяких втіленнях молярне відношення гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу (наприклад, молярне відношення, виміряне на початку під час отримання наночастинок та/або у наночастинках) може коливатися від 0,25:1 до 6:1, від 0,25:1 до 5:1, від 0,25:1 до 4:1, від 0,25:1 до 3:1, від 0,25:1 до 2:1, від 0,25:1 до 1,5:1, від 0,25:1 до 1:1, від 0,25:1 до 0,5:1, від 0,5:1 до 6:1, від 0,5:1 до 5:1, від 0,5:1 до 4:1, від 0,5:1 до 3:1, від 0,5:1 до 2:1, від 0,5:1 до 1,5:1, від 0,5:1 до 1:1, від 0,5:1 до 0,75:1, від 0,75:1 до 2:1, від 0,75:1 до 1,5:1, від 0,75:1 до 1,25:1, від 0,9:1 до 1,1:1, від 0,95:1 до 1,05:1, 1:1, від 0,75:1 до 1:1, від 1:1 до 6:1, від 1:1 до 5:1, від 1:1 до 4:1, від 1:1 до 3:1, від 1:1 до 2:1, від 1:1 до 1,5:1, від 1,5:1 до 6:1, від 1,5:1 до 5:1, від 1,5:1 до 4:1, від 1,5:1 до 3:1, від 2:1 до 6:1, від 2:1 до 4:1, від 3:1 до 6:1, від 3:1 до 5:1 та від 4:1 до 6:1.

[000149] У деяких випадках, початкове молярне відношення гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу (тобто під час утворення наночастинок) може відрізнятися від молярного відношення гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу у наночастинках (тобто після усунення неінкапсульованої гідрофобної кислоти та терапевтичного засобу). У інших випадках, початкове молярне відношення гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу (тобто під час утворення наночастинок) може бути суттєво таким саме, як і молярне відношення гідрофобної

кислоти до терапевтичного засобу у наночастинках (тобто після усунення неінкапсульованої гідрофобної кислоти та терапевтичного засобу).

[000150] У одному втіленні, якщо наночастинка містить гідрофобну кислоту, то наночастинка, яка містить терапевтичний засіб, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину може утворювати сіль з гідрофобною кислотою, тобто об'єднана з терапевтичним засобом гідрофобна кислота являє собою фармацевтично прийнятну сіль. Отже, у втіленні, винахід стосується терапевтичних наночастинок, які містять терапевтичний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль та полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-когліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінацій, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною.

[000151] У деяких випадках розчин, який містить терапевтичний засіб може бути отримано окремо від розчину, який містить полімер та ці два розчини потім можна буде об'єднати безпосередньо перед отриманням наночастинок. Наприклад, у одному втіленні, перший розчин містить терапевтичний засіб та гідрофобну кислоту та другий розчин містить полімер та вибірково гідрофобну кислоту. Застосування композицій, в яких другий розчин не містить гідрофобної кислоти може бути бажаним, наприклад, для мінімізування кількості вжитої у процесі гідрофобної кислоти або у деяких випадках воно потрібно для мінімізування часу взаємодії між гідрофобною кислотою та, наприклад, полімером, який може руйнуватися у присутності гідрофобної кислоти. У інших випадках може бути отримано один розчин, який містить терапевтичний засіб, полімер та гідрофобну кислоту.

[000152] У деяких втіленнях гідрофобну іонну пару може бути отримано перед отриманням наночастинок. Наприклад, розчин, який містить гідрофобну іонну пару може бути отримано перед отриманням передбачених наночастинок (наприклад, з допомогою отримання розчину, який містить прийнятні кількості терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти). У інших втіленнях гідрофобну іонну пару може бути отримано під час утворення наночастинок. Наприклад, перший розчин, який містить терапевтичний засіб та другий розчин, який містить гідрофобну кислоту може бути об'єднано протягом процесу отримання наночастинок (наприклад, перед отриманням емульсії та/або протягом утворення емульсії). У деяких втіленнях гідрофобну іонну пару може бути отримано перед інкапсуляцією терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти у передбачені наночастинки. У інших втіленнях гідрофобну іонну пару може бути отримано у наночастинках, наприклад, після інкапсуляції терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти.

[000153] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати визначену з температурою 25°C розчинність, яка буде меншою, ніж приблизно 2 г на 100 мл води або менше, приблизно 1 г на 100 мл води або менше; приблизно 100 мг на 100 мл води або менше, приблизно 10 мг на 100 мл води або менше або 1 мг на 100 мл води або менше. У інших втіленнях гідрофобна кислота може мати визначену з температурою 25°C розчинність, яка буде знаходитися в межах приблизно 1-2 г на 100 мл води; приблизно 1 мг - 1 г на 100 мл води, приблизно 1-500 мг на 100 мл води та приблизно 1-100 мг на 100 мл води. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може бути суттєво нерозчинною у воді з температурою 25 °C.

[000154] У деяких втіленнях гідрофобна кислота може мати визначену з температурою 25°C розчинність, яка буде меншою, ніж 2 г на 100 мл води або менше, 1 г на 100 мл води або менше; 100 мг на 100 мл води або менше; 10 мг на 100 мл води або менше та 1 мг на 100 мл води або менше. У інших втіленнях гідрофобна кислота може мати визначену з температурою 25°C розчинність, яка буде дорівнювати 1 мг - 2 г на 100 мл води; 1 мг - 1 г на 100 мл води, 1-500 мг на 100 мл води та 1-100 мг на 100 мл води. У деяких втіленнях гідрофобна кислота може бути суттєво нерозчинною у воді з температурою 25 °C.

[000155] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом можуть бути суттєво вільними від гідрофобної кислоти, застосованої під час їх отримання. У інших втіленнях наночастинки за винаходом можуть містити гідрофобну кислоту. Наприклад, у деяких втіленнях вміст кислоти в цих наночастинках може коливатися в межах приблизно 0,05-35 % за масою, приблизно 0,05-30 % за масою, приблизно 0,05-20 % за масою, приблизно 0,5-30 % за масою, приблизно 1-30 % за масою, приблизно 2-30 % за масою, приблизно 3-30 % за масою, приблизно 5-30 % за масою, приблизно 7-30 % за масою, приблизно 10-30 % за масою, приблизно 15-25 % за масою, приблизно 15-30 % за масою, приблизно 20-30 % за масою, приблизно 0,05-0,5 % за масою, приблизно 0,05-5 % за масою, приблизно 1-5 % за масою, приблизно 3-10 % за масою,

приблизно 1-10 % за масою, приблизно 5-10 % за масою, приблизно 5-15 % за масою та приблизно 10-20 % за масою.

[000156] У деяких втіленнях масова частка кислоти в цих наночастинках може коливатися в межах 0,05-35 %, 0,05-30 %, 0,05-20 %, 0,5-30 %, 1-30 %, 2-30 %, 3-30 %, 5-30 %, 7-30 %, 10-30 %, 15-25 %, 15-30 %, 20-30 %, 0,05-0,5 %, 0,05-5 %, 1-5 %, 3-10 %, приблизно 1-10 %, приблизно 5-10 %, 5-15 % та 10-20 %.

[000157] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом суттєво негайно вивільняються (наприклад, протягом приблизно 1-30 хв., приблизно 1 хв. - 25 хв., приблизно 5-30 хв., приблизно 5 хв. - 1 год., приблизно 1 год. або приблизно 24 год.). У інших випадках, профіль вивільнення є більш повільним: вивільняється приблизно 2 % терапевтичного засобу або менше; приблизно 5 % або менше; приблизно 10 % або менше; приблизно 15 % або менше; приблизно 20 % або менше; приблизно 25 % або приблизно 30 % або менше; приблизно 40 % або менше (тут мається на увазі відсоток терапевтичного засобу за масою, який вивільняється, наприклад, у разі її розміщення з кімнатною температурою (наприклад, 25 °C) та/або з температурою 37°C у фосфатному буферному розчині, наприклад у буфері, який містить однозаміщений та двозаміщений фосфатний буфер (як-то буфер, який містить 0,138 М хлориду натрію, 0,0027 М хлориду калію, приблизно 0,02 М однозаміщеного фосфату натрію або калію та приблизно 0,01 М двозаміщеного фосфату натрію або калію та всі компоненти якого розчинено у 1 л. води, наприклад, води, відфільтрованої із застосуванням системи RO/DI). У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то описаному вище) наприклад, з температурою 25 °C та/або з температурою 37°C та зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-50 %, приблизно 0,01-25 %, приблизно 0,01-15 %, приблизно 0,01-10 %, приблизно 1-40 %, приблизно 5-40 % та 10-40 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 1 год.

У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25 °C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 10-70 %, приблизно 10-45 %, приблизно 10-35 % або приблизно 10-25 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 4 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25 °C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-50 %, приблизно 0,01-25 %, приблизно 0,01-15 %, приблизно 0,01-10 %, приблизно 0,01-5 %, приблизно 0,01-3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 4 год. У деяких втіленнях, наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-60 %, приблизно 0,01-25 %, приблизно 0,01-15 %, приблизно 0,01-10 %, приблизно 0,01-5 %, приблизно 0,01-3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 10 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище) наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-70 %, приблизно 0,01-50 %, приблизно 0,01-25 %, приблизно 0,01-15 %, приблизно 0,01-10 %, приблизно 0,01-5 %, приблизно 0,01 – 3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 20 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 1-80 %, приблизно 1-50 %, приблизно 1-30 %, приблизно 1-25 %, приблизно 1-15 %, приблизно 1-10 % - 1 – 5 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 40 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 10-100 %, приблизно 10-80 %, приблизно 10-70 %, приблизно 10-60 %, приблизно 10-50 %, приблизно 10-40 %, приблизно 10-30 %, приблизно 10 – 20 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом приблизно 100 год.

[000158] У деяких втіленнях наночастинки суттєво негайно вивільняються (наприклад, впродовж 1-30 хв., 1-25 хв., 5-30 хв., 5 хв. - 1 год., 1 год. або 24 год.). У інших випадках, профіль вивільнення є більш повільним, тобто 2 % або менше; 5 % або менше; 10 % або менше; 15 % або менше; 20 % або менше; 25 % або 30 % або менше; 40 % або менше% за масою терапевтичного засобу, який вивільняється, у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині, наприклад, у буфері, який містить одно- та двоаміщений фосфатний буфер (як-то буфер, який містить 0,138 М хлориду натрію, 0,0027 М хлориду калію, приблизно 0,02 М одноаміщеного фосфату натрію або калію та приблизно 0,01 М двоаміщеного фосфату натрію або калію та всі компоненти якого розчинено у 1 л. води, наприклад, води, відфільтрованої із застосуванням системи RO/DI) з кімнатною температурою (наприклад, 25 °C) та/або з температурою 37°C. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-50 %, у деяких втіленнях 0,01-25 %, у деяких втіленнях 0,01-15 %, у деяких втіленнях 0,01-10 %, у деяких втіленнях 1-40 %, у деяких втіленнях 5-40 % та у деяких втіленнях 10-40 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 1 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 10-70 %, у деяких втіленнях 10-45 %, у деяких втіленнях 10-35 % або у деяких втіленнях 10 – 25 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 4 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-50 %, у деяких втіленнях 0,01-25 %, у деяких втіленнях 0,01-15 %, у деяких втіленнях 0,01-10 %, у деяких втіленнях 0,01-5 % та у деяких втіленнях 0,01-3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 4 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-60 %, у деяких втіленнях 0,01-25 %, у деяких втіленнях 0,01-15 %, у деяких втіленнях 0,01-10 %, у деяких втіленнях 0,01-5 % та у деяких втіленнях 0,01-3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 10 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 0,01-70 %, у деяких втіленнях 0,01-50 %, у деяких втіленнях 0,01-25 %, у деяких втіленнях 0,01-15 %, у деяких втіленнях 0,01-10 %, у деяких втіленнях 0,01-5 % та у деяких втіленнях 0,01-3 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 20 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 1-80 %, у деяких втіленнях 1-50 %, у деяких втіленнях 1-30 %, у деяких втіленнях 1-25 %, у деяких втіленнях 1-15 %, у деяких втіленнях 1-10 % та у деяких втіленнях 1-5 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 40 год. У деяких втіленнях наночастинки, які містять терапевтичний засіб можуть його вивільняти у разі їх розміщення у водному розчині (наприклад, у фосфатному буферному розчині, як-то у розчині, описаному вище), наприклад, з температурою 25°C та/або з температурою 37°C зі швидкістю, яка суттєво дорівнює 10-100 %, у деяких втіленнях 10-80 %, у деяких втіленнях 10-70 %, у деяких втіленнях 10-60 %, у деяких втіленнях 10-50 %, у деяких втіленнях 10-40 %, у деяких втіленнях 10-30 % та у деяких втіленнях 10-20 % за масою терапевтичного засобу, який вивільняється протягом 100 год.

[000159] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом у разі розміщення їх у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C можуть суттєво зберігати терапевтичний засіб, наприклад, протягом щонайменше приблизно 1 хв., щонайменше приблизно 1 год. або більше.

[000160] У деяких втіленнях наночастинки за винаходом у разі розміщення їх у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C можуть суттєво зберігати терапевтичний засіб, наприклад, протягом щонайменше 1 хв., щонайменше 1 год. або більше.

[000161] У одному втіленні зазначені терапевтичні наночастинки можуть містити специфічно спрямований ліганд, наприклад, низькомолекулярний ліганд. У деяких втіленнях



цей низькомолекулярний ліганд з'єднано з полімером та наночастинка містить з'єднаний з лігандом полімер (наприклад, ПЛА - ПЕГ - ліганд) та нефункціоналізований полімер (наприклад, ПЛА - ПЕГ або ПЛГА-ПЕГ) у певному відношенні. Наночастинка може мати ефективне відношення цих двох полімерів, обумовлене кількістю пов'язаного з наночастинкою ліганда, ефективною для лікування захворювання або розладу, як-то захворювання на рак. Наприклад, збільшення густини ліганду може покращити зв'язування з мішенню (клітинне зв'язування / поглинання мішені), що робить наночастинку "специфічною до мішені". Альтернативним чином, певна концентрація нефункціоналізованого полімеру (наприклад, нефункціоналізованого кополімеру ПЛГА-ПЕГ) у наночастинках може контролювати запалення та/або імуногенність (тобто здатність викликати імунну відповідь) та дозволяти наночастинкам мати такий період їх напіввиведення з кровообігу, який буде прийнятним для лікування захворювання або розладу. Наприклад, у одному втіленні, молярне відношення нефункціоналізованого полімеру до з'єднаного з лігандом полімеру складає приблизно 0,01-0,1 та, у іншому втіленні, приблизно 0,01-0,05, як-то, наприклад, приблизно 0,025. До того ж, нефункціоналізований полімер може, у деяких втіленнях, зменшити швидкість виведення з системи кровообігу із застосуванням ретикулоендотеліальної системи (РЕС). Отже, нефункціоналізований полімер може забезпечити отримання наночастинок з характеристиками, які можуть дозволити частинці "мандрувати" по організму після її введення. У деяких втіленнях нефункціоналізований полімер може збалансувати високу концентрацію лігандів, яка могла б виникнути в іншому випадку та яка б могла прискорити виведення наночастинок з організму, що призвело б до зменшення доставляння їх у клітини-мішені.

[000162] У іншому втіленні молярне відношення нефункціоналізованого полімеру до з'єднаного з лігандом полімеру складає 0,01-0,1 та, у іншому втіленні, це відношення дорівнює 0,01-0,05, як-то, наприклад, 0,025.

[000163] У деяких втіленнях зазначені тут наночастинки можуть містити заміщені полімери, з'єднані з лігандом в кількості від приблизно 0,1-50, наприклад, приблизно 0,1-30, наприклад, приблизно 0,1-20, наприклад, приблизно 0,1-10 молярних відсотків від всієї полімерної композиції наночастинок (тобто від функціоналізованого та нефункціоналізованого полімеру). Також інше втілення стосується наночастинок, які містять полімер, з'єднаний (наприклад, ковалентно (тобто через лінкер (наприклад, через алкіленовий лінкер)) або зв'язок) з одним або кількома низькомолекулярними лігандами, в яких відсоткове масове відношення низькомолекулярного ліганда до загального полімеру складає приблизно 0,001-5, наприклад, приблизно 0,001-2, наприклад, 0,001-1.

[000164] У деяких втіленнях зазначені тут наночастинки можуть містити функціоналізовані полімери, з'єднані з лігандом у кількості від 0,1 – 50, наприклад, 0,1 – 30, наприклад, 0,1 – 20, наприклад, 0,1 – 10 молярних відсотків від всієї полімерної композиції наночастинок (тобто від функціоналізованого та нефункціоналізованого полімеру). Також тут зазначено наночастинки, які містять полімер, з'єднаний з одним або кількома низькомолекулярними лігандами, в яких відсоткове масове відношення низькомолекулярного ліганда до загального полімеру складає приблизно 0,001-5, наприклад, 0,001-2, наприклад, 0,001-1.

[000165] Загальним чином, "наночастинка" має відношення до будь-якої частинки, яка має діаметр, менший, ніж 1000 нм, наприклад, приблизно 10-200 нм. Зазначені терапевтичні наночастинки можуть включати наночастинки з діаметром приблизно 60-120 нм або приблизно 70-120 нм або приблизно 80-120 нм або приблизно 90-120 нм або приблизно 100-120 нм або приблизно 60-130 нм або приблизно 70-130 нм або приблизно 80-130 нм або приблизно 90-130 нм або приблизно 100-130 нм або приблизно 110-130 нм або приблизно 60-140 нм або приблизно 70-140 нм або приблизно 80-140 нм або приблизно 90-140 нм або приблизно 100-140 нм або приблизно 110-140 нм або приблизно 60-150 нм або приблизно 70-150 нм або приблизно 80-150 нм або приблизно 90-150 нм або приблизно 100-150 нм або приблизно 110-150 нм або приблизно 120-150 нм.

[000166] Ці терапевтичні наночастинки можуть включати наночастинки з діаметром 60-120 нм або 70-120 нм або 80-120 нм або 90-120 нм або 100-120 нм або 60-130 нм або 70-130 нм або 80-130 нм або 90-130 нм або 100-130 нм або 110-130 нм або 60-140 нм або 70-140 нм або 80-140 нм або 90-140 нм або 100-140 нм або 110-140 нм або 60-150 нм або 70-150 нм або 80-150 нм або 90-150 нм або 100-150 нм або 110-150 нм або 120-150 нм.

#### Полімери

[000167] У деяких втіленнях наночастинки можуть містити полімерну матрицю та терапевтичний засіб. У деяких втіленнях терапевтичний засіб та/або група специфічного спрямовування (тобто низькомолекулярний ліганд) може бути пов'язаною з принаймні частиною полімерної матриці. Наприклад, у деяких втіленнях група специфічного спрямовування

(наприклад, ліганд) може бути ковалентно зв'язаною з поверхнею полімерної матриці. У деяких втіленнях таке ковалентне зв'язування є опосередкованим із застосуванням лінкера. Терапевтичний засіб може бути зв'язаним з поверхнею, інкапсульованим у цій поверхні, бути нею оточеним або бути розповсюдженим по полімерній матриці.

[000168] У галузі доставляння терапевтичних засобів існує великий вибір полімерів та способів отримання з них частинок. У деяких втіленнях винахід стосується наночастинок з щонайменше двома макромолекулами, з яких одна макромолекула містить перший полімер, зв'язаний з низькомолекулярним лігандом (наприклад, група специфічного спрямовування); та друга макромолекула, яка містить другий полімер не є зв'язаною з групою специфічного спрямовування. Наночастинка також може вибірково містити один або кілька додаткових нефункціоналізованих полімерів.

[000169] У цих наночастинках може бути застосовано будь-який прийнятний полімер. Полімери можуть бути природними або штучними (синтетичними) полімерами. Полімери можуть бути гомополімерами або кополімерами, які містять два або кілька мономерів. З точки зору послідовності, кополімери можуть статистичними, блок-кополімерами або містити комбінації статистичних та блок-послідовностей. Звичайно, полімери є органічними полімерами.

[000170] Термін "полімер", як тут застосовано, має своє звичайне загальноприйняте у цій галузі значення, тобто це молекулярна структура, яка містить одну або більше повторюючихся одиниць (мономерів), зв'язаних ковалентними зв'язками. Ці одиниці, які повторюються можуть всі бути однаковими або, у деяких випадках, полімер може містити більш, ніж один тип такого мономера. У деяких випадках полімер може мати біологічне походження, тобто бути біополімером. Необмежені приклади таких полімерів охоплюють пептиди або білки. У деяких випадках полімер також може містити додаткову функціональну групу, наприклад, біологічну функціональну групу, як-то групи, описані нижче. У разі, якщо полімер містить більш, ніж один тип одиниці, яка повторюється, то його можна назвати "кополімером". Зрозуміло, що у будь-якому втіленні із застосуванням полімеру, цей застосований полімер може бути у деяких випадках кополімером. Одиниці, які повторюються та утворюють кополімер можуть бути розташованими будь-яким чином, наприклад, випадковим чином, поперемінно або мати вигляд блок-кополімеру, тобто полімеру, якій містить одну або багато ділянок, кожна з яких містить першу одиницю, яка повторюється (наприклад, перший блок) та одну або багато ділянок, кожна з яких містить другу одиницю, яка повторюється (наприклад, другий блок) тощо. Блок-кополімери можуть мати два (диблок-кополімери), три (триблок-кополімери) або більшу кількість різних блоків.

[000171] Зазначені частинки можуть містити кополімери, які у деяких втіленнях можна описати у вигляді двох або кількох полімерів (як-то ті, які описано тут), звичайно з'єднаних за рахунок ковалентного зв'язку між двома або кількома полімерами. Отже, кополімер може містити перший та другий полімери, з'єднані разом з отриманням блок-кополімеру, в якому перший полімер може бути першим блоком блок-кополімеру та другий полімер може бути другим блоком блок-кополімеру. Звичайно, будь-якому пересічному фахівцеві в цій галузі зрозуміло, що у деяких випадках блок-кополімер може містити численні блоки полімеру та що термін "блок – кополімер", як тут застосовано, не є обмеженим лише блок-кополімерами, які мають тільки одиничний перший блок та одиничний другий блок. Наприклад, блок-кополімер може містити перший блок, який містить перший полімер, другий блок, який містить другий полімер та третій блок, який містить третій полімер або перший полімер тощо. У деяких випадках блок-кополімери можуть містити будь-яку кількість перших блоків першого полімеру та других блоків другого полімеру (та у окремих випадках, третіх блоків, четвертих блоків тощо). Крім того, слід зазначити, що у деяких випадках блок-кополімери також може бути утворено з інших блок-кополімерів. Наприклад, перший блок-кополімер може бути з'єднано з іншим полімером (який може бути гомополімером, біополімером, іншим блок-кополімером тощо), з отриманням нового блок-кополімеру, який містить численні типи блоків та/або з іншими функціональними групами (наприклад, з неполімерними функціональними групами).

[000172] У деяких втіленнях полімер (наприклад, кополімер, наприклад, блок-кополімер) може бути амфіфільним, тобто мати гідрофільну та гідрофобну частину або відносно гідрофільну та відносно гідрофобну частину. Гідрофільний полімер може бути таким полімером, який звичайно притягує воду та гідрофобний полімер може бути таким полімером, який звичайно її відштовхує. Гідрофільний або гідрофобний полімер може бути визначено, наприклад, з допомогою отримання зразка цього полімеру та вимірювання його кута змочування з водою (звичайно гідрофільний полімер буде мати кут змочування, менший, ніж 60°, тоді, як гідрофобний полімер буде мати кут змочування більший, ніж приблизно 60°). У деяких випадках гідрофільність двох або кількох полімерів може бути виміряно по відношенню між собою, тобто,

перший полімер може бути більш гідрофільним, ніж другий полімер, наприклад, перший полімер може мати менший, ніж у другого кут змочування.

[000173] У одному наборі втілень передбачений тут полімер (наприклад, кополімер, наприклад, блок-кополімер) містить біосумісний полімер, тобто полімер, який звичайно не викликає несприятливої реакції у разі введення або ін'єкції його в організм живого суб'єкту, наприклад, не викликає значного запалення та/або гострого відторгнення полімеру імунною системою, наприклад, з допомогою Т-клітинної відповіді. Відповідно, передбачені тут терапевтичні частинки можуть бути неімуногенними. Термін "неімуногенний", як тут застосовано, має відношення до ендogenous фактору росту у природному стані, який звичайно не виробляє або виробляє тільки мінімальну кількість антитіл, які знаходяться в обігу, Т-клітин або реактивних імунних клітин та який звичайно не викликає до себе окремої імунної відповіді.

[000174] Біосумісність звичайно має відношення до гострого відторгнення матеріалу за рахунок щонайменше частини імунної системи, тобто вживлений пацієнту небіосумісний матеріал викликає у нього імунну відповідь, яка може бути достатньо суворою, внаслідок чого відторгнення матеріалу імунною системою не можна адекватно контролювати та часто воно набуває такого рівня, що цей матеріал необхідно вилучити з пацієнта. Одну просту перевірку на визначення біосумісності можна здійснити із застосуванням полімеру з клітинами *in vitro*; біосумісні полімери є полімерами, дія яких з помірними концентраціями звичайно не призводить до загибелі клітин, як-то, наприклад, із застосуванням полімерів з концентраціями у 50 мкг / 10<sup>6</sup> клітин. Наприклад, біосумісний полімер у разі впливу на такі клітини, як фібробласти або епітеліальні клітини може викликати менш, ніж приблизно 20 % загибелі цих клітин навіть у випадку його поглинання клітинами з допомогою фагоцитозу або іншим шляхом. Необмежені приклади біосумісних полімерів, які можуть бути корисними у різних втіленнях включають полідіоксанон (ПДО), полігідроксиалканат, полігідроксибутират, полі(гліцеролсебакат), полігліколід (тобто полі(гліколеву)кислоту) (ПГА), полілактид (тобто полі(молочну)кислоту) (ПЛА), полі(молочну)кислоту-ко-полі(гліколеву)кислоту (ПЛГА), полікапролактон або кополімери або похідні, які містять ці та/або інші полімери.

[000175] У деяких втіленнях передбачені біосумісні полімери може бути біорозкладаними, тобто полімер є здатним до хімічної та/або біологічної деградації у фізіологічному середовищі, як-то в організмі. Як тут застосовано, "біорозкладані" полімери є такими, які після введення у клітину руйнуються під дією клітинних процесів (біологічно розкладані) та/або під дією хімічних процесів, як-то гідролізу (тобто вони є хімічно розкладаними) на компоненти, які клітини можуть або повторно застосовувати або утилізувати без спрямованої на них суттєвої токсичної дії. У одному втіленні біорозкладаний полімер та побічні продукти його деградації з допомогою можуть бути біосумісними.

[000176] Зазначені тут частинки можуть містити або можуть не містити ПЕГ. Крім того, певні втілення можуть бути присвячені кополімерам, які містять полі(естер-етер)и, наприклад, полімерам, які мають одиниці, що повторюються та з'єднані естерними зв'язками (наприклад, R<sup>100</sup>-C(O)-O-R<sup>1</sup> зв'язками) та етерними зв'язками (наприклад, R<sup>1</sup>-O-R<sup>1</sup> зв'язками, в яких R<sup>100</sup> та R<sup>1</sup> незалежним чином є гідрокарбильною функціональною групою, яка вибірково може бути заміщеною та яка може бути або однаковою або різною). У деяких втіленнях біорозкладаний полімер, як-то здатний до гідролізу полімер, який містить карбонові кислотні групи, може бути з'єднаним з полі(етилengліколевіми) повторюючимися одиницями з отриманням полімеру типу полі(естер-етер). Полімер (наприклад, кополімер, наприклад, блок-кополімер), який містить полі(етилengліколеві) одиниці, які повторюються також може бути позначено, як "ПЕГілований" полімер.

[000177] Наприклад, передбачений полімер може бути полімером, здатним до спонтанного гідролізу під дією води (наприклад, в організмі суб'єкта) або здатним до деградації під дією тепла (наприклад, з температурами приблизно 37°C). Деградація полімеру може відбуватися з різною швидкістю в залежності від типу застосованого полімеру або кополімеру. Наприклад, час напівжиття полімеру (час руйнування 50 % полімеру на мономери та/або на інші неолімерні функціональні групи) в залежності від полімеру може складати кілька днів, тижнів, місяців або років. Полімери можуть бути біорозкладаними, тобто бути здатними до біологічного розкладання, яке відбувається, наприклад, за рахунок ферментативної активності або клітинних механізмів. У деяких випадках це може відбуватися, наприклад, завдяки дії лізозиму (наприклад, який має відносно низький рН). У деяких випадках полімери може бути розкладено на мономери та/або інші неолімерні функціональні, які клітини можуть або повторно застосовувати або утилізувати без спрямованої на них суттєвої токсичної дії (наприклад, полілактид може бути піддано гідролізу з отриманням молочної кислоти, полігліколід може бути піддано гідролізу з отриманням гліколевої кислоти тощо).

[000178] У деяких втіленнях полімери може бути поліестерами, включаючи кополімери, які містять одиниці молочної та гліколевої кислоти, як-то одиниці типу полі(молочна кислота-ко-гліколева кислота) та полі(лактид-ко-гліколід), позначені тут разом, як "ПЛГА"; та гомополімери, які містять одиниці гліколевої кислоти, позначені тут, як "ПГА"; та одиниці молочної кислоти, як-то полі-L-молочну кислоту, полі-D-молочну кислоту, полі-D, L-молочну кислоту, полі-L-лактид, полі-D-лактид та полі-D, L-лактид, позначені тут разом, як "PLA". У деяких втіленнях типові поліестери містять, наприклад, полігідроксикислоти; ПЕГіловані полімери та кополімери лактиду та гліколіду (наприклад, ПЕГілований ПЛА, ПЕГілований ПГА, ПЕГілований ПЛГА та їх похідні). У деяких втіленнях поліестери містять, наприклад, поліангідриди, полі(ортоестер), ПЕГілований полі(ортоестер), полі(капролактон), ПЕГілований полі(капролактон), полілізин, ПЕГілований полілізин, полі(етиленімін), ПЕГілований полі(етиленімін), полі(L-лактид-ко-L-лізин), полі(сериновий естер), полі(4-гідрокси-L-проліновий естер), полі[ $\alpha$ -(4-амінобутіл)-L-гліколеву кислоту] та їх похідні.

[000179] У деяких втіленнях полімер може бути ПЛГА. ПЛГА є біосумісним та біорозкладаним кополімером молочної кислоти та гліколевої кислоти та різні форми ПЛГА можуть відрізнятися відношенням молочної кислоти та гліколевої кислоти. Молочна кислота може бути L-молочною кислотою, D-молочною кислотою або D, L-молочною кислотою. Швидкість деградації ПЛГА може бути скориговано з допомогою змінення відношення молочної кислоти та гліколевої кислоти. У деяких втіленнях ПЛГА може відрізнятися молярним відношенням молочної та гліколевої кислоти, яке буде дорівнювати приблизно 85:15, приблизно 75:25, приблизно 60:40, приблизно 50:50, приблизно 40:60, приблизно 25:75 або приблизно 15:85. У деяких втіленнях молярне відношення мономерів молочної кислоти до мономерів гліколевої кислоти у полімері у складі частинки (наприклад, у ПЛГА блок-кополімері або ПЛГА-ПЕГ блок-кополімері) може бути вибрано для оптимізації різних параметрів, як-то поглинання води, вивільнення терапевтичного засобу та/або кінетичних характеристик деградації полімеру.

[000180] У деяких втіленнях полімери можуть бути одним або кількома акриловими полімерами. У деяких втіленнях акрилові полімери включають, наприклад, кополімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, кополімери метилметакрилату, етоксietил-метакрилати, ціаноетилметакрилат, кополімер аміноалкілметакрилату, полі(акрилову кислоту), полі(метакрилову кислоту), кополімер алкіламіду метакрилової кислоти, полі(метилметакрилат), полі(поліакриламід метакрилової кислоти), кополімер аміноалкіл метакрилату, кополімери глюцидилметакрилату, поліціаноакрилати та комбінації, які містять один або декілька з зазначених полімерів. Акриловий полімер може містити повністю полімеризовані кополімери естерів акрилової та метакрилової кислоти з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп.

[000181] У деяких втіленнях полімери можуть бути катіонними полімерами. Загальним чином, катіонні полімери є здатними до ущільнення та/або до захисту негативно заряджених ланцюгів нуклеїнових кислот (наприклад, ДНК, РНК або їх похідних). У деяких втіленнях також передбачено застосування у зазначених частинках полімерів, які містять амін, як-то дендримерів полі(лізину), поліетиленіміну (PEI) та полі(амідоаміну).

[000182] У деяких втіленнях полімери можуть бути розкладаними поліестерами, які мають катіонні бічні ланцюги. Приклади цих поліестерів охоплюють полі(L-лактид-ко-L-лізин), полі(серин естер), полі(4-гідрокси-L-пролін естер).

[000183] Передбачено, що ПЕГ може бути закінченим та містити кінцеву групу, наприклад, коли він не є з'єднаним з лігандом. Наприклад, ПЕГ може закінчуватися гідроксильною, метокси-або іншою алкоксильною групою, метиловою або іншою алкільною групою, арильною групою, карбоною кислотою, аміном, амідом, ацетильною групою, гуанідиною групою або імідазолом. Інші передбачені кінцеві групи включають азидну, алкінову, малеїмідну, альдегідну, гідразидну, гідроксиламінову, алкоксиамінову або тіолову функціональну групу.

[000184] Фахівцям у цій галузі добре відомі способи та технічні прийоми ПЕГілування полімеру, які полягають, наприклад, у застосуванні EDC (гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду) та NHS (N-гідроксисукциніміду) для реакції полімеру з ПЕГ – групою, яка закінчується аміном; у застосуванні способів полімеризації з розкриттям кільця (ROMP) тощо.

[000185] У одному втіленні для ефективного лікування може бути оптимізовано, як тут зазначено, молекулярну масу (або, наприклад, відношення молекулярних мас, наприклад, різних блоків кополімеру) полімерів. Наприклад, молекулярна маса полімеру може впливати на швидкість деградації частинок (як-то у разі, коли можна коригувати молекулярну масу біорозкладаного полімеру), розчинність, водопоглинання та кінетичні характеристики вивільнення терапевтичного засобу. Наприклад, молекулярну масу полімеру (або, наприклад, відношення молекулярних мас, наприклад, різних блоків кополімеру) може бути скориговано

таким чином, що ця частинка буде руйнуватися з допомогою біологічної деградації в організмі пацієнта під час лікування протягом прийнятного періоду часу (який буде коливатися від кількох годин до 1-2 тижнів, 3-4 тижнів, 5-6 тижнів, 7-8 тижнів тощо).

[000186] Зазначена частинка може, наприклад, містити диблок- кополімер ПЕГ та ПЛ(Г)А, в якому, наприклад, ПЕГ - частина може мати середньочислову молекулярну масу приблизно 1000-20000, наприклад, приблизно 2000-20000, наприклад, приблизно 2-10000 та ПЛ(Г)А - частина може мати середньочислову молекулярну масу приблизно 5000-20000 або приблизно 5000-100000, наприклад, приблизно 20000-70000, наприклад, приблизно 15000-50000.

[000187] Наприклад, передбачено типову терапевтичну наночастинку, яка містить кополімер полі(молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю або кополімер полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 10-99 % або кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або кополімер полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен) гліколю, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, приблизно 20-80 %, приблизно 40-80 % або приблизно 30-50 % або приблизно 70-90 %, приблизно 70-99,75 %, приблизно 80-99,75 %, приблизно 70-80 % або приблизно 85-95 %. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або кополімер полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 % або приблизно 95 %. Типовий кополімер полі(молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю може мати середньочислову молекулярну масу полі(молочної) кислоти, яка буде дорівнювати приблизно 15-20 кДа або приблизно 10-25 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, яка буде дорівнювати приблизно 4-6 кДа, приблизно 4-10 кДа, приблизно 6-10 кДа або приблизно 2-10 кДа.

[000188] У іншому прикладі винахід стосується типової терапевтичної наночастинки, яка містить кополімер полі(молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю або кополімер полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає 10-99 % або 50-99,75 %, 20-80 %, 40-80 %, 30-50 %, 70-90 %, 70-99,75 %, 80-99,75 %, 70-80 % або 85-95 %. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або кополімер полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або 95 %. Типові кополімери полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю можуть містити середньочислову молекулярну масу полі(молочної)кислоти в межах 15-20 кДа або 10-25 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю в межах 4-6 кДа, 4-10 кДа, 6-10 кДа або 2-10 кДа.

[000189] У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю може мати середньочислову молекулярну масову частку полі(молочної)кислоти, яка буде складати приблизно 0,6-0,95, приблизно 0,7-0,9, приблизно 0,6-0,8, приблизно 0,7-0,8, приблизно 0,75-0,85, приблизно 0,8-0,9 та приблизно 0,85-0,95. Слід розуміти, що середньочислову молекулярну масову частку полі(молочної)кислоти може бути обчислено шляхом поділу середньочислової молекулярної маси компонента полі(молочної)кислоти у кополімері на суму середньочислової молекулярної маси компонента полі(молочної) кислоти та середньочислової молекулярної маси компонента полі(етилен)гліколю.

[000190] У деяких втіленнях кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю може мати середньочислову молекулярну масову частку полі(молочної)кислоти, яка буде складати 0,6-0,95; 0,7-0,9; 0,6-0,8; 0,7-0,8; 0,75-0,85; 0,8-0,9 та 0,85-0,95.

[000191] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням приблизно 1:7. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням приблизно 1:4. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням приблизно 1:14. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням приблизно 1:3.

[000192] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та

ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням 1:7. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл} феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням 1:4. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням 1:14. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням 1:3.

[000193] Наночастинки за винаходом можуть вибірково містити полі(молочну)кислоту або полі(молочну)кислоту-ко-полі(гліколеву)кислоту (яка не містить ПЕГ) з масовою часткою, яка складає приблизно 1-50 % або вони вибірково можуть містити полі(молочну)кислоту або полі(молочну)кислоту-ко-полі(гліколеву)кислоту з масовою часткою, яка складає приблизно 1-50 % або приблизно 10-50 % або приблизно 30-50 %. Наприклад, полі(молочна) або полі(молочна)-ко-полі(гліколева) кислота може мати середньочислову молекулярну масу, яка буде дорівнювати приблизно 5-15 кДа або приблизно 5-12 кДа. Типовий ПЛА може мати середньочислову молекулярну масу, яка буде дорівнювати приблизно 5-10 кДа. Типовий ПЛГА може мати середньочислову молекулярну масу, яка буде дорівнювати приблизно 8-12 кДа.

[000194] Наночастинки за винаходом можуть вибірково містити полі(молочну)кислоту або полі(молочну)кислоту-ко-полі(гліколеву)кислоту (яка не містить ПЕГ), масова частка якої складає 1-50 % або можуть вибірково містити полі(молочну)кислоту або полі(молочну) кислоту-ко-полі(гліколеву) кислоту, масова частка якої складає 1-50 % або 10-50 % або 30-50 %. Наприклад, полі(молочна) або полі(молочна)-ко-полі(гліколева)кислота може мати середньочислову молекулярну масу, яка дорівнює 5-15 кДа або 5-12 кДа. Типовий ПЛА може мати середньочислову молекулярну масу, яка дорівнює 5-10 кДа. Типовий ПЛГА може мати середньочислову молекулярну масу, яка дорівнює 8-12 кДа.

[000195] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка може містити приблизно 10-30 відсотків за масою, приблизно 10-25 відсотків за масою, приблизно 10-20 відсотків за масою, приблизно 10-15 відсотків за масою, приблизно 15-20 відсотків за масою, приблизно 15-25 відсотків за масою, приблизно 20-25 відсотків за масою, приблизно 20-30 % за масою або приблизно 25-30 % за масою полі(етилен)гліколю, який може існувати у вигляді кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, кополімеру полі(молочної) -ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю або гомополімеру полі-(етилен)гліколю. У деяких втіленнях полімери наночастинок можуть бути приєднаними до ліпиду. Полімером може бути, наприклад, ПЕГ з ліпідним кінцем.

[000196] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка може містити полі(етилен)гліколь, який може існувати у вигляді кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, кополімеру полі(молочної)-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю або гомополімеру полі(етилен)гліколю та має масову частку, яка складає 10-30 %, 10-25 %, 10-20 %, 10-15 %, 15-20 %, 15-25 %, 20-25 %, 20-30 % або 25-30 %.

[000197] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить полімер ПЛА - ПЕГ та молярне відношення ПЛА - ПЕГ складає приблизно 5:1. У інших втіленнях терапевтична наночастинка містить полімер ПЛА - ПЕГ та молярне відношення ПЛА - ПЕГ дорівнює 5:1.

Функціональні групи специфічного спрямовування

[000198] У деяких втіленнях передбачено наночастинки, які можуть містити вибіркoву групу специфічного спрямовування, тобто групу, здатну до зв'язування або до іншого типу з'єднання з біологічним об'єктом, наприклад, з мембранним компонентом, рецептором клітинної поверхні, антигеном тощо. Існуюча на поверхні частинки група специфічного спрямовування може дозволити цій частинці бути локалізованою біля певній ділянки специфічно спрямованої взаємодії, як-то, наприклад, пухлина, місце захворювання, тканина, орган, клітинний тип, тому така наночастинка може бути "специфічною до певної мішені" та потім терапевтичний засіб або інше корисне навантаження у деяких випадках може бути вивільнено з цієї частинки та діяти місцевим чином з певної специфічно спрямованої ділянки.

[000199] У одному втіленні зазначена наночастинка містить групу специфічного спрямовування, яка є низькомолекулярним лігандом. Термін "зв'язує" або "зв'язування", як тут застосовано, має відношення до взаємодії між відповідною парою молекул або їх частин, які виявляють взаємну спорідненість або здатність до зв'язування, звичайно завдяки специфічному або неспецифічному зв'язуванню або взаємодії, вибраною з групи, яка складається, але без обмеження, з біохімічних, фізіологічних та/або хімічних взаємодій. "Біологічне зв'язування" визначає тип взаємодії, яка виникає між парами молекул, включаючи білки, нуклеїнові кислоти,

глікобілки, вуглеводи, гормони тощо. Термін "партнер по зв'язуванню" має відношення до молекули, яка може зазнавати зв'язування з певною молекулою. "Специфічне зв'язування" має відношення до молекул, як-то поліпептиди, здатних до зв'язування або до впізнання партнера по зв'язуванню (або обмеженої кількості таких партнерів по зв'язуванню) із суттєво вищим ступенем, ніж до інших подібних біологічних об'єктів. У одному наборі втілень група специфічного спрямовування має спорідненість (як виміряно за допомогою константи дисоціації), меншу, ніж приблизно 1 мкМ, щонайменше приблизно 10 мкМ або щонайменше приблизно 100 мкМ.

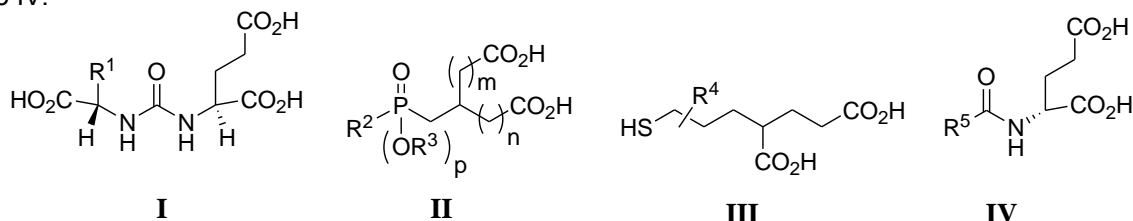
[000200] У деяких втіленнях група специфічного спрямовування має спорідненість (як виміряно за допомогою константи дисоціації), меншу, ніж 1 мкМ, щонайменше 10 мкМ або щонайменше 100 мкМ.

[000201] Наприклад, частина специфічного спрямовування може викликати локалізацію частинок поблизу пухлини (наприклад, солідної пухлини), місця захворювання, тканини, органу, певного типу клітин тощо в організмі суб'єкта, в залежності від застосованої групи специфічного спрямовування. Наприклад, низькомолекулярний ліганд може отримати локалізацію поблизу солідної пухлини, наприклад, поблизу пухлин молочної або передміхурової залози або ракових клітин. Суб'єкт може бути людиною або нелюдиноподібною твариною. Приклади суб'єктів охоплюють, але без обмеження, ссавців, як-то собака, кішка, кінь, осел, кролик, корова, свиня, вівця, коза, шур, миша, морська свинка, хом'як, примат, людина тощо.

[000202] Передбачені специфічно спрямовані функціональні групи можуть містити маленькі молекули. У деяких втіленнях термін "маленька молекула" має відношення до органічних сполук природного або штучного походження (наприклад, отриманих з допомогою хімічного синтезу), які мають відносно малу молекулярну масу та не належать до білків, поліпептидів або нуклеїнових кислот. Маленькі молекули звичайно мають численні карбон-карбонові зв'язки. У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір приблизно 2000 г/моль або менше. У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір приблизно 1500 г/моль або менше або приблизно 1000 г/моль або менше. У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір приблизно 800 г/моль або менше, 500 г/моль або менше, наприклад приблизно 100-600 г/моль або приблизно 200-500 г/моль.

[000203] У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір 2000 г/моль. У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір 1500 г/моль або менше або 1000 г/моль або менше. У деяких втіленнях маленькі молекули мають розмір 800 г/моль або менше, 500 г/моль або менше, наприклад 100-600 г/моль або 200-500 г/моль.

[000204] У деяких втіленнях низькомолекулярний ліганд є сполукою за Формулою I, II, III або IV:



а також її енантіомерами, стереоізомерами, ротамерами, таутомерами, діастереомерами або рацематами;

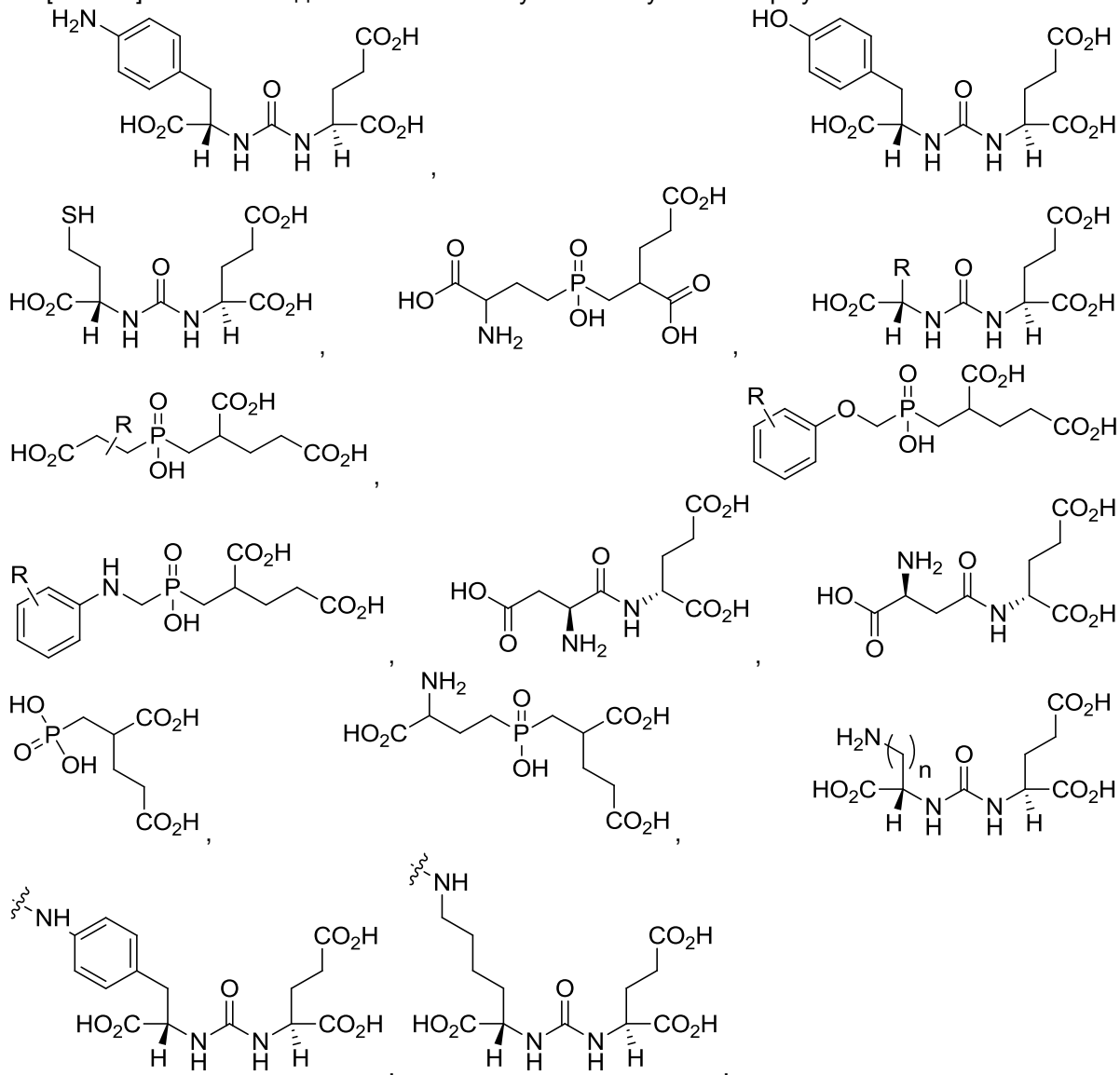
в яких кожна m та n незалежним чином є 0, 1, 2 або 3; p є 0 або 1;

Кожен з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежним чином вибрано з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного алкілу (наприклад, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілу або C<sub>1-4</sub>-алкілу), заміщеного або незаміщеного арилу (наприклад, фенілу або піридинілу) та будь-якої їх комбінації; та R<sup>3</sup> є H або C<sub>1-6</sub>-алкілом (наприклад, CH<sub>3</sub>).

[000205] Для сполук за Формулою I, II, III та IV, радикали R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup> містять точки прикріплення до наночастинок, наприклад, точку прикріплення до полімеру, який утворює частину зазначеної наночастинки, наприклад, ПЕГ. Точку прикріплення може бути отримано з допомогою ковалентного, іонного, водневого зв'язку, зв'язку, утвореного з допомогою адсорбції, включаючи хімічну та фізичну адсорбцію, за рахунок сил Ван-дер-Ваальса або сил дисперсії. Наприклад, якщо визначено, що R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup> є аланіном або групою C<sub>1-6</sub>-алкіл-NH<sub>2</sub>, то будь-який гідроген (наприклад, аміно-гідроген) цих функціональних груп може бути вилучено таким чином, щоб низькомолекулярний ліганд був ковалентно зв'язаним з полімерною матрицею (наприклад, ПЕГ-блоком полімерної матриці) наночастинки. Як тут застосовано, термін "ковалентний зв'язок" має відношення до зв'язку між двома атомами, утвореного з допомогою взаємодії щонайменше однієї пари електронів.

У окремих втіленнях Формул I, II, III або IV кожен з радикалів  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  та  $R^5$  незалежним чином є  $C_{1-6}$ -алкілом або фенілом або будь-якою комбінацією  $C_{1-6}$ -алкілу або фенілу, яку незалежним чином заміщено групою OH, SH,  $NH_2$  або  $CO_2H$  один або багато разів та в якій алкільну групу може бути перервано атомом N(H), S або O. У іншому втіленні кожен з радикалів  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  та  $R^5$  незалежним чином є групою  $CH_2$ -Ph,  $(CH_2)_2$ -SH,  $CH_2$ -SH,  $(CH_2)_2C(H)(NH_2)CO_2H$ ,  $CH_2C(H)(NH_2)CO_2H$ ,  $CH(NH_2)CH_2CO_2H$ ,  $(CH_2)_2C(H)(SH)CO_2H$ ,  $CH_2$ -N(H)-Ph, O- $CH_2$ -Ph або O- $(CH_2)_2$ -Ph, в якій Ph є фенілом та в якій кожен Ph може бути незалежним чином заміщено групою OH,  $NH_2$ ,  $CO_2H$  або SH один або багато разів. Для цих Формул, групи  $NH_2$ , OH або SH виконують роль точок ковалентного прикріплення до наночастинки (наприклад, -N(H)-ПЕГ, -O-ПЕГ або -S-ПЕГ).

[000206] Типові ліганди включають сполуки за наступними Формулами:



та їх енантіомери, стереоізомери, ротамери, таутомери, діастереомери або рацемати, в яких групи  $NH_2$ , OH або SH виконують роль точок ковалентного прикріплення до наночастинки

(наприклад, -N(H)-ПЕГ, -O-ПЕГ або -S-ПЕГ) або  $\sim$  вказує на точку прикріплення до наночастинки,  $n \in 1, 2, 3, 4, 5$  або  $6$  та R незалежним чином вибрано з групи, яка складається з  $NH_2$ , SH, OH,  $CO_2H$  та  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного на  $NH_2$ , SH, OH або  $CO_2H$  та фенілу, заміщеного на  $NH_2$ , SH, OH або  $CO_2H$ ; та R виконує роль точки ковалентного прикріплення до наночастинки (наприклад, -N(H)-ПЕГ, -S-ПЕГ, -O-ПЕГ або  $CO_2$ -ПЕГ). Ці сполуки додатково може бути заміщено групами  $NH_2$ , SH, OH,  $CO_2H$  та  $C_{1-6}$ -алкілом, заміщеним на  $NH_2$ , SH, OH або  $CO_2H$  або фенілом, заміщеним на  $NH_2$ , SH, OH або  $CO_2H$ , в яких ці функціональні групи також можуть виконувати роль точок ковалентного прикріплення до наночастинки.



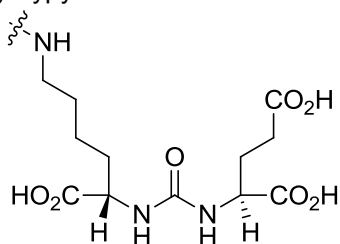
[000207] У деяких втіленнях специфічно спрямовані функціональні групи маленьких молекул, які може бути застосовано для впливу на клітини, пов'язані з солідними пухлинами, як-то пухлинами раку передміхурової залози або раку молочної залози містять інгібітори пептидази простатичного специфічного мембранного антигену (PSMA), як-то 2-PMPA, GPI5232, VA-033, фенілалкілфосфонамідати та/або їх аналоги та похідні. У деяких втіленнях специфічно спрямовані функціональні групи маленьких молекул, які може бути застосовано для впливу на клітини, пов'язані з пухлинами раку передміхурової залози містять тіолові та індолові тіолові похідні, як-то похідні 2-MPPA та 3-(2-меркаптоетил)-1H-індол-2- карбонової кислоти. У деяких втіленнях специфічно спрямовані функціональні групи маленьких молекул, які може бути застосовано для впливу на клітини, пов'язані з пухлинами раку передміхурової залози містять інгібітори на основі PBDA- та сечовини, як-то ZJ 43, ZJ 11, ZJ 17, ZJ 38 та/або їх аналоги та похідні, засоби, специфічно спрямовані до андрогенового рецептора (ARTA), поліаміни, як-то путресцин, спермін та спермідин, інгібітори ферменту глутамат-карбоксилази II (GCP II), також відомої, як NAAG- пептидаза або NAALADаза.

[000208] У іншому втіленні група специфічного спрямовування може бути лігандом, специфічно спрямованим до Her2, EGFR, рецептора фолієвої кислоти або Toll - подібних рецепторів. У іншому втіленні, група специфічного спрямовування є молекулою, яка зв'язує фолат, фолієву кислоту або EGFR.

[000209] Наприклад, передбачено, що специфічно спрямовані функціональні групи можуть містити нуклеїнову кислоту, поліпептид, глікопротеїн, вуглевод або ліпід. Наприклад, це може бути нуклеїнова група специфічного спрямовування (наприклад аптамер, як-то аптамер A10), яка зв'язується з маркером певного клітинного типу. Загальним чином аптамер є олігонуклеотидом (наприклад, ДНК, РНК або його аналогом або похідною), який зв'язується з певною мішенню, як-то з поліпептидом. У деяких втіленнях група специфічного спрямовування може бути лігандом природного або синтетичного походження, призначеним для зв'язування з рецептором клітинної поверхні, наприклад, фактором росту, гормоном, LDL, трансферином тощо. Група специфічного спрямовування також може бути антитілом та цей термін також охоплює й фрагменти антитіл. Характерні частини антитіл, однокланові специфічно спрямовані функціональні групи можна визначити, наприклад, із застосуванням певних процедур, як-то фаг-дисплейного способу.

[000210] У деяких втіленнях зазначені тут функціональні групи специфічного спрямовування можуть бути з'єднаними із зазначеним полімером або кополімером (наприклад, ПЛА - ПЕГ) та такий полімерний кон'югат може утворювати частину зазначеної наночастинки.

[000211] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка має додатково присутній специфічно спрямований ліганд та цим лігандом є ПЛА - ПЕГ -ГЛ, в якому ГЛ має наступну структуру:



[000212] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка може містити кон'югат полімеру та терапевтичного засобу. Наприклад, терапевтичний засіб може бути приєднаним до зазначеного полімеру або кополімеру (наприклад, ПЛА - ПЕГ) та такий кон'югат полімеру та терапевтичного засобу може утворювати частину зазначеної наночастинки. Наприклад, зазначена терапевтична наночастинка може вибірково містити кополімер ПЛА - ПЕГ або ПЛГА-ПЕГ, в якому ПЕГ функціоналізовано терапевтичним засобом (наприклад, ПЛА - ПЕГ - терапевтичний засіб), масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %.

[000213] у іншому прикладі, зазначена терапевтична наночастинка за масою кополімеру ПЛА - ПЕГ або ПЛГА-ПЕГ, в якому ПЕГ функціоналізовано терапевтичним засобом (наприклад, ПЛА - ПЕГ - терапевтичний засіб), масова частка якого складає 0,2-30 %.

[000214] Зазначений полімерний кон'югат (наприклад, полімерно-лігандний кон'югат) може бути отримано із застосуванням будь-якого прийнятного способу кон'югації. Наприклад, кон'югацію двох сполук, як-то групи специфічного спрямовування або терапевтичного засобу та біосумісного полімеру (наприклад, біосумісного полімеру та полі(етиленгліколю)) може бути

здійснено із застосуванням хімічного зшивання з допомогою EDC (гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду) та NHS (*N*-гідроксисукциніміду) або реакції, до якої залучено малеїмід або карбонову кислоту, яку може бути приєднано до одного кінця тіолу, аміну або подібним чином функціоналізованого поліетеру. Кон'югацію групи специфічного спрямовування або терапевтичного засобу та полімеру з отриманням кон'югату полімеру та цієї групи специфічного спрямовування або кон'югату полімеру з терапевтичним засобом може бути здійснено у органічному розчиннику, як-то, але без обмеження, дихлорометан, ацетонітрил, хлороформ, диметилформамід, тетрагідрофуран, ацетон тощо. Певні умови реакції може бути визначено будь-яким фахівцем у цій галузі із застосуванням не більш, ніж звичайних експериментів.

[000215] У іншому наборі втілень, реакцію кон'югації може бути здійснено шляхом реакції полімеру, який містить функціональну групу карбонової кислоти (наприклад, полі(естер-етерну)сполуку) з полімером або іншою групою (як-то група специфічного спрямовування або терапевтичний засіб), яка має амінну функціональність. Наприклад, це може бути специфічно спрямована група, як-то низькомолекулярний ліганд або терапевтичний засіб, який може вступити в реакцію з аміном з отриманням функціональної групи, яка містить амін та яку потім можна приєднати до карбонової кислоти у складі полімеру. Така реакція може виникати у вигляді одноетапної реакції, тобто кон'югація відбувається без застосування проміжних сполук, як-то *N*-гідроксисукцинімід або малеїмід. У деяких втіленнях терапевтичний засіб може вступати в реакцію з лінкером, який містить амін з отриманням терапевтичного засобу, який містить амін та який потім можна приєднати до карбонової кислоти у складі полімеру, як описано вище. У одному наборі втілень, реакція кон'югації між групою, яка містить амін та полімером, який закінчується карбоною кислотою (як-то сполука полі(естер-етеру)) може відбуватися за рахунок додавання групи, яка містить амін, розчиненої у органічному розчиннику, як-то (але без обмеження) дихлорометан, ацетонітрил, хлороформ, тетрагідрофуран, ацетон, формамід, диметилформамід, піридин, діоксан або диметилсульфоксид, до розчину, який містить полімер, який закінчується карбоною кислотою. Полімер, який закінчується карбоною кислотою може знаходитися у органічному розчиннику, як-то, але без обмеження, дихлорометан, ацетонітрил, хлороформ, диметилформамід, тетрагідрофуран або ацетон. Реакція між групою, яка містить амін та полімером, який закінчується карбоною кислотою може відбуватися у деяких випадках спонтанно. Нез'єднані реагенти після таких реакцій можна буде видалити змиванням та полімер може бути осаджено у розчинниках, як-то, наприклад, етиловий етер, гексан, метанол або етанол. У деяких втіленнях кон'югат може утворитися між функціональною групою, яка містить спирт та функціональною групою карбонової кислоти полімеру та отримати його можна так само, як описано вище для кон'югатів амінів та карбонових кислот.

Отримання наночастинок

[000216] Інший аспект цього відкриття стосується систем та способів отримання відкритих наночастинок. У деяких втіленнях у разі застосування двох або кількох різних полімерів (наприклад, кополімерів, наприклад, блок-кополімерів) у різних відношеннях та отримання частинок від полімерів (наприклад, кополімерів, наприклад, блок-кополімерів), властивості цих частинок можна контролювати. Наприклад, один полімер (наприклад, кополімер, наприклад, блок-кополімер) може містити низькомолекулярний ліганд, тоді як інший полімер (наприклад, кополімер, наприклад, блок-кополімер) можна вибрати, дивлячись на його біосумісність та/або здатність контролювати імуногенність отриманих частинок.

[000217] У деяких втіленнях застосований у процесі отримання наночастинок (наприклад, у процесі наноосадження або наноемульсії, як обговорено нижче) розчинник може містити гідрофобні кислоти, які можуть надавати сприятливих властивостей отриманим в результаті застосування цього процесу наночастинок. Як обговорено вище, у деяких випадках гідрофобна кислота може збільшити вміст терапевтичного засобу у зазначеній наночастиці. До того ж, у деяких випадках, властивості контрольованого вивільнення цих наночастинок може бути покращено із застосуванням гідрофобної кислоти. У деяких випадках гідрофобна кислота може знаходитися, наприклад, у застосованому у процесі органічному або водному розчині. У одному втіленні терапевтичний засіб знаходиться в комбінації з органічним розчином та гідрофобною кислотою та вибірково з одним або кількома полімерами. Про концентрацію гідрофобної кислоти у розчині, застосованому для розчинення терапевтичного засобу було обговорено вище та вона може, наприклад, коливатися в межах приблизно 1-30 % за масою або 1-30 % за масою тощо.

[000218] У одному наборі втілень частинки утворено шляхом надання розчину, який містить один або кілька полімерів та контакту цього розчину з нерозчинником з отриманням частинок. Цей розчин може бути здатним або нездатним до змішування з нерозчинником. Наприклад,

розчинна у воді рідина, як-то ацетонітрил може містити полімери та частинки утворюються у разі контакту ацетонітрилу з водою, нерозчинником, наприклад, з допомогою переливання ацетонітрилу у воду з контрольованою швидкістю. При контакті з нерозчинником, полімер, який знаходиться у розчині, потім може осісти з отриманням частинок, як-то наночастинок. Дві рідини вважаються "незмішуваними" між собою, коли одна не розчиняється в іншій до рівня щонайменше 10 % за масою в умовах температури та тиску навколишнього середовища. Звичайно органічний розчин (наприклад, дихлорометан, ацетонітрил, хлороформ, тетрагідрофуран, ацетон, формамід, диметилформамід, піридин, діоксан, диметилсульфоксид тощо) та водна рідина (наприклад, вода або вода, яка містить розчинені солі або інші сполуки, клітини або біологічне середовище, етанол тощо) є незмішуваними між собою, наприклад, перший розчин може бути налито у другий розчин (з прийнятною інтенсивністю або швидкістю). У деяких випадках частинки, як-то наночастинки може бути отримано у разі контактування першого розчину з незмішуваною другою рідиною, наприклад, осадження полімеру під час контакту (в той час, коли перший розчин вливають у другу рідину) спричинює утворення цим полімером наночастинок та, у деяких випадках, наночастинки можуть утворюватися, наприклад, у разі уважного контролю швидкості введення та підтримання відносно повільної швидкості. Контроль за утворенням таких частинок може бути легко оптимізовано будь-яким пересічним фахівцем у цій галузі із застосуванням лише загальноприйнятих експериментальних досліджень.

[000219] Із застосуванням зазначеного процесу також можна забезпечити жорсткий контроль певних властивостей, як-то поверхневої функціональності, заряду поверхні, розміру, зета ( $\zeta$ ) - потенціалу, гідрофобності, імуногенності тощо. Наприклад, може бути синтезовано бібліотеку частинок та здійснено скринінг такої бібліотеки для визначення частинок, які мають певне відношення полімерів, яке дозволяє їм мати певну густину функціональної групи (наприклад, низькомолекулярних лігандів), існуючої на поверхні частинки. Це дозволяє отримати частинки, які мають одну або кілька певних властивостей, наприклад, частинки певного розміру та певну поверхневу густину функціональної групи без зайвого ступеню зусиль. Відповідно, певні втілення спрямовано до способів скринінгу із застосуванням таких бібліотек, а також до будь-яких частинок, визначених із застосуванням таких бібліотек. Крім того, ідентифікацію можна також здійснити із застосуванням будь-якого прийнятного способу. Наприклад, ідентифікація може бути прямою або непрямою або мати кількісний чи якісний характер.

[000220] У деяких втіленнях тільки-но отримані наночастинки є зміненими (функціоналізованими) специфічно спрямованою групою із застосуванням процедур, аналогічних описаним процедурам отримання функціоналізованих лігандом полімерних кон'югатів. Наприклад, перший кополімер (ПЛГА-ПЕГ, полі(лактид-ко-гліколід) та полі(етиленгліколь)) перемішують зі здатним до протонування терапевтичним засобом, який містить водень з отриманням частинок. Далі отримані частинки піддають зв'язуванню з низькомолекулярним лігандом з отриманням наночастинок, які може бути застосовано для лікування захворювання на рак. Для контролю поверхневої щільності ліганда у складі наночастинок, ці частинки може бути піддано зв'язуванню зі змінюючимися кількостями низькомолекулярних лігандів, що таким чином змінює терапевтичні характеристики наночастинок. До того ж, наприклад, дуже точно контрольовані частинки можна отримати з допомогою контролювання таких параметрів, як молекулярна маса, молекулярна маса ПЕГ та поверхневий заряд наночастинок.

[000221] У іншому втіленні передбачено процес отримання наноемульсії, як-то процес, наведений на Фіг.1, 2А та 2В. Наприклад, терапевтичний засіб, гідрофобну кислоту, перший полімер (наприклад, диблок-кополімер, як-то ПЛА - ПЕГ або ПЛГА-ПЕГ, кожен з яких може бути вибірково зв'язаним з лігандом) та вибірково другий полімер (наприклад, (ПЛ(Г)А)-ПЕГ або ПЛА), може бути об'єднано з органічним розчином з отриманням першої органічної фази. Така перша фаза може містити приблизно 1-50 % масової частки твердих речовин, приблизно 5-50 % масової частки твердих речовин, приблизно 5-40 % масової частки твердих речовин, приблизно 1-15 % масової частки твердих речовин або приблизно 10-30 % масової частки твердих речовин. Першу органічну фазу також можна об'єднати з першим водним розчином з отриманням другої фази. Органічний розчин може містити, наприклад, толуол, метилетилкетон, ацетонітрил, тетрагідрофуран, етилацетат, ізопропиловий спирт, ізопропилацетат, диметилформамід, метиленхлорид, дихлорометан, хлороформ, ацетон, бензиловий спирт, Tween™ 80, Span 80 тощо та їх комбінації. У одному втіленні органічна фаза може містити бензиловий спирт, етилацетат та їх комбінації. Друга фаза (масова частка твердих речовин у відсотках) може складати приблизно 0,1-50 % або приблизно 1-50 % або приблизно 5-40 % або

приблизно 1-15 %. Водний розчин може бути водою, вибірково у поєднанні з однією або кількома іншими сполуками, як-то холат натрію, етилацетат, полівінілацетат та бензиловий спирт. У деяких втіленнях рН водної фази може бути вибрано, беручи за основу значення  $pK_a$  протонізованого основного терапевтичного засобу та/або  $pK_a$  гідрофобної кислоти. Наприклад у

деяких втіленнях терапевтичний засіб у разі протонізування може мати одне значення  $pK_a$ , гідрофобна кислота може мати друге значення  $pK_a$  та водна фаза може мати значення рН, яке дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У окремому втіленні рН водної фази може дорівнювати одиниці  $pK_a$ , яка знаходиться приблизно на рівній відстані між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

[000222] У іншому втіленні перша фаза може містити масову частку твердих речовин, яка буде складати 1-50 %, 5-50 %, 5-40 %, 1-15 % або 10-30 %. У одному втіленні друга фаза (масова частка твердих речовин у відсотках) може знаходитися в межах 0,1-50 % або 1-50 % або 5-40 % або 1-15 %. У окремому втіленні рН водної фази може дорівнювати значенню  $pK_a$ , яке знаходиться на рівній відстані між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

[000223] Наприклад, для олійної або органічної фази може бути застосовано розчинник, який лише частково змішується з нерозчинником (водою). Отже, у разі змішування з достатньо низьким відношенням та/або у разі із застосуванням води, попередньо насиченої органічними розчинниками, олійна фаза залишається в рідкому стані. Цю олійну фазу може бути емульговано у водний розчин та у вигляді краплин рідини включено sheared? у наночастинки, із застосуванням, наприклад, високоенергетичних дисперсних систем, як-то гомогенізаторів або ультразвукових диспергаторів. Водна частина емульсії, також відома, як "водна фаза", може бути розчином поверхнево-активної речовини, який містить холат натрію та який попередньо насичено етилацетатом та бензиловим спиртом. У деяких випадках органічна фаза (наприклад, перша органічна фаза) може містити основний терапевтичний засіб. Додатково, у деяких втіленнях водний розчин (наприклад, перший водний розчин) може містити суттєво гідрофобну кислоту. У інших втіленнях основний терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту може бути розчинено у органічній фазі.

[000224] Емульгування другої фази з отриманням емульсійної фази може бути здійснено, наприклад, із застосуванням однієї або двох операцій емульгування. Наприклад, спочатку може бути отримано первинну емульсію з наступним емульгуванням та отриманням тонкодисперсної емульсії. Первинну емульсію може бути утворено, наприклад, із застосуванням простого перемішування, гомогенізатора високого тиску, ультразвукового гомогенізатора, магнітного перемішувального елемента або роторно-статорного гомогенізатора. Первинну емульсію може бути перетворено на тонкодисперсну емульсію з допомогою, наприклад, ультразвукового гомогенізатора або гомогенізатора високого тиску, наприклад, із застосуванням 1, 2, 3 або більшої кількості проходжень речовини через гомогенізатор. Наприклад, у разі застосування гомогенізатора високого тиску може бути застосовано тиск приблизно 30-60 фунтів / кв. дюйм (2,04-4,08 атм), приблизно 40-50 фунтів / кв. дюйм (2,72-3,4 атм), приблизно 1000-8000 фунтів / кв. дюйм (68,05-544,37 атм), приблизно 2000-4000 фунтів / кв. дюйм (136,09-272,18 атм), приблизно 4000-8000 фунтів / кв. дюйм (272,18-544,37 атм) або приблизно 4000-5000 фунтів / кв. дюйм (272,18-340,23 атм), наприклад, приблизно 2000, 2500, 4000 або 5000 фунтів / кв. дюйм (відповідно 136,09; 170,11; 272,18 або 340,23 атм).

[000225] У іншому прикладі у разі застосування гомогенізатора високого тиску може бути застосовано тиск 30-60 фунтів / кв. дюйм (2,04-4,08 атм), 40-50 фунтів / кв. дюйм (2,72-3,4 атм), 1000-8000 фунтів / кв. дюйм (68,05-544,37 атм), 2000-4000 фунтів / кв. дюйм (136,09-272,18 атм), 4000-8000 фунтів / кв. дюйм (272,18-544,37 атм) або 4000-5000 фунтів / кв. дюйм (272,18-340,23 атм), наприклад, 2000, 2500, 4000 або 5000 фунтів / кв. дюйм (відповідно 136,09; 170,11; 272,18 або 340,23 атм).

[000226] У деяких випадках, для максимального збільшення розчинності терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти та утворення бажаних гідрофобних іонних пар (HIP) може бути вибрано умови тонкодисперсної емульсії, які можуть відрізнятися дуже великим показником відношення поверхні до об'єму крапель у емульсії. У деяких втіленнях в умовах тонкодисперсної емульсії, врівноваження розчинених компонентів може відбуватися дуже швидко, тобто швидше, ніж затвердіння наночастинок. Отже, вибір HIP на основі, наприклад, різниці між значеннями  $pK_a$  протонізованої форми терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти або коригування інших параметрів, як-то рН тонкодисперсної емульсії та/або рН розчину для охолодження реакції може суттєво впливати на вміст терапевтичного засобу та вивільнюючі властивості наночастинок, обумовлюючи, наприклад, утворення HIP у наночастинках на відміну від дифузії з наночастинок терапевтичного засобу та/або гідрофобної кислоти.

[000227] У деяких втіленнях терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту можна об'єднати у другій фазі перед емульгуванням другої фази. У деяких випадках терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота можуть утворювати гідрофобну іонну пару перед емульгуванням другої фази. У інших втіленнях терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота можуть утворювати гідрофобну іонну пару під час емульгування другої фази. Наприклад, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту можна об'єднати у другій фазі суттєво одночасно з емульгуванням другої фази, наприклад, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту може бути розчинено у окремих розчинах (наприклад, у двох суттєво незмішуваних розчинах), які потім об'єднують під час емульгування. У іншому прикладі, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту може бути розчинено у окремих змішуваних розчинах, які потім подають у другу фазу під час емульгування.

[000228] Для закінчення екстракції розчинника та затвердіння частинок може бути потрібним або випарювання або розведення розчинника. Для кращого контролю кінетичних характеристик екстракції та отримання більш масштабованого процесу може бути застосовано розведення розчинника водним охолоджуючим розчином. Наприклад, емульсію можна розбавити холодною водою до концентрації, прийнятної для повного розчинення органічного розчинника з отриманням охолодженої фази. У деяких втіленнях охолодження може бути здійснено щонайменше частково з температурою приблизно 5 °C або менше. Наприклад, застосована у охолодженні вода може мати температуру, яка принаймні буде меншою за кімнатну температуру (наприклад, приблизно 0-10°C або приблизно 0-5 °C). У деяких втіленнях може бути вибрано охолодження з таким значенням pH, яке буде сприятливим для охолодження емульсійної фази, наприклад, з допомогою покращення властивостей наночастинок, як-то профілю вивільнення або покращення параметрів наночастинок, як-то вмісту терапевтичного засобу. Значення pH розчину для охолодження може бути відрегульовано, наприклад, із застосуванням кислотного або лужного титрування або з допомогою вибору відповідного буферу. У деяких втіленнях це значення pH може бути вибрано на основі значень  $pK_a$  протонізованого основного терапевтичного засобу та/або  $pK_a$  гідрофобної кислоти. Наприклад, у деяких втіленнях основний терапевтичний засіб у разі протонування може мати одне значення  $pK_a$ , гідрофобна кислота може мати друге значення  $pK_a$  та емульсійну фазу може бути охолоджено водним розчином, який має pH, що дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У деяких втіленнях отримана охолоджена фаза також може мати pH, що дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться між першим та другим значеннями  $pK_a$ . У окремому втіленні pH може дорівнювати одиниці  $pK_a$ , що знаходиться приблизно на рівній відстані між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

[000229] У деяких втіленнях утворення НІР може відбуватися протягом або після емульгування, наприклад, в результаті рівноважного стану у тонкодисперсній емульсії. Без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що розчинні у органічному розчиннику протиіони (тобто гідрофобна кислота) можуть сприяти дифузії терапевтичного засобу у наночастинку емульсії в результаті утворення НІР. Без зв'язку з будь-якою теорією вважається, що НІР може залишатися у наночастиці перед її затвердінням, тому розчинність НІР у наночастиці є вищою, ніж розчинність НІР у водній фазі емульсії та/або у розчині для охолодження. Наприклад, утворення іонізованого терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти може бути оптимізовано з допомогою вибору pH для розчину для охолодження, який буде знаходитися між значеннями  $pK_a$  основного терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти. Проте, вибір занадто високого pH може сприяти дифузії гідрофобної кислоти з наночастинок, тоді як вибір занадто низького pH може сприяти дифузії терапевтичного засобу з наночастинок.

[000230] У деяких втіленнях pH водного розчину, застосованого у процесі отримання наночастинок (який, наприклад, але без обмеження, полягає у застосуванні водної фази, емульсійної фази, охолодження та фазі охолодження) може бути вибрано незалежним чином та він може дорівнювати приблизно 1-3, приблизно 2-4, приблизно 3-5, приблизно 4-6, приблизно 5-7, приблизно 6-8, приблизно 7-9 та в приблизно 8-10. У деяких втіленнях pH водного розчину, застосованого у процесі отримання наночастинок може дорівнювати приблизно 3-4, приблизно 4-5, приблизно 5-6, приблизно 6-7, приблизно 7-8 та приблизно 8-9.

[000231] У деяких втіленнях pH водного розчину, застосованого у процесі отримання наночастинок (який, наприклад, але без обмеження, полягає у застосуванні водної фази, емульсійної фази, охолодження та фазі охолодження) може бути незалежним чином вибрано та він може дорівнювати 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 5-7, 6-8, 7-9 та 8-10. У деяких втіленнях pH водного розчину, застосованого у процесі отримання наночастинок може дорівнювати 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8 та 8-9.

[000232] У деяких втіленнях на цьому етапі не весь терапевтичний засіб інкапсульовано у частинки та до охолодженої фази додають солюбілізатор терапевтичного засобу з отриманням солюбілізованої фази. Солюбілізатором терапевтичного засобу може бути, наприклад, Полісорбат 80 (Tween™ 80), Tween™ 20, полівінілпіролідон, циклодекстрани, додецил сульфат натрію, холат натрію, діетилнітрозамін, ацетат натрію, сечовина, гліцерин, пропіленгліколь, глікофурол, полі(етилен)гліколь, брис(поліоксиетиленгліколь)додециловий етер, бензоат натрію, саліцилат натрію, поліоксиетилен (100) стеариловий етер або їх комбінації. Наприклад, для солюбілізації вільного терапевтичного засобу та для запобігання його кристалізації до охолодженої суспензії наночастинок може бути додано Tween™ 80. У деяких втіленнях відношення солюбілізатора терапевтичного засобу до здатного до протонування терапевтичного засобу, який містить нітроген складає приблизно 200:1-10:1 або приблизно 100:1-10:1.

[000233] У деяких втіленнях відношення солюбілізатора терапевтичного засобу до здатного до протонування терапевтичного засобу, який містить нітроген дорівнює 200:1-10:1 або, у деяких втіленнях 100:1-10:1.

[000234] Солюбілізовану фазу може бути відфільтровано для відновлення наночастинок. Наприклад, для концентрування суспензії наночастинок та суттєвого усунення органічного розчинника, вільного терапевтичного засобу (тобто неінкапсульованого терапевтичного засобу), солюбілізатора терапевтичного засобу та інших допоміжних додатків (поверхнево-активних речовин) може бути застосовано мембрани для ультрафільтрації. Як приклад, можна здійснити фільтрацію із застосуванням системи фільтрації у поперечному потоці. Наприклад, селективне відокремлення наночастинок можна здійснити із застосуванням мембрани з розміром пор, прийнятним для утримання наночастинок, який в той же час дозволяє проходити розчинним речовинам, міцелам та органічному розчиннику. Типові прийнятні для цього мембрани мають відсічку по молекулярній масі приблизно в межах 300-500 кДа (~ від приблизно 5-25 нм), а також в межах 300-500 кДа (~ від 5 до 25 нм).

[000235] Діафільтрацію може бути здійснено із застосуванням засобу у сталому об'ємі, який має назву діафільтрату (холодна деіонізована вода, яка має температуру, наприклад, приблизно 0-5 °C або 0-10 °C) та який може бути додано до призначеної для завантаження суспензії з такою саме швидкістю, як і швидкість видалення фільтрату з цієї суспензії. У деяких втіленнях фільтрування може полягати у застосуванні першої операції фільтрування з першою температурою приблизно 0-5 °C або 0-10 °C та з другою температурою приблизно у 20-30 °C або 15-35 °C. У деяких втіленнях для фільтрування потрібно застосувати приблизно 1-30, у деяких випадках приблизно 1-15 або у деяких випадках 1-6 об'ємів буферу. Наприклад, фільтрування може полягати у застосуванні приблизно 1-30 або, у деяких випадках, приблизно 1-6 об'ємів буферу з температурою приблизно 0-5 °C та у застосуванні щонайменше одного об'єму буферу (наприклад, приблизно 1-15, приблизно 1-3 або приблизно 1-2 об'ємів буферу) з температурою приблизно 20-30 °C. У деяких втіленнях фільтрування полягає у застосуванні різних об'ємів буферу з різними температурами.

[000236] У деяких втіленнях фільтрування може полягати у застосуванні першої операції фільтрування з першою температурою 0-5 °C або 0-10 °C та другою температурою 20-30 °C або 15-35 °C. У деяких втіленнях фільтрування може полягати у застосуванні приблизно 1-30, у деяких випадках 1-15 або, у деяких випадках, 1-6 об'ємів буферу. Наприклад, фільтрування може полягати у застосуванні 1-30 або, у деяких випадках, 1-6 об'ємів буферу з температурою 0-5 °C у застосуванні щонайменше одного об'єму буферу (наприклад, 1-15, 1-3 або 1-2 об'ємів буферу) з температурою 20-30 °C.

[000237] Після очищення та концентрування суспензії наночастинок, частинки може бути пропущено через один, два або більше стерилізуючих фільтрів та/або фільтруючих елементів глибинного типу, наприклад, із застосуванням фільтру попередньої очистки глибиною ~0,2 мкм. Операція стерильної фільтрації, наприклад, може полягати у фільтруванні терапевтичних наночастинок із застосуванням серійної фільтрації з контрольованою швидкістю. У деяких втіленнях у цій серійній фільтрації може бути застосовано фільтруючий елемент глибинного типу та стерилізуючий фільтр.

[000238] У іншому втіленні отримання наночастинок отримана органічна фаза складається з суміші терапевтичного засобу та полімеру (гомополімеру, кополімеру та кополімеру з лігандом). Органічну фазу змішують з водною фазою зі відношенням 1:5 (олійна фаза: водна фаза) та водна фаза містить поверхнево-активну речовину та певний розчинений розчинник. Первинну емульсію утворюють шляхом поєднання двох фаз з допомогою простого змішування або із застосуванням роторно-статорного гомогенізатора. Для наступного отримання первинної емульсії у тонкодисперсній емульсії застосовують гомогенізатор високого тиску. Потім

тонкодисперсну емульсію охолоджують, додаючи її, з перемішуванням, до деіонізованої води. У деяких втіленнях відношення розчину для охолодження до емульсії може складати приблизно 2:1-40:1 або приблизно 5:1-15:1; у деяких втіленнях відношення розчину для охолодження до емульсії дорівнює 8,5:1; у деяких втіленнях відношення розчину для охолодження до емульсії може складати 2:1 до 40:1 або 5:1-15:1 та у деяких втіленнях відношення розчину для охолодження до емульсії дорівнює 8,5:1. Потім до розчину для охолодження додають розчин Tween™ (наприклад, Tween™ 80 до досягнення приблизно 2 % загальної концентрації Tween™, яка сприяє розчиненню вільного неінкапсульованого терапевтичного засобу. Далі наночастинки виділяють або з допомогою центрифугування або із застосуванням ультрафільтрації / діалізації.

[000239] Слід взяти до уваги, що кількості застосованого для отримання композиції полімеру, терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти можуть відрізнятися від вмісту цих компонентів у кінцевій композиції. Наприклад, деяка частина терапевтичного засобу може не повністю включатися до наночастинок та таку кількість вільного терапевтичного засобу може бути наприклад, усунуто з допомогою фільтрації. Наприклад, у одному втіленні, для отримання композиції може бути застосовано перший органічний розчин, масова частка терапевтичного засобу в якому (теоретичний вміст) складає приблизно 11 % та який містить приблизно 9 % першої гідрофобної кислоти (наприклад, жирної кислоти), другий органічний розчин, масова частка полімеру в якому складає приблизно 89 % (наприклад, полімер може містити приблизно 2,5 мольних відсотків з'єднаної з ним групи специфічного спрямовування та 97,5 мольних відсотків ПЛА - ПЕГ) та водний розчин, який містить приблизно 0,12 % другої гідрофобної кислоти (наприклад, жовчної кислоти). Отримання цієї композиції призводить до появи, наприклад, готових наночастинок з масовою часткою терапевтичного засобу, яка складає приблизно 2 %, масовою часткою полімеру (який може містити приблизно 1,25 мольних відсотків з'єднаної з ним групи специфічного спрямовування та приблизно 98,75 мольних відсотків ПЛА - ПЕГ), яка складає приблизно 97,5 % та приблизно 0,5 % загального вмісту гідрофобної кислоти. В результаті таких процесів можна отримати прийнятні для введення пацієнту готові наночастинки, масова частка терапевтичного засобу в яких складає приблизно 1-20 %, наприклад, приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 8, приблизно 10 або приблизно 15 %.

[000240] У іншому втіленні для отримання композиції може бути застосовано перший органічний розчин, масова частка терапевтичного засобу в якому (теоретичний вміст) складає приблизно 11 % та який містить 9 % першої гідрофобної кислоти (наприклад, жирної кислоти), другий органічний розчин, масова частка полімеру (наприклад, полімер може містити 2,5 мольних відсотків з'єднаної з ним групи специфічного спрямовування та 97,5 мольних відсотків ПЛА - ПЕГ) в якому складає приблизно 89 % та водний розчин, який містить 0,12 % другої гідрофобної кислоти (наприклад, жовчної кислоти). Отримання цієї композиції призводить до появи, наприклад, готових наночастинок, масова частка терапевтичного засобу в яких складає 2 %, масова частка полімеру (який може містити 1,25 мольних відсотків з'єднаної з ним групи специфічного спрямовування та 98,75 мольних відсотків ПЛА - ПЕГ) складає 97,5 % та загальний вміст гідрофобної кислоти складає 0,5 %. В результаті таких процесів можна отримати прийнятні для введення пацієнту готові наночастинки, масова частка терапевтичного засобу в яких складає 1-20 %, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 або 15 %.

[000241] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає приблизно 0,1:1, приблизно 0,5:1, приблизно 1:1, приблизно 1,1:1, приблизно 1,2:1, приблизно 1,3:1, приблизно 1,4:1, приблизно 1,5:1, приблизно 1,6:1, приблизно 1,7:1, приблизно 1,8:1, приблизно 1,9:1, приблизно 2:1, приблизно 2,5:1, приблизно 3:1, приблизно 3,5:1, приблизно 4:1, приблизно 4,5:1, приблизно 5:1, приблизно 5,5:1, приблизно 6:1, приблизно 6,5:1, приблизно 7:1, приблизно 7,5:1, приблизно 8:1, приблизно 8,5:1, приблизно 9:1, приблизно 9,5:1 або приблизно 10:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 0,5:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2, приблизно 1:3, приблизно 1:4, приблизно 1:5, приблизно 1:6, приблизно 1:7, приблизно 1:8, приблизно 1:9, приблизно 1:10, приблизно 1:15 або приблизно 1:20. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовину та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає приблизно 1,8:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням

терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 1:3 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає приблизно 44:1. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатор є поліоксиетилен (100) стеариловим етером. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл] карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає 0,1:1, 0,5:1, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 або 10:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає 0,5:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15 або 1:20. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає 1,8:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає 1:3 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає 44:1. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатором є поліоксиетилен (100) стеариловий етер.

[000242] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та олеїнову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до олеїнової кислоти, яке складає приблизно 0,1:1, приблизно 0,5:1, приблизно 1:1, приблизно 1,1:1, приблизно 1,2:1, приблизно 1,3:1, приблизно 1,4:1, приблизно 1,5:1, приблизно 1,6:1, приблизно 1,7:1, приблизно 1,8:1, приблизно 1,9:1, приблизно 2:1, приблизно 2,5:1, приблизно 3:1, приблизно 3,5:1, приблизно 4:1, приблизно 4,5:1, приблизно 5:1, приблизно 5,5:1, приблизно 6:1, приблизно 6,5:1, приблизно 7:1, приблизно 7,5:1, приблизно 8:1, приблизно 8,5:1, приблизно 9:1, приблизно 9,5:1 або приблизно 10:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 0,5:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2, приблизно 1:3, приблизно 1:4, приблизно 1:5, приблизно 1:6, приблизно 1:7, приблизно 1:8, приблизно 1:9, приблизно 1:10, приблизно 1:11, приблизно 1:12, приблизно 1:13, приблизно 1:14, приблизно 1:15, приблизно 1:20, приблизно 1:25 або приблизно 1:30. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та олеїнову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до олеїнової кислоти, яке складає приблизно 6:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає приблизно 1:7 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає приблизно 46:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка також містить холевую кислоту. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатором є Полісорбат 80. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та олеїнову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до олеїнової кислоти, яке складає 0,1:1, 0,5:1, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 або 10:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає 0,5:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25 або 1:30. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка містить терапевтичний засіб 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та олеїнову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до олеїнової кислоти, яке складає 6:1, ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке складає 1:7 та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складає 46:1. У деяких втіленнях терапевтична наночастинка також містить холевую кислоту. У інших втіленнях терапевтична наночастинка додатково містить солюбілізатор. У інших втіленнях солюбілізатором є Полісорбат 80.

[000243] У деяких втіленнях терапевтична наночастинка є наночастинкою, отриманою шляхом емульгування першої органічної фази, яка містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту з отриманням емульсійної фази; охолодження емульсійної фази з отриманням охолодженої фази; та фільтрації охолодженої фази для відновлення



терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

[000244] У інших втіленнях терапевтична наночастинок є наночастиною, отриманою із застосуванням способу, який полягає у поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, яка містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту; охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази; та фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовиною, перша органічна фаза містить терапевтичний засіб та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає приблизно 11:1 та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ приблизно 1:3 у органічному розчиннику, який містить бензиловий спирт та етилацетат з масовим відношенням бензилового спирту до етилацетату, яке складає приблизно 1,25 та перший водний розчин містить поліоксетилен (100) стеариловий етер, розчинений у бензиловому спирті з масовим відношенням 0,005:1. Процес отримання полягає у поєднанні першої органічної фази та першої водної фази у масовому відношенні, яке складає приблизно 1:5 з отриманням другої фази та у наступному емульгуванні цієї другої фази із охолодженням емульсійної фази 0,1 М лимонною кислотою у водному розчині з рН 4,5 з наступним концентруванням отриманого продукту.

[000245] Терапевтичний засіб також може містити альтернативні форми, як-то фармацевтично прийнятні форми його солей, вільної основи, гідратів, ізомерів та проліків.

[000246] "Ефективний рівень" у разі застосування у поєднанні зі сполукою за винаходом є рівнем, ефективним для пригнічення у пацієнта серин / треанінової протеїнкінази mTOR або фосфоінозитид-3-кінази (PI3K).

[000247] Терапевтичний засіб за винаходом демонструє інгібіторну активність mTOR, отже отриману від терапевтичного засобу терапевтичну наночастинок може бути застосовано для пригнічення аномального клітинного росту, суттєву роль в якому відіграє mTOR. Отже, терапевтична наночастинок за винаходом є ефективною у лікуванні розладів, з якими пов'язують вплив mTOR на аномальний клітинний ріст, як-то у лікуванні рестенозу, атеросклерозу, захворювань кісток, артриту, діабетичної ретинопатії, псоріазу, доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, атеросклерозу, запалень, ангіогенезу, імунологічних розладів, панкреатиту, захворювань нирок, захворювання на рак тощо. Зокрема сполуки за винаходом відмінно пригнічують ріст ракових клітин та вони є ефективними у лікуванні захворювання на рак, переважно всіх типів солідних ракових пухлин та злоякісних лейкозів та особливо лейкемії, раку шкіри, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку матки, раку яєчника, раку передміхурової залози, раку легень, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку нирки, раку шлунка, пухлини головного мозку, розповсюдженої нирково-клітинної карциноми, гострого лімфобластного лейкозу, злоякісної меланоми, саркоми м'яких тканин або кісток тощо.

[000248] Терапевтичний засіб за винаходом пригнічує активність PI3K (фосфатидилінозитол-3-кінази), отже отриману з терапевтичного засобу терапевтичну наночастинок може бути застосовано для пригнічення аномального росту клітин, до якого залучена PI3K. Отже, терапевтичний засіб за винаходом є ефективним у лікуванні розладів, з якими пов'язують вплив PI3K на аномальний клітинний ріст, як-то рестенозу, атеросклерозу, захворювань кісток, артриту, діабетичної ретинопатії, псоріазу, доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, атеросклерозу, запалень, ангіогенезу, імунологічних розладів, панкреатиту, захворювань нирок, захворювання на рак тощо. Зокрема сполуки за винаходом наділені відмінною дією, яка полягає у пригніченні росту ракових клітин та вони є ефективними у лікуванні захворювання на рак, переважно всіх типів солідних ракових пухлин та злоякісних лейкозів та особливо лейкемії, раку шкіри, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку матки, раку яєчника, рак передміхурової залози, раку легень, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку нирки, раку шлунка, пухлин мозку, раку голови та шиї, наприклад, раку ротової порожнини, глотки, гортані, навколоносових пазух та носової порожнини або слинних залоз), розповсюдженої нирково-клітинної карциноми, гострого лімфобластного лейкозу, злоякісної меланоми, саркоми м'яких тканин або кісток тощо.

[000249] Терапевтичний засіб за винаходом також є корисним у лікуванні захворювання на рак, пов'язаного з нестачею PTEN. Гомолог фосфатази та тензину, ген якого розташований у десятій хромосомі та у певних випадках злоякісних хвороб не функціонує через повну або

часткову втрату цієї хромосоми (PTEN) є ліпідом та білковою фосфатазою та має функції білкової фосфатази, які полягають у дефосфорилуванні білкових субстратів на серинових, треонінових та тирозинових залишках. PTEN також працює, як ліпідна фосфатаза, дефосфорилуючи фосфатидилінозитол-3,4,5 трифосфат (PIP3), ключовий сигнальний компонент фосфоінозитол-3-кінази (PI3-кінази). PTEN є відомим супресором пухлин, залученим до клітинних процесів, в тому числі до опосередкування сигнального шляху MAP - кінази, підтримки центромерних ділянок, а також він бере участь у процесах репарації ДНК з допомогою опосередкування експресії гена Rad51. Пухлинні супресори відіграють важливу роль у підтримці стійкості генома та відомо, що втрата їх функціональної активності призводить до геномної нестабільності, яка є неминучим наслідком втрати пухлинних супресорів. У зв'язку з цим слід зазначити, що часте виникнення мутацій PTEN та генетичну нестійкість було виявлено у великій кількості випадків захворювання на рак, пов'язаного з нестачею PTEN. Також відомо, що деякі пухлинні клітинні лінії є PTEN – дефіцитними. Було виявлено, що позбавлені експресії PTEN ембріональні стовбурові клітини у відповідь на дію іонізуючого випромінювання демонструють наявність дефектів у контрольній точці репарації ДНК, які призводять до накопичення пошкоджених хромосом з проломами та розривами подвійного ланцюга ДНК. Також в ході дослідження механізму дії було виявлено, що спостережені дефекти у контрольній точці фази клітинного циклу G2 можуть бути наслідками порушення функціональності білка CHK1 цієї контрольної точки, яке виникає через нестачу PTEN. Нестача PTEN безпосередньо призводить до підвищення активності АКТ - кінази, яка є причиною фосфорилування CHK1. Фосфорильований білок CHK1 піддається дії убіквітинілування, яке запобігає його проходженню у ядро. Ізолювання CHK1 у цитоплазмі погіршує його звичайну функцію ініціації контрольної точки репарації ДНК. Крім того, інактивування CHK1 у PTEN-дефіцитних клітинах призводить до накопичення розривів у подвійному ланцюзі ДНК. Дослідження локалізації CHK1 у великій групі початкових карцином молочної залози людини свідчать про наявність збільшеної кількості CHK1 у цитоплазмі пухлинних клітин зі зниженою експресією PTEN та підвищеним фосфорилуванням АКТ. До того ж, у карциномах молочної залози людини з низьким рівнем експресії PTEN та у випадках внутрішньоепітеліальної неоплазії передміхурової залози мишей Pten.sup.+/- часто спостерігали наявність анеупloidії. Так, в результаті спостережень *in vitro* та *in vivo* було виявлено, що нестача PTEN залучена до ініціації процесу онкогенного сигналування через викликання порушення функціональної активності важливих білків контрольної точки. Вважається, що цитоплазма є головним місцем, в якому PTEN проявляє свою пухлинно-супресивну функцію та здатність PTEN до блокування метаболічного шляху PI3-кінази через його фосфатазну активність було розцінено, як ключовий механізм, з допомогою якого PTEN пригнічує канцерогенез. Хоча клітинне розподілення PTEN відрізняється у різних тканинах, слід зазначити, що ендогенний PTEN головним чином спостерігали в ядерному компартменті нейронів, гліом та клітин щитовидної залози, підшлункової залози та шкіри. Зростаюча кількість отриманих даних вказує на те, що злоякісні новоутворення можуть супроводжуватися переміщеннями PTEN від ядра до цитоплазми. У великому ряді пухлин також було виявлено інактивування PTEN внаслідок мутацій, делецій або промоторного гіперметилування. Терапевтичний засіб за винаходом для способу лікування захворювання на рак, пов'язаного з дефіцитом PTEN, як-то карциноми ендометрію, гліобластоми (мультиформної гліобластоми / анапластичної астроцити), раку передміхурової залози, раку нирок, дрібноклітинного раку легень, менінгіоми, раку голови та шиї, раку щитовидної залози, раку сечового міхура, колоректального захворювання на рак, раку молочної залози, меланоми.

#### Фармацевтичні композиції

[000250] Відповідно до іншого аспекту, зазначені тут наночастинки може бути об'єднано з фармацевтично прийнятними носіями з отриманням фармацевтичної композиції. Як буде зрозуміло фахівцям у цій галузі, носії може бути вибрано, беручи за основу шлях введення, як описано нижче, розташування тканини-мішені, терапевтичний засіб, якого треба доставити, період доставляння цього засобу у часі тощо.

[000251] Фармацевтичні композиції може бути введено пацієнту або суб'єкту будь-яким відомим в цій галузі шляхом, включаючи пероральний та парентеральний шляхи доставки. Застосовані тут терміни "пацієнт" або "суб'єкт" є взаємозамінними та мають відношення до людей, а також до інших тварин, як-то, наприклад, ссавці, птахи, плазуни, амфібії та риби. Наприклад, ці інші тварини можуть бути ссавцями (як-то гризуни, миші, щури, кролі, мавпи, собаки, кішки, примати або свині). У деяких варіантах втілень бажано застосування парентеральних шляхів введення, оскільки вони забезпечують уникнення контакту з травними ферментами, які знаходяться в шлунково-кишковому тракті. Відповідно до таких втілень, композиції за винаходом може бути введено шляхом ін'єкції (наприклад, внутрішньовенної,

підшкірної або внутрішньом'язевої або внутрішньочеревинної ін'єкції), ректально, вагінально, місцево (у вигляді порошків, кремів, мазей або крапель), або з допомогою інгаляції (у вигляді спреїв).

[000252] У окремому втіленні наночастинки вводять системно пацієнту, який того потребує, наприклад, шляхом внутрішньовенного вливання (інфузії) або ін'єкції.

[000253] Композиції, прийнятні для введення шляхом ін'єкції, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або маслянисті суспензії може бути отримано у відповідності з відомим рівнем техніки із застосуванням прийнятних диспергуючих або змочувальних та суспендуєчих засобів. Стерильна ін'єкційна композиція також може бути стерильним ін'єкційним розчином, суспензією або емульсією у нетоксичному та прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, як-то, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв та розчинників може бути застосовано воду, розчин Рінгера (реагент фармацевтичної чистоти відповідно до Фармакопеї США) та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, в якості розчинника або суспендуєчого середовища також звичайно застосовують стерильні нелеткі олії та для цього може бути застосовано будь-яку м'яку нелетку олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для отримання ін'єкційних композицій застосовують жирні кислоти, як-то олеїнову кислоту. У одному втіленні кон'югат за винаходом суспендують у рідині носія, яка містить 1 % (маси / об'єму) натрій-карбоксиметилцелюлози та 0,1 % (у об'ємному відношенні) Tween™ 80. Ін'єкційні композиції може бути стерилізовано, наприклад, з допомогою фільтрації через фільтр, який затримує бактерії або з допомогою або включенням стерилізуючих засобів у вигляді стерильних твердих композицій, які може бути розчинено або дисперговано в стерильній воді або в іншому стерильному ін'єкційному середовищі безпосередньо перед застосуванням.

[000254] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. В таких твердих терапевтичних формах, інкапсульований або неінкапсульований кон'югат змішують з щонайменше одним інертним, фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, як-то цитрат натрію або дикальцій фосфат та/або (а) з наповнювачами або розчинниками, як-то крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота (b) з в'язівниками, як-то, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камедь (c) зі зволожувачами, як-то гліцерин, (d) з розпушувачами, як-то агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію, (e) з засобами, які уповільнюють розчинення, як-то парафін, (f) з прискорювачами абсорбції, як-то сполуки четвертинного амонію, (g) зі змочувальними засобами, як-то, наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, (i) з абсорбентами, як-то каолін та бентонітова глина, (j) з мастилами, як-то тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У разі застосування капсул, таблеток та пігулок лікарська форма також може містити буферні засоби.

[000255] Слід взяти до уваги, що точне дозування наночастинок, які містять терапевтичний засіб для пацієнта, який підлягає лікуванню обирає його персональний лікар та загальним чином, підбір дозування та введення здійснюють з метою надання пацієнту, який підлягає лікуванню ефективної кількості наночастинок з терапевтичним засобом. Як тут застосовано, "ефективний рівень" наночастинок, які містять здатний до протонування терапевтичний засіб, що містить нітроген має відношення до рівня, потрібного для викликання бажаної біологічної відповіді. Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що ефективний рівень наночастинок, які містять терапевтичний засіб може змінюватися в залежності від таких факторів, як бажаний біологічний кінцевий результат, терапевтичний засіб, якого треба доставити, тканина-мішень, шлях введення тощо. Наприклад, ефективний рівень наночастинок, які містять терапевтичний засіб може бути таким рівнем, який призводить до зменшення розміру пухлини на бажану величину протягом бажаного періоду часу. Додаткові фактори, які можуть бути прийняті до уваги, включають тяжкість стану захворювання; вік, вагу та стать пацієнта, який підлягає лікуванню; дієту, час та частоту введення; комбінації терапевтичних засобів; чутливість реакції; та толерантність / відповідь на терапевтичне лікування.

[000256] Для зручності введення та рівномірності дозування, наночастинки може бути отримано у вигляд дозованої лікарської форми. Вираз "дозована лікарська форма", як тут застосовано, має відношення до фізично відокремленої одиниці наночастинок, прийнятної для пацієнта, який підлягає лікуванню. Проте слід розуміти, що загальне щоденне застосування цих композицій буде визначатися лікарем в рамках здорового медичного судження. Терапевтично ефективну дозу для будь-якої наночастинки може бути попередньо оцінено із застосуванням або аналізів клітинних культур або тваринних моделей, якими звичайно є миші, кролі, собаки або свині. Тваринні моделі також застосовують для досягнення бажаного діапазону

концентрацій та способу введення. Таку інформацію також може бути застосовано для визначення прийнятних доз та способів їх введення людині. Терапевтичну ефективність та токсичність наночастинок може бути визначено з допомогою стандартних фармацевтичних процедур із застосуванням клітинних культур або експериментальних тварин. Цим шляхом, наприклад, можна обчислити такі показники, як  $ED_{50}$  (дозу, яка має лікувальну ефективність у 50 % популяції) та  $LD_{50}$  (дозу, яка є смертельною для 50 % популяції). Відношення дози з токсичною дією до дози з лікувальною дією є терапевтичним індексом та його може бути виражено у вигляді відношення  $LD_{50}/ED_{50}$ . Фармацевтичні композиції, які мають великі терапевтичні індекси у деяких втіленнях можуть бути корисними. Отримані в результаті досліджень клітинних культур та піддослідних тварин результати може бути застосовано для отримання ряду дозувань, прийнятних для застосування до людини.

[000257] У одному втіленні зазначені тут композиції можуть містити приблизно 10 мд. паладію або менше, приблизно 8 мд. паладію або менше або приблизно 6 мд. паладію або менше. Наприклад, передбачено композицію, яка містить наночастинок, які мають полімерний кон'югат та вміст паладію в цій композиції складає приблизно 10 мд. або менше.

[000258] У одному втіленні композиція може містити 10 мд. паладію або менше, 8 мд. паладію або менше або 6 мд. паладію або менше. Наприклад, передбачено композицію, яка містить наночастинок, які мають полімерний кон'югат та вміст паладію в цій композиції є меншим, ніж 10 мд.

[000259] У деяких втіленнях передбачено композиції, прийнятні для заморожування, які містять зазначені тут наночастинок та прийнятний для заморожування розчин, наприклад, до суспензії наночастинок додають розчин цукру, як-то моно-, ди- або полісахариду, наприклад, цукрози та/або трегалози та/або солі та/або циклодекстрину. Цей цукор (наприклад, цукроза або трегалоза) може діяти, наприклад, як кріопротектор, запобігаючи виникненню агрегатів частинок під час заморожування. Наприклад, передбачено композицію наночастинок, яка містить велику кількість зазначених наночастинок, цукрозу, іонну галоїдну сіль та воду; в якій масове відношення наночастинок / цукрози / води / іонної галоїдної солі складає приблизно 3-40 % / 10-40 % / 20-95 % / 0,1-10 % або приблизно 5-10 % / 10-15 % / 80-90 % / 1-10 %. Наприклад, такий розчин може містити наночастинок, як тут зазначено, цукрозу, масова частка якої складає приблизно 5 % - 20 %, та приблизно 10-100 мМ іонної галоїдної солі, як-то хлориду натрію. У іншому прикладі передбачено композицію наночастинок, яка містить велику кількість цих наночастинок, трегалозу, циклодекстрин та воду; в якій масове відношення наночастинок / трегалози / води / циклодекстрину складає приблизно 3-40 % / 1-25 % / 20-95 % / 1-25 % або приблизно 5-10 % / 1-25 % / 80-90 % / 10-15 %.

[000260] У іншому прикладі передбачено композицію наночастинок, яка містить велику кількість цих наночастинок, трегалозу, циклодекстрин та воду; в якій масове відношення наночастинок / цукрози / води / іонної галоїдної солі складає 3-40 % / 10-40 % / 20-95 % / 0,1-10 % або 5-10 % / 10-15 % / 80-90 % / 1-10 %. Наприклад, такий розчин може містити наночастинок, як тут зазначено, цукрозу, масова частка якої складає приблизно 5 % - 20 % та 10-100 мМ іонної галоїдної солі, як-то хлориду натрію. У іншому прикладі передбачено композицію наночастинок, яка містить велику кількість цих наночастинок, трегалозу, циклодекстрин та воду; в якій масове відношення наночастинок / трегалози / води / циклодекстрину дорівнює 3-40 % / 1-25 % / 20-95 % / 1-25 % або 5-10 % / 1-25 % / 80-90 % / 10-15 %.

[000261] Наприклад, передбачений розчин може містити наночастинок, як тут зазначено, дисахарид, як-то трегалозу або цукрозу, масова частка якого складає приблизно 1 % - 25 % (наприклад, приблизно 5 % - 25 % трегалози або цукрози, наприклад, приблизно 10 % або приблизно 15 % трегалози або цукрози, наприклад приблизно 5 % цукрози) та циклодекстрин, як-то  $\beta$ -циклодекстрин, масова частка якого складає приблизно 1 % - 25 % (наприклад, приблизно 5 % - 20 %, наприклад 10 % або приблизно 20 % або приблизно 15 % - 20 %). Передбачені композиції можуть містити велику кількість зазначених наночастинок (наприклад наночастинок, які містять ПЛА - ПЕГ та активний компонент), цукрозу, масова частка якої буде складати приблизно 2 - 15 % (або приблизно 4-6 %, наприклад приблизно 5 %) та циклодекстрин, наприклад, HP $\beta$ CD, масова частка якого буде складати приблизно 5-20 % (наприклад приблизно 7-12 %, наприклад приблизно 10 %).

[000262] У іншому прикладі передбачено розчин, який може містити наночастинок, як тут зазначено та дисахарид, як-то трегалозу або цукрозу, масова частка якого складає 1-25 % (наприклад, 5-25 % трегалози або цукрози, наприклад 10 % трегалози або цукрози або 15 % трегалози або цукрози, наприклад 5 % цукрози) та циклодекстрин, як-то  $\beta$ -циклодекстрин, масова частка якого складає 1-25 % (наприклад 5-20 %, наприклад 10 % або 20 % або 15-20 %).

Передбачені композиції можуть містити велику кількість зазначених наночастинок (наприклад наночастинок, які містять ПЛА - ПЕГ та активний засіб), цукрозу, масова частка якої буде складати 2-15 % за масою (або 4-6 % за масою, наприклад 5 % за масою) та циклодекстрин, наприклад, HPβCD, масова частка якого буде складати 5-20 % (наприклад 7-12 %, наприклад 10 %).

[000263] Винахід також в деякій мірі стосується ліофілізованих фармацевтичних композицій, які у разі розведення мають мінімальну кількість великих агрегатів. Такі великі агрегати можуть мати розмір приблизно 0,5 мкм або вище, приблизно 1 мкм або вище, приблизно 10 мкм або вище та можуть бути небажаними у розведеному розчині. Розміри агрегатів може бути виміряно із застосуванням різних способів, включаючи способи, зазначені у Фармакопеї США (U.S. Pharmacopeia ("USP"), <788>), які включено сюди шляхом посилання. Способи перевірки, описані у USP <788> полягають у застосуванні підрахунку кількості частинок в режимі світлотіні, мікроскопічного способу визначення частинок, невидимих неозброєним оком, лазерної дифракції та оптичного зондування окремих частинок. У одному втіленні розмір частинки у зразку вимірюють із застосуванням лазерної дифракції та/або оптичного зондування окремих частинок.

[000264] У наведеному в USP <788> опису застосування підрахунку кількості частинок в режимі світлотіні викладено загальні інструктивні матеріали по дослідженню розмірів частинок у суспензії. Для розчинів з об'ємами, які дорівнюють 100 мл або менше, досліджувана композиція задовольняє потрібним вимогам, якщо середня кількість існуючих частинок не перевищує 6000 на контейнер розміром  $\geq 10$  мкм та 600 на контейнер розміром  $\geq 25$  мкм.

[000265] У наведеному в USP <788> опису мікроскопічного способу визначення викладено загальні інструктивні матеріали по визначенню кількостей частинок із застосуванням бінокулярного мікроскопу зі  $100\pm 10\times$  збільшенням, який було обладнано окулярним мікрометром. Цей окулярний мікрометр має кругову координатну сітку по діаметру, яка складається з кола, розділеного на квадранти з чорними базовими колами, якими позначено розміри у 10 та 25 мкм у разі спостереження зі  $100\times$  збільшенням. Нижче координатної сітки також надано лінійну шкалу. Із застосуванням цього обладнання можна візуально підрахувати кількість частинок з прив'язкою до розмірів у 10 та 25 мкм. Для розчинів з об'ємами, які дорівнюють 100 мл або менше, досліджувана композиція задовольняє потрібним вимогам, якщо середня кількість існуючих частинок не перевищує 3000 на контейнер розміром  $\geq 10$  мкм та 300 на контейнер розміром  $\geq 25$  мкм.

[000266] У деяких втіленнях 10 мл водного зразка зазначеної композиції після розведення містить менш, ніж 600 частинок на мл, які мають розмір, який дорівнює або перевищує 10 мкм; та/або менш, ніж 60 частинок на мл, які мають розмір, який дорівнює або перевищує 25 мкм.

[000267] Для вимірювання розміру частинок також може бути застосовано спосіб динамічного розсіювання світла (DLS), але він спирається на броунівський рух, отже цим способом можна не виявити деякі більші частинки. Лазерна дифракція залежить від відмінностей в показнику заломлення між частинкою та суспензійним середовищем та із застосуванням цього способу можна виявляти частинки розміром від субмікронного до міліметрового діапазону. Відносно маленькі (наприклад, приблизно 1-5 % за масою) кількості частинок більшого розміру може бути визначено у суспензіях наночастинок. У способі оптичного зондування окремих частинок (SPOS) застосовано затемнення світла розбавлених суспензій для підрахунку окремих частинок з розміром приблизно 0,5 мкм. Масову відсоткову частку агрегатів або концентрацію агрегатів (у частинках на мілілітр) може бути обчислено із застосуванням відомих концентрацій частинок вимірюваного зразка.

[000268] Утворення агрегатів може відбуватися під час ліофілізації через дегідратацію поверхні частинок. Цієї дегідратації можна уникнути з допомогою ліопротекторів, як-то дисахаридів, які застосовують у суспензії перед ліофілізацією. Прийнятні дисахариди включають цукрозу, лактулозу, лактозу, мальтозу, трегалозу або целюлозу та/або їх суміші. Інші передбачені дисахариди включають коїбіозу, нігерозу, ізомальтозу,  $\beta,\beta$ -трегалозу,  $\alpha,\beta$ -трегалозу, софорозу, ламінарибіозу, гентіобіозу, туранозу, мальтулозу, палатинозу, гентіобіулозу, манобіозу, мелібіозу, мелібулозу, рутинозу, рутинулозу та хилобіозу. У разі порівняння з початковою суспензією розведення показує еквівалентні DLS-розподілення за розміром, однак у певних розведених розчинах лазерна дифракція може виявити частинки лише розміром  $>10$  мкм. До того ж, SPOS також може виявити частинки розміром  $>10$  мкм з концентраціями, які перевищують зазначені у нормативах FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)) концентрації (тобто  $10^4$ - $10^5$  частинок / мл для частинок розміром  $>10$  мкм).

[000269] У деяких втіленнях одну або кілька іонних галоїдних солей може бути застосовано, як додатковий ліопротектор до цукру, як-то цукрози, трегалози або їх сумішей. Цукри можуть включати дисахариди, моносахариди, трисахариди та/або полісахариди та можуть містити інші наповнювачі, наприклад гліцерин та/або поверхнево-активні речовини. Вибірково, як

5 додатковий ліопротектор може бути застосовано циклодекстрин, який може бути додано замість іонної галоїдної солі. Альтернативним чином, циклодекстрин може бути додано на додачу до іонної галоїдної солі.

[000270] Прийнятні іонні галоїдні солі можуть включати хлорид натрію, хлорид кальцію, хлорид цинку, хлорид або їх суміші. Додаткові прийнятні іонні галоїдні солі включають хлорид калію, хлорид магнію, хлорид амонію, бромід натрію, бромід кальцію, бромід цинку, бромід калію, бромід магнію, бромід амонію, йодид натрію, йодид кальцію, йодид цинку, йодид калію, йодид магнію або йодид амонію та/або їх суміші. У одному втіленні разом з іонною галоїдною сіллю може бути застосовано цукрозу, масова частка якої складає приблизно 1-15 %. У одному втіленні разом з іонною галоїдною сіллю може бути застосовано цукрозу, масова частка якої складає 1-15 %. У одному втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити приблизно 10-100 мМ хлориду натрію. У одному втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити 10-100 мМ хлориду натрію. У іншому втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити приблизно 100-500 мМ двовалентної іонної хлоридної солі, як-то хлориду кальцію або хлориду цинку. У іншому втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити 100-500 мМ двовалентної іонної хлоридної солі, як-то хлориду кальцію або хлориду цинку. У іншому втіленні суспензія для ліофілізації може також містити циклодекстрин, наприклад, може бути застосовано циклодекстрин, масова частка якого складає приблизно 1-25 %. У іншому втіленні, суспензія для ліофілізації також може містити циклодекстрин, наприклад, може бути застосовано циклодекстрин, масова частка якого складає

10 1-25 %.

15 20 25

[000271] Прийнятний циклодекстрин може включати  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин,  $\gamma$ -циклодекстрин або їх суміші. Типові передбачені для застосування у композиції за винаходом циклодекстрини включають гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин (HP $\beta$ CD), гідроксиетил- $\beta$ -циклодекстрин, сульфобутил-етер- $\beta$ -циклодекстрин, метил- $\beta$ -циклодекстрин, диметил- $\beta$ -циклодекстрин, карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрин, карбоксиметилетил- $\beta$ -циклодекстрин, диетил- $\beta$ -циклодекстрин, три-О-алкіл- $\beta$ -циклодекстрин, глюкозил- $\beta$ -циклодекстрин та мальтозил- $\beta$ -циклодекстрин. У одному втіленні з циклодекстрином може бути застосовано трегалозу, масова частка якої складає приблизно 1-25 % (наприклад приблизно 10 % - 15 %, наприклад 5-20 %). У одному втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити  $\beta$ -циклодекстрин, масова частка якого складає приблизно 1-25 %. Типова композиція може містити наночастинки, які містять ПЛА - ПЕГ, активний компонент / терапевтичний засіб, цукрозу, масова частка якої складає приблизно 4 % - 6 % (наприклад приблизно 5 %) та HP $\beta$ CD, масова частка якого складає приблизно 8-12 % (наприклад приблизно 10 %). У одному втіленні з циклодекстрином може бути застосовано трегалозу, масова частка якої складає 1-25 % (наприклад 10-15 %, наприклад 5-20 %). У одному втіленні ліофілізована фармацевтична композиція може містити  $\beta$ -циклодекстрин, масова частка якого складає 1-25 %. Типова композиція може містити наночастинки, які містять ПЛА - ПЕГ, активний компонент / терапевтичний засіб, цукрозу, масова частка якої складає 4-6 % (наприклад 5 %) та HP $\beta$ CD, масова частка якого складає 8-12 % (наприклад 10 %).

30 35 40 45

[000272] У одному аспекті передбачено ліофілізовану фармацевтичну композицію, яка містить наночастинки за винаходом та після розведення цієї ліофілізованої фармацевтичної композиції з концентрацією наночастинок, яка складає приблизно 50 мг/мл, у менш, ніж або приблизно 100 мл водного середовища отримано розведену композицію, яка є прийнятною для парентерального введення та яка містить менш, ніж 6000, як-то менш, ніж 3000 мікрочастинок, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм; та/або менш, ніж 600, як-то менш, ніж 300 мікрочастинок, розмір яких дорівнює або перевищує 25 мкм.

50

[000273] Кількість мікрочастинок може бути визначено із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі, як-то способів, описаних у USP<788>; як-то із застосуванням описаного у USP <788> способу підрахунку кількості частинок в режимі світлотіні; мікроскопічного способу визначення частинок, невидимих неозброєним оком, лазерної дифракції та оптичного зондування окремих частинок.

55

[000274] У одному аспекті передбачено фармацевтичну композицію, яка є прийнятною для парентерального введення після розведення та яка містить велику кількість терапевтичних частинок, кожна з яких містить кополімер, який має гідрофобний полімерний сегмент та гідрофільний полімерний сегмент, активний засіб, цукор та циклодекстрин.

60

[000275] Наприклад, кополімер може бути кополімером полі(молочної)кислоти-блок-полі(етилен)гліколю. Після розведення, 100 мл водного зразка може містити менш, ніж 6000 частинок розміром, який дорівнює або перевищує 10 мкм; та менш, ніж 600 частинок розміром, який дорівнює або перевищує 25 мкм.

5 [000276] Операція додавання дисахариду та іонної галоїдної солі може полягати у додаванні цукрози, масова частка якої складає приблизно 5-15 % або трегалози, масова частка якої складає приблизно 5-20 % (наприклад, приблизно 10-20 %) та 10-500 мМ іонної галоїдної солі. Іонну галоїдну сіль може бути вибрано від хлориду натрію, хлориду кальцію та хлориду цинку або їх сумішей. У одному втіленні також додають циклодекстрин, масова частка якого складає приблизно 1-25 %.

10 [000277] У іншому втіленні операція додавання дисахариду та іонної галоїдної солі може полягати у додаванні цукрози, масова частка якої складає 5-15 % або трегалози, масова частка якої складає 5-20 % (наприклад, 10-20 %) та 10-500 мМ іонної галоїдної солі. У одному втіленні також додають циклодекстрин, масова частка якого складає 1-25 %.

15 [000278] У іншому втіленні операція додавання дисахариду та циклодекстрину може полягати у додаванні цукрози, масова частка якої складає приблизно 5-15 % або трегалози, масова частка якої складає приблизно 5-20 % (наприклад, приблизно 10-20 %) та циклодекстрину, масова частка якого складає 1-25 %. У одному втіленні може бути додано циклодекстрин, масова частка якого складає приблизно 10-15 %. Циклодекстрин може бути  
20 вибрано від  $\alpha$ -циклодекстрину,  $\beta$ -циклодекстрину,  $\gamma$ -циклодекстрину або їх сумішей.

[000279] У іншому втіленні операція додавання дисахариду та циклодекстрину може полягати у додаванні цукрози, масова частка якої складає 5-15 % або трегалози, масова частка якої складає 5-20 % (наприклад, 10-20 %) та циклодекстрину, масова частка якого складає 1-25 %. У одному втіленні додають циклодекстрин, масова частка якого складає 10-15 %.

25 [000280] У іншому аспекті передбачено спосіб запобігання суттєвої агрегації частинок у фармацевтичній наночастинковій композиції, який полягає у додаванні до ліофілізованої композиції цукру та солі для запобігання агрегації наночастинок після розведення. У одному втіленні до ліофілізованої композиції також додають циклодекстрин. У іншому аспекті передбачено спосіб запобігання суттєвої агрегації частинок у фармацевтичній наночастинковій композиції, який полягає у додаванні до ліофілізованої композиції цукру та циклодекстрину для  
30 запобігання агрегації наночастинок після розведення.

[000281] Передбачена ліофілізована композиція може мати концентрацію терапевтичних частинок, яка буде більшою, ніж приблизно 40 мг/мл. Прийнятна для парентерального введення композиція у 10 мл дозі може містити менш, ніж приблизно 600 частинок розміром, який перевищує 10 мкм. Ліофілізація може полягати у заморожуванні композиції з температурою, більшою, ніж приблизно -40 °C або, наприклад, меншою, ніж приблизно -30 °C, у отриманні замороженої композиції та у сушінні замороженої композиції з отриманням ліофілізованої композиції. Операція сушіння може відбуватися з тиском приблизно 50 mTorr (6,6661185 Па) та температурою приблизно -25 - -34 °C або приблизно -30 - -34 °C.

40 [000282] Передбачена ліофілізована композиція може мати концентрацію терапевтичних частинок, яка буде більшою, ніж 40 мг/мл. Прийнятна для парентерального введення композиція у 10 мл дозі може містити менш, ніж 600 частинок з розміром, який перевищує 10 мкм. Ліофілізація може полягати у заморожуванні композиції з температурою, більшою, ніж -40 °C або, наприклад, меншою, ніж приблизно -30 °C, у отриманні замороженої композиції та у сушінні замороженої композиції з отриманням ліофілізованої композиції. Операція сушіння може відбуватися з тиском 50 mTorr (6,6661185 Па) та температурою -25 - -34 °C або приблизно -30 - -34 °C.

#### Способи лікування

50 [000283] У деяких втіленнях передбачені наночастинки може бути застосовано з лікувальною метою. Як тут застосовано, під термінами "лікує", "лікувати" або "лікування" мається на увазі полегшення, пом'якшення, послаблення, затримання початку, пригнічення розвитку, зменшення тяжкості та/або зниження захворюваності на один або більше симптомів або ознак хвороби, розладу та/або стану. У деяких втіленнях передбачені наночастинки або фармацевтичні композиції, як їх містять може бути застосовано для лікування будь-якого  
55 захворювання на рак, в якому відбувається експресія передміхурового специфічного мембранного антигену (PSMA) на поверхні ракових клітин або на новоутворених судинах пацієнта, який потребує лікування, включаючи новоутворені судини передміхурової залози або непередміхурових солідних пухлин. Приклади показань, пов'язаних з PSMA включають, але без обмеження, рак передміхурової залози, рак молочної залози, недрібноклітинний рак легенів,  
60 колоректальну карциному та гліобластому.

[000284] У деяких втіленнях передбачені наночастинки або фармацевтичні композиції, які їх містять може бути застосовано для отримання терапевтичного засобу, призначеного для пом'якшення, послаблення, полегшення, затримання початку, пригнічення розвитку, зменшення тяжкості та/або зменшення частоти виникнення одного або кількох симптомів або ознак захворювання, розладу та/або стану. У деяких втіленнях передбачені наночастинки або фармацевтичні композиції, які їх містять може бути застосовано для отримання терапевтичного засобу, призначеного для лікування будь-якого захворювання на рак, в якому відбувається експресія передміхурового специфічного мембранного антигену (PSMA) на поверхні ракових клітин або на новоутворених судинах пацієнта, який потребує лікування, включаючи новоутворені судини передміхурової залози або передміхурових солідних пухлин.

[000285] Термін "захворювання на рак" (рак) охоплює предракові стани та злоякісні захворювання. Захворювання на рак включають, але без обмеження, рак крові (наприклад, хронічний мієлолейкоз, хронічний мієломоноцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз з філадельфійською хромосомою, мантийноклітинну лімфому), рак передміхурової залози, рак шлунку, колоректальний рак, рак шкіри, як-то меланоми або базальноклітинні карциноми, рак легенів (наприклад, недрібноклітинний рак легенів), рак молочної залози, рак голови та шкіри, рак бронхів, рак підшлункової залози, рак сечового міхура, рак мозку або центральної нервової системи, рак периферичної нервової системи, рак стравоходу, рак ротової порожнини або глотки, рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярну карциному), рак нирки (наприклад, нирковоклітинну карциному), рак яєчка, рак жовчних шляхів, рак тонкого кишечника або апендикса, стромальну пухлину шлунково-кишкового тракту, рак слинних залоз, рак щитовидної залози, рак надниркової залози, остеосаркому, хондросаркому, рак кровотворних тканин голови та шиї тощо. "Ракові клітини" можуть існувати у вигляді пухлин (тобто солідних пухлин), існуючих тільки в організмі суб'єкта (наприклад, клітини лейкемії) або бути клітинними лініями пухлинного походження.

[000286] Захворювання на рак може бути пов'язаним з різними фізичними симптомами. Симптоми захворювання на рак звичайно залежать від типу та локалізації пухлин. Наприклад, рак легенів може викликати кашель, утруднене дихання та біль у грудях, тоді як рак товстої кишки часто призводить до діареї, запору та до появи крові у фекаліях. Однак, якщо надати лише кілька прикладів, то з багатьма видами захворювання на рак найчастіше звичайно пов'язують такі симптоми, як лихоманку, озноб, нічні поти, кашель, задишку, втрату ваги та апетиту, анорексію, нудоту, блювоту, діарею, анемію, жовтяницю, збільшення печінки, кровохаркання, втому, нездужання, когнітивну дисфункцію, депресію, гормональні порушення, нейтропенію, незагойні виразки, збільшення лімфатичних вузлів, периферичну нейропатію та сексуальну дисфункцію.

[000287] У одному аспекті передбачено спосіб лікування захворювання на рак (наприклад, лейкемії). У деяких втіленнях лікування захворювання на рак полягає у введенні пацієнту, який того потребує, терапевтично ефективної кількості специфічно спрямованих частинок за винаходом та з вибором прийнятних для досягнення бажаного результату кількостей та відповідного часу лікування. У деяких втіленнях "терапевтично ефективною кількістю" специфічно спрямованих частинок за винаходом є кількість, яка є ефективною для лікування, пом'якшення, послаблення, полегшення, затримання початку, пригнічення розвитку, зменшення тяжкості та/або зменшення частоти виникнення одного або кількох симптомів або ознак захворювання на рак.

[000288] У одному аспекті передбачено спосіб введення композицій за винаходом пацієнту, який страждає від захворювання на рак (наприклад, лейкемії). У деяких втіленнях частинки може бути введено пацієнту в таких кількостях та протягом такого часу, якого буде достатньо для досягнення бажаного результату (тобто лікування захворювання на рак). У деяких втіленнях "терапевтично ефективною кількістю" специфічно спрямованих частинок за винаходом є кількість, яка є ефективною для лікування, пом'якшення, послаблення, полегшення, затримання початку, пригнічення розвитку, зменшення тяжкості та/або зменшення частоти виникнення одного або кількох симптомів або ознак захворювання на рак.

[000289] Схеми лікування за винаходом включають введення терапевтично ефективної кількості специфічно спрямованих частинок за винаходом здоровій особі (тобто суб'єкту, який не виявляє жодного симптому захворювання на рак та/або якому не було поставлено діагноз цього захворювання). Наприклад, може бути здійснено "імунізацію" здорових осіб специфічно спрямованими частинками за винаходом перед розвитком захворювання на рак та/або появою його симптомів; осіб у "групі ризику" (наприклад, пацієнтів з випадками цього захворювання у родинному анамнезі; пацієнтів, які мають одну або кілька генетичних мутацій, пов'язаних з розвитком захворювання на рак; пацієнтів, які мають пов'язаний з розвитком цього



захворювання генетичний поліморфізм; пацієнтів, інфікованих вірусом, пов'язаним з розвитком цього захворювання; пацієнтів зі звичками та/або способом життя, пов'язаним з розвитком цього захворювання), яких можна лікувати суттєво одночасно з (наприклад, протягом 48 год., протягом 24 год. або протягом 12 год.) появою симптомів захворювання на рак. Зрозуміло, що

5 пацієнти, які, як відомо, хворіють на рак також можуть отримувати лікування за винаходом протягом будь-якого часу.

[000290] У інших втіленнях наночастинки за винаходом може бути застосовано для пригнічення росту ракових клітин, наприклад, злоякісних клітин мієлолейкозу. Як тут застосовано, термін "пригнічує ріст ракових клітин" або "пригнічення росту ракових клітин" має відношення до будь-якого уповільнення швидкості проліферації та/або міграції ракових клітин, до затримання проліферації та/або міграції ракових клітин або до знищення цих клітин таким чином, щоб швидкість росту ракових клітин зменшилася у порівнянні зі спостережуваним або прогнозованим темпом зростання необроблених контрольних ракових клітин Термін "пригнічує ріст" також може мати відношення до зменшення у розмірі або до зникнення ракових клітин або пухлин, а також до зменшення їх метастатичної ефективності. Переважно таке пригнічення на клітинному рівні може зменшити розмір, стримати ріст, зменшити агресивність, або пригнічувати чи запобігати появі метастазування захворювання на рак у пацієнта. З допомогою будь-якої з ряду відповідних ознак, фахівець у цій галузі може легко визначити наявність пригнічення росту ракових клітин.

[000291] Наприклад, пригнічення росту ракових клітин може бути підтверджено наявністю затримання розвитку ракових клітин у певній фазі клітинного циклу, наприклад, у фазі G2/M клітинного циклу. Пригнічення росту ракових клітин також може бути підтверджено з допомогою прямого або непрямого вимірювання розміру ракових клітин або пухлини. У хворих на рак пацієнтів (людина) такі вимірювання звичайно здійснюють із застосуванням добре відомих способів візуалізації, як-то візуалізація з допомогою магнітного резонансу, комп'ютерної осьової томографії та рентгенографії. Ріст ракових клітин також може бути визначено опосередкованим шляхом, як-то з допомогою визначення кількостей циркулюючого карциномембранного антигену, простатичного специфічного мембранного антигену або інших специфічних до захворювання на рак антигенів, кількість яких корелює з ростом ракових клітин. Пригнічення розвитку захворювання на рак також звичайно корелює зі збільшенням виживаності та/або покращенням здоров'я та самопочуття суб'єкту.

[000292] Також винаходом передбачено способи введення пацієнту зазначених тут наночастинок, які містять активний засіб та які після введення пацієнту суттєво зменшують обсяг розподілення та/або суттєво зменшують величину вільної  $C_{max}$  у порівнянні з введенням цього засобу без із застосуванням наночастинок.

[000293] У деяких втіленнях терапевтичну наночастинку вводять разом зі сполукою, вибраною з групи, яка складається з інгібітора топоізомерази I, інгібітора MEK 1/2, інгібітора HSP90, прокарбазину, дакарбазину, гемцитабіну, капецитабіну, метотрексату, таксолу, таксотину, меркаптопурина, тіогуаніну, гідроксисечовини, цитарабіну, циклофосфаміду, іфосфаміду, нітрозосечовини, цисплатину, карбоплатину, мітоміцину, дакарбазину, прокарбізину, етопозиду, теніпозиду, кампатецину, блеомицину, доксорубіцину, ідарубіцину, даунорубіцину, дактіномицину, плікамицину, мітоксантрону, L-аспарагинази, доксорубіцину, епірубіцину, 5-фторурацилу, доцетакселю, паклітакселю, лейковорину, левамизолу, іринотекану, естрамустину, етопозиду, мустаргену, бісхлоретилнітрозосечовини (BCNU), кармустину, ломустину, вінбластину, вінкрестину, вінорелбіну, оксаліплатину, іматинібу мезилату, бевацизумабу, гексаметілмеламіну, топотекану, інгібіторів тирозинкінази, тирфостинів, гербіміцину А, геністеїну, ербстатину, гідроксизину, глатиромерацетату, інтерферону бета-1a, інтерферону бета-1b, наталізумабу та лавендустину А; та фармацевтично прийнятного носія.

[000294] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування в якості терапевтичного засобу у пацієнта.

[000295] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування з метою отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

[000296] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування у пацієнта в якості антиінвазивного засобу, призначеного для стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання.

[000297] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у профілактиці або у лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

[000298] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування у профілактиці або у лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

[000299] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у профілактиці або у лікуванні захворювання на рак у пацієнта.

5 [000300] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано для отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

[000301] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування з метою отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта.

10 [000302] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у пацієнта в якості антиінвазивного засобу, призначеного для стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання.

[000303] У іншому аспекті запропоновано спосіб отримання антипроліферативного ефекту у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

[000304] У іншому аспекті запропоновано спосіб отримання антиінвазивного ефекту з допомогою стримування розповсюдження та/або лікування солідного пухлинного захворювання у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

20 [000305] У іншому аспекті запропоновано терапевтичну наночастинку, як описано тут, для її застосування у профілактиці або у лікуванні солідного пухлинного захворювання у пацієнта.

[000306] У іншому аспекті запропоновано застосування терапевтичної наночастинки, як тут описано, у виробництві терапевтичного засобу для застосування у профілактиці або лікуванні солідного пухлинного захворювання у пацієнта.

25 [000307] У іншому аспекті запропоновано спосіб профілактики або лікування солідного пухлинного захворювання у пацієнта у разі потреби такого лікування, який полягає у введенні пацієнту ефективної кількості терапевтичних наночастинок, як тут описано.

[000308] Патент США U.S. Patent № 8206747, виданий 26 червня 2012 під назвою "Drug Loaded Polymeric Nanoparticles and Methods of Making and Using Same" ("Полімерні наночастинки, які містять терапевтичний засіб та способи їх отримання та застосування") включено сюди повністю посиланням.

Втілення

[000309] Деякі втілення за винаходом наведено нижче:

1. Терапевтична наночастинка, яка містить:

35 кислоту, яка суттєво є гідрофобною, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %; терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-25 %; в якому  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та

40 полімер, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі- (молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та комбінацію, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 % та в якій терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 2. Терапевтична наночастинка за втіленням 1, в якій масова частка терапевтичного засобу складає приблизно 0,2-20 %.

3. Терапевтична наночастинка за втіленнями 1 або 2, яка містить:

1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину;

50 та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5). Масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА - ПЕГ складає приблизно 1:7.

4. Терапевтична наночастинка за втіленнями 1 або 2, яка містить:

55 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину;

та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5). Масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА - ПЕГ складає приблизно 1:14.

5. Терапевтична наночастинка за втіленнями 1 або 2, яка містить:

1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину;

та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5). Масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА – ПЕГ складає приблизно 1:5.

6. Терапевтична наночастинка, яка містить:

терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-25 %;

кислоту, яка суттєво є гідрофобною та в якій молярне відношення цієї кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1 та де значення рКа протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за рКа гідрофобної кислоти;

та полімер, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної) кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та комбінацію, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 % та в якій терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл] сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

7. Терапевтична наночастинка за втіленням 6, в якій масова частка терапевтичного засобу складає приблизно 0,2-20 %.

8. Терапевтична наночастинка, яка містить:

суттєво гідрофобну кислоту;

терапевтичний засіб; в якому рКа протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за рКа гідрофобної кислоти; та

полімер, вибраний від диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен) гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен) гліколю та їх комбінацію, в якій терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

9. Терапевтична наночастинка, яка містить:

терапевтичний засіб;

кислоту, яка суттєво є гідрофобною та молярне відношення цієї кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1 та рКа протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за рКа гідрофобної кислоти; та

полімер, вибраний від диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен) гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен) гліколю та їх комбінацію, в якій терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10. Терапевтична наночастинка за втіленнями 6 або 9, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,5:1-1,5:1.

11. Терапевтична наночастинка за втіленнями 6 або 9, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-1:1.

12. Терапевтична наночастинка за втіленнями 6 або 9, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,75:1-1,25:1.

13. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-12, в якій рКа протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 2,0 більшим за рКа гідрофобної кислоти.

14. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-12, в якій рКа протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 4,0 більшим за рКа гідрофобної кислоти.

15. Терапевтична наночастинка, яка містить:

гідрофобну йонну пару, яка має гідрофобну кислоту та терапевтичний засіб; де різниця між значенням рКа протонованого терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 1,0 одиниць рКа або вище; та

диблок-кополімер(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, та в якому кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу приблизно 15-20 кДа полі(молочної кислоти) та середньочислову молекулярну масу приблизно 4-6 кДа полі(етилен)гліколю та в якій лікарський засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл] карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

16. Терапевтична наночастинка за втіленням 15, в якій різниця між значенням рКа протонованого терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше

приблизно 2,0.

17. Терапевтична наночастинка за втіленням 15, в якій різниця між значенням  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу та гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 4,0 одиниць  $pK_a$ .

5 18. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-5, 8 або 13-17, яка містить гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-20 %.

19. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-18, в якій суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$ , який буде знаходитися в межах приблизно 2-7.

10 20. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-18, в якій суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$ , який буде знаходитися в межах приблизно 4-8.

21. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-20, в якій суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді, яке складає приблизно -1,0-5,0.

22. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-20, в якій суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді, яке складає приблизно 2,0-5,0.

15 23. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-22, в якій суттєво гідрофобна кислот та терапевтичний засіб утворюють гідрофобну іонну пару.

24. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-23, в яких гідрофобна кислота є жирною кислотою.

20 25. Терапевтична наночастинка за втіленням 24, в якій жирна кислота є насиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з капронової кислоти, енантової кислоти, каприлової кислоти, пеларгонової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, тридецилової кислоти, міристинової кислоти, пентадецилової кислоти, пальмітинової кислоти, маргаринової кислоти, стеаринової кислоти, нонадеканої кислоти, арахінової кислоти, гейнекозаної кислоти, бегенової кислоти, трикозаної кислоти, лігноцеринової кислоти, пентакозаної кислоти, церотинової кислоти, гептакозаної кислоти, монтанової кислоти, нонакозаної кислоти, мелісинової кислоти, гентриаконтаної кислоти, лацеринової кислоти, псиластеаринової кислоти, гедової кислоти, церопластової кислоти, гексатриаконтаної кислоти та їх комбінацій.

30 26. Терапевтична наночастинка за втіленням 24, в якій жирна кислота є омега-3 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з гексадекатриєнової кислоти, альфа-ліноленової кислоти, стеаридинової кислоти, ейкозатриєнової кислоти, ейкозатетраєнової кислоти, ейкозапентаєнової кислоти, гейнекозапентаєнової кислоти, докозапентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти, тетракозагексаєнової кислоти та їх комбінацій.

35 27. Терапевтична наночастинка за втіленням 24, в якій жирна кислота є омега-6 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з лінолевої кислоти, гамма-ліноленової кислоти, ейкозандієнової кислоти, дигомо-гамма-ліноленової кислоти, арахідонової кислоти, докозандієнової кислоти, адренової кислоти, докозапентаєнової кислоти, тетракозатетраєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти та їх комбінацій.

40 28. Терапевтична наночастинка за втіленням 24, в якій жирна кислота є омега-9 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з олеїнової кислоти, ейкозенової кислоти, мідової кислоти, ерукової кислоти, нервонової кислоти та їх комбінацій.

29. Терапевтична наночастинка за втіленням 28, в якій жирна кислота є олеїною кислотою.

45 30. Терапевтична наночастинка за втіленням 29, в якій масове відношення 1-(4-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до олеїнової кислоти складає приблизно 6:1.

50 31. Терапевтична наночастинка за втіленням 24, в якій жирна кислота є поліненасиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з руменікової кислоти,  $\alpha$ -календової кислоти,  $\beta$ -календової кислоти, яварової кислоти,  $\alpha$ -елеостеаринової кислоти,  $\beta$ -елеостеаринової кислоти, каталпікової кислоти, гранатової кислоти, румеленової кислоти,  $\alpha$ -паринарової кислоти,  $\beta$ -паринарової кислоти, босеопентаноевої кислоти, піноленової кислоти, подокарпової кислоти та їх комбінацій.

55 32. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-24, в якій гідрофобна кислота є жовчною кислотою.

33. Терапевтична наночастинка за втіленням 32, в якій жовчну кислоту вибрано з групи, яка складається з хенодзоксихолевої кислоти, урсодзоксихолевої кислоти, дезоксихолевої кислоти, гісхалевої кислоти, бета-мурихалевої кислоти, холевої кислоти, літохалевої кислоти, кон'югованої з амінокислотою жовчної кислоти та їх комбінацій.

60 34. Терапевтична наночастинка за втіленням 33, в якій жовчна кислота є холевою

кислотою.

35. Терапевтична наночастинка за втіленням 33, в якій кон'югована з амінокислотою жовчна кислота є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.

5 36. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-23, в якій гідрофобну кислоту вибрано з групи, яка складається з діоктилсульфобурштинової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти, додецилсірчаної кислоти, нафтален-1,5-дисульфонової кислоти, нафтален-2-сульфонової кислоти, памової кислоти, ундеканової кислоти та їх комбінацій.

10 37. Терапевтична наночастинка за втіленням 36, в якій гідрофобна кислота є памовою кислотою.

38. Терапевтична наночастинка за втіленням 37, в якій масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до памової кислоти складає приблизно 1,8:1.

15 39. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-38, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 1-20 %.

40. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-38, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 2-20 %.

41. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-38, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 4-20 %.

20 42. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-38, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 5-20 %.

43. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-38, в якій гідрофобна кислота має молекулярну масу приблизно 200-800 Да.

25 44. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка суттєво зберігає терапевтичний засіб протягом щонайменше 1 хв. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

45. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка суттєво негайно вивільняє менш, ніж приблизно 30 % терапевтичного засобу у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

30 46. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка вивільняє приблизно 10-45 % терапевтичного засобу протягом приблизно 1 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

35 47. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 4 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

48. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 10 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

40 49. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка вивільняє приблизно 0,01-25 % терапевтичного засобу протягом приблизно 20 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

50. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка вивільняє приблизно 1-40 % терапевтичного засобу протягом приблизно 40 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

45 51. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-43, яка має профіль вивільнення суттєво такий саме, як і профіль вивільнення контрольної наночастинки, яка є суттєво такою ж саме, як і терапевтична наночастинка за виключенням того, що вона не містить жирної кислоти або жовчної кислоти.

50 52. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-51, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,95.

53. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-51, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,6-0,8.

55 54. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-51, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,75-0,85.

60 55. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-51, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, яка складає приблизно 0,7-0,9.

56. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-55, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-25 %.

57. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-55, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-20 %.

58. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-55, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 15-25 %.

59. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-55, в якій терапевтична наночастинка за винаходом містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 20-30 %.

60. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-59, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу полі(молочної кислоти), яка складає приблизно 15-20 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, яка складає приблизно 4-6 кДа.

61. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-60, яка додатково містить функціоналізований специфічно спрямованим лігандом кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %.

62. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-60, яка додатково містить функціоналізований специфічно спрямованим лігандом кополімер полі(молочної)кислоти-кополі(гліколевої) кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає приблизно 0,2-30 %.

63. Терапевтична наночастинка за втіленням 61 або 62, в якій специфічно спрямований ліганд ковалентно зв'язано з полі(етилен)гліколем.

64. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-63, в якій гідрофобна кислота є поліелектролітом.

65. Терапевтична наночастинка за втіленням 64, в якій поліелектроліт вибрано з групи, яка складається з полі(стиролсульфонової кислоти), поліполіакрилової кислоти та поліметакрилової кислоти.

66. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-65, в якій суттєво гідрофобна кислота є сумішшю двох або кількох суттєво гідрофобних кислот.

67. Терапевтична наночастинка за втіленням 66, яка містить суміш двох суттєво гідрофобних кислот.

68. Терапевтична наночастинка за втіленням 67, в якій дві суттєво гідрофобні кислоти є олеїною кислотою та холевою кислотою.

69. Терапевтична наночастинка за втіленням 66, яка містить суміш трьох суттєво гідрофобних кислот.

70. Терапевтична наночастинка за втіленням 66, яка містить суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот.

71. Терапевтична наночастинка за втіленням 66, яка містить суміш п'яти суттєво гідрофобних кислот.

72. Терапевтична наночастинка, отримана з допомогою процесу, який полягає у: емульгуванні першої органічної фази, яка містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту, з отриманням емульсійної фази;

охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази; та фільтрації охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-[[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

73. Терапевтична наночастинка за втіленням 72, в якій гідрофобна кислота є жирною кислотою.

74. Терапевтична наночастинка за втіленням 73, в якій жирна кислота є насиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з капронової кислоти, енантової кислоти, каприлової кислоти, пеларгонової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, тридецилової кислоти, міристинової кислоти, пентадецилової кислоти, пальмітинової кислоти, маргаринової кислоти, стеаринової кислоти, нонадеканої кислоти, арахінової кислоти, гейнекозаної кислоти, бегенової кислоти, трикозаної кислоти, лігноцеринової кислоти, пентакозаної кислоти, церотинової кислоти, гептакозаної кислоти, монтаної кислоти, нонакозаної кислоти, мелісинової кислоти, гентриаконтаної кислоти, лацеринової кислоти, псиластеаринової кислоти, гедової кислоти, церопластової кислоти, гексатриаконтаної кислоти та їх комбінацій.

75. Терапевтична наночастинка за втіленням 73, в якій жирна кислота є омега-3 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з гексадекатриєнової кислоти, альфа-ліноленової кислоти, стеаридонової кислоти, ейкозатриєнової кислоти, ейкозатетраєнової кислоти, ейкозапентаєнової кислоти, гейнекозапентаєнової кислоти, докозапентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти, тетракозагексаєнової кислоти та їх комбінацій.

76. Терапевтична наночастинка за втіленням 73, в якій жирна кислота є омега-6 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з лінолевої кислоти, гамма-ліноленової кислоти, ейкозандієнової кислоти, дигомо-гамма-ліноленової кислоти, арахідонової кислоти, докозандієнової кислоти, адренової кислоти, докозапентаєнової кислоти, тетракозатетраєнової кислоти, тетракозапентаєнової кислоти та їх комбінацій.

77. Терапевтична наночастинка за втіленням 73, в якій жирна кислота є омега-9 жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з олеїнової кислоти, ейкозенової кислоти, мідової кислоти, ерукової кислоти, нервонової кислоти та їх комбінацій.

78. Терапевтична наночастинка за втіленням 77, в якій жирна кислота є олеїною кислотою.

79. Терапевтична наночастинка за втіленням 73, в якій жирна кислота є поліненасиченою жирною кислотою, вибраною з групи, яка складається з руменікової кислоти,  $\alpha$ -календової кислоти,  $\beta$ -календової кислоти, якарової кислоти,  $\alpha$ -елеостеаринової кислоти,  $\beta$ -елеостеаринової кислоти, каталпікової кислоти, гранатової кислоти, румеленової кислоти,  $\alpha$ -паринарової кислоти,  $\beta$ -паринарової кислоти, босеопентаноевої кислоти, піноленової кислоти, подокарпової кислоти та їх комбінацій.

80. Терапевтична наночастинка за втіленням 72, в якій гідрофобною кислотою є жовчна кислота.

81. Терапевтична наночастинка за втіленням 80, в якій жовчну кислоту вибрано з групи, яка складається з хенодезоксихолевої кислоти, урсодезоксихолевої кислоти, дезоксихолевої кислоти, гісхолевої кислоти, бета-мурихолевої кислоти, холевої кислоти, літохолевої кислоти, кон'югованої з амінокислотою жовчної кислоти та їх комбінацій.

82. Терапевтична наночастинка за втіленням 81, в якій жовчною кислотою є холева кислота.

83. Терапевтична наночастинка за втіленням 81, в якій кон'югована з амінокислотою жовчна кислота є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.

84. Терапевтична наночастинка за втіленням 72, в якій гідрофобну кислоту вибрано з групи, яка складається з діоктилсульфобурштинової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтойної кислоти, додецилсірчаної кислоти, нафтален-1,5-дисульфонової кислоти, нафтален-2-сульфонової кислоти, памової кислоти, ундеканової кислоти та їх комбінацій.

85. Терапевтична наночастинка за втіленням 84, в якій гідрофобна кислота є памовою кислотою.

86. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-85, в якій гідрофобна кислота має молекулярну масу приблизно 200-800 Да.

87. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка суттєво зберігає терапевтичний засіб протягом щонайменше 1 хв. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

88. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка суттєво негайно вивільняє менш, ніж приблизно 30 % терапевтичного засобу у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

89. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка вивільняє приблизно 10-45 % терапевтичного засобу протягом приблизно 1 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

90. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 4 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

91. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 10 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

92. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка вивільняє приблизно 0,01-25 % терапевтичного засобу протягом приблизно 20 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

93. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка вивільняє приблизно 1-

40 % терапевтичного засобу протягом приблизно 40 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37°C.

94. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-86, яка має профіль вивільнення суттєво такий саме, як і профіль вивільнення контрольної наночастинки, яка є суттєво такою ж

5

саме, як і терапевтична наночастинка за виключенням того, що вона не містить жирної кислоти або жовчної кислоти.

95. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-94, в якій перший полімер є кополімером полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю.

10

96. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-94, в якій перший полімер є кополімером полі(молочної)кислоти-ко-полі(гліколевої) кислоти-полі(етилен)гліколю.

97. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 72-96, в якій суттєво гідрофобна кислота є сумішшю двох або кількох суттєво гідрофобних кислот.

98. Терапевтична наночастинка за втіленням 97, яка містить суміш двох суттєво гідрофобних кислот.

15

99. Терапевтична наночастинка за втіленням 97, яка містить суміш трьох суттєво гідрофобних кислот.

100. Терапевтична наночастинка за втіленням 97, яка містить суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот.

20

101. Терапевтична наночастинка за втіленням 97, яка містить суміш п'яти суттєво гідрофобних кислот.

102. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1, 5-95 або 97-101, в якій полімер є ПЛА - ПЕГ та молярне відношення ПЛА - ПЕГ дорівнює 5:1.

103. Терапевтична наночастинка, отримана з допомогою процесу, який полягає: поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, в якій емульсійна фаза містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту;

25

охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази; та фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-

30

диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною. Ця перша органічна фаза містить терапевтичний засіб та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке приблизно дорівнює 11:1 та ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА - ПЕГ, яке приблизно дорівнює 1:3 у органічному розчиннику, який містить бензиловий спирт та етилацетат з масовим відношенням бензилового спирту до етилацетату, яке складає приблизно 1,25 та перший водний розчин, який містить поліоксиетилен (100) стеариловий етер, розчинений у бензиловому спирті з масовим відношенням 0,005:1 та поєднання першої органічної фази та першої водної фази у масовому відношенні приблизно 1:5 призводить до отримання другої фази, після чого здійснюють емульгування цієї отриманої другої фази та охолодження емульсійної фази 0,1 М лимонною кислотою у водному розчині з рН 4,5 з концентруванням отриманого продукту.

35

104. Терапевтична наночастинка 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини або її фармацевтично прийнятної солі.

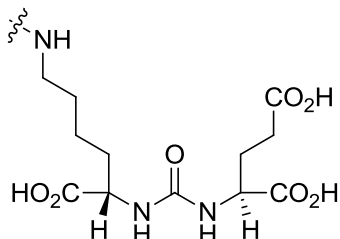
45

105. Терапевтична наночастинка, яка містить терапевтичний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль та полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінацій, в якій терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-

50

іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю. 106. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-71, 104 або 105, в якій є додатково присутнім специфічно спрямований ліганд, який є ПЛА - ПЕГ - ГЛ, в якому ГЛ має наступну структуру:





107. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-71 або 104-106, яка додатково містить солюбілізатор.

108. Терапевтична наночастинка за втіленням 107, в якій солюбілізатором є Полісорбат 80.

5 109. Терапевтична наночастинка за втіленням 107, в якій солюбілізатором є поліоксиетилен (100) стеариловий етер.

110. Терапевтична наночастинка за будь-яким зі втілень 1-109, в якій терапевтичний засіб є 1-(4-[[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною.

10 111. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтичну наночастинку за будь-яким зі втілень 1-110 та фармацевтично прийнятний наповнювач.

112. Фармацевтична композиція за втіленням 111, яка містить множину терапевтичних наночастинок.

113. Фармацевтична композиція за втіленням 111 або 112, яка додатково містить сахарид.

15 114. Фармацевтична композиція за будь-яким зі втілень 111-113, яка додатково містить циклодекстрин.

115. Фармацевтична композиція за втіленнями 113 або 114, в якій сахарид є дисахаридом, вибраним з групи, яка складається з цукрози, трегалози та їх суміші.

20 116. Спосіб лікування захворювання на рак у пацієнта, який того потребує, який полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективної кількості терапевтичних наночастинок за будь-яким зі втілень 1-110 або фармацевтичної композиції за будь-яким зі втілень 111-115.

117. Спосіб за втіленням 116, в якому захворювання на рак є хронічним мієлолейкозом.

118. Спосіб за втіленням 116, в якому захворювання на рак є шлунково-кишковою стромальною пухлиною.

25 119. Спосіб за втіленням 116, в якому захворювання на рак вибрано з групи, яка складається з хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гіпереозінофільного синдрому, нирково-клітинного раку, гепатоцелюлярної карциноми, гострого лімфобластного лейкозу з філадельфійською хромосомою, недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, раку молочної залози, солідних пухлин, раку голови та шиї та мантийноклітинної лімфоми.

30 120. Спосіб за втіленням 119, в якому захворювання на рак є раком молочної залози.

121. Спосіб отримання терапевтичних наночастинок, який полягає у:

поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, в якій емульсійна фаза містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту;

35 охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази; та

фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-[[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

40 122. Процес за втіленням 121, який додатково полягає у поєднанні терапевтичного засобу та суттєво гідрофобної кислоти у другій фазі перед її емульгуванням.

123. Процес за втіленням 122, в якому терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота утворюють гідрофобну іонну пару перед емульгуванням другої фази.

124. Процес за втіленням 122, в якому терапевтичний засіб та суттєво гідрофобна кислота утворюють гідрофобну іонну пару перед протягом емульгування другої фази.

45 125. Процес за втіленням 121, який додатково полягає у поєднанні терапевтичного засобу та суттєво гідрофобної кислоти у другій фазі суттєво одночасно з її емульгуванням.

126. Процес за втіленням 125, в якому перша органічна фаза містить терапевтичний засіб та перший водний розчин містить суттєво гідрофобну кислоту.

50 127. Процес за будь-яким зі втілень 121-126, в якому терапевтичний засіб у разі протонування має одне значення  $pK_a$ , суттєво гідрофобна кислота має друге значення  $pK_a$  та емульсійну фазу охолоджено водним розчином, який має значення pH, яке дорівнює одиниці  $pK_a$ , що знаходиться між першим та другим значеннями  $pK_a$ .

128. Процес за втіленням 127, в якому охолоджена фаза має значення pH, яке дорівнює

одиниці рКа, що знаходиться між першим та другим значеннями рКа.

129. Процес за будь-яким зі втілень 121-128, в якому терапевтичний засіб у разі протонування має одне значення рКа, суттєво гідрофобна кислота має друге значення рКа та перший водний розчин має значення рН, яке дорівнює одиниці рКа, що знаходиться між першим та другим значеннями рКа.

130. Процес за будь-яким зі втілень 127-129, в якому рН дорівнює одиниці рКа, що знаходиться приблизно на однаковій відстані між першим та другим значеннями рКа.

131. Процес за будь-яким зі втілень 121-130, в якому терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною.

Приклади

[000311] Загалом описаний тут винахід буде легше зрозуміти, посилаючись на наступні приклади, які наведено лише з метою ілюстрації деяких аспектів та втілень без будь-якого обмеження цього винаходу.

Приклад 1 – Отримання композиції а з терапевтичним засобом

(а) Отримання базового розчину органічної фази: бензиловий спирт (8932,5 мг) розчинили у 67,5 мг води RODI (деіонізованої води, отриманої із застосуванням системи зворотного осмосу) з наступним перемішуванням. Потім до розчину додали терапевтичний засіб, 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину (150 мг) та розчин піддали дії ультразвуку, доки терапевтичний засіб не було розчинено. Далі до розчину додали ПЛА - ПЕГ - ГЛ (19,2 мг) та ПЛА - ПЕГ у молярному відношенні 16 / 5 М (830,8 мг) та розчин перемішали на мішалці до розчинення цих компонентів.

(б) Отримання базового розчину водної фази: холат натрію (2,75 г) розчинили у 955,5 г води RODI з перемішуванням на магнітній мішалці, потім до розчину холату натрію та води додали бензиловий спирт (40 г) та суміш піддали перемішуванню на магнітній мішалці до розчинення.

(с) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу (50 г) налили у 50 г водної фази (охолодженої на крижаній водяній бані) та суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для 1 проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії).

(д) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у 600 г холодної води RODI (з температурою нижче 2 °С), одночасно перемішуючи розчин на магнітній мішалці з отриманням охолодженої фази. (масове відношення розчину для охолодження до емульсії дорівнювало 10:1). Потім до охолодженої фази додали 64,3 г. розчину Полісорбату 80 (350 г. Полісорбату 80, розчиненого у 650 г. води RODI) та суміш перемішали.

(е) Концентрування наночастинок з допомогою фільтрації у поперечному потоці (TFF): охолоджену фазу піддали концентруванню із застосуванням TFF з касетою для фільтрації у поперечному потоці (300 кДа) від компанії Pall (2 мембрани) з отриманням приблизно 200 мл концентрату наночастинок, який потім піддали діалізації приблизно 20 об'ємами холодної води RODI (з температурою нижче 2 °С). Об'єм отриманого внаслідок діалізації концентрату наночастинок було зменшено до мінімуму.

[000312] Таким чином, отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та полімери ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке дорівнювало приблизно 43:1 та з масовим відношенням терапевтичного засобу, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до полімерів, яке дорівнювало 15:85. У цій композиції не було спостережено жодних слідів протионів або гідрофобної кислоти. Розмір наночастинок, отриманих, як описано вище, дорівнював приблизно 116 нм.

Приклад 2 – Отримання композиції б з терапевтичним засобом

(а) Отримання базового розчину органічної фази: олеїнову кислоту (900 мг) та трифтороцтову кислоту (TFA) (273 мг) розчинили у бензиловому спирті (8827 мг). Потім до розчину олеїнової кислоти / TFA / бензилового спирту додали терапевтичний засіб, 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину (120 мг) та для його розчинення отриманий розчин піддали 10-хвилинному нагріванню до температури 80°C. Як тільки 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину було розчинено, розчин охолодили до кімнатної температури. Отриманий розчин ретельно перемішали з розчином

полімеру ПЛА - ПЕГ у молярному відношенні 16 М / 5 М (860 мг), ПЛА - ПЕГ - ГЛ (18,9 мг) та етилацетатом (4549 мг) з отриманням базового розчину органічної фази.

(b) Отримання базового розчину водної фази: холат натрію (4,5 г) розчинили у воді RODI (955,5 г) з перемішуванням на магнітній мішалці. Потім до отриманого розчину додали бензиловий спирт (40 г) та суміш піддали перемішуванню на магнітній мішалці до розчинення.

(c) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу налили у 33,4 г. водної фази (охолодженої на крижаній водяній бані) та суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для 1 проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії).

(d) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у 401,2 г холодної води RODI (з температурою, меншою, ніж 2 °C) одночасно перемішуючи розчин на магнітній мішалці з отриманням охолодженої фази. до якої потім додали 51,4 г. розчину Полісорбату 80 (350 г. Полісорбату 80, розчиненого у 650 г. води RODI) та суміш перемішали.

(e) Концентрування наночастинок з допомогою фільтрації у поперечному потоці (TFF): охолоджену фазу піддали концентруванню із застосуванням TFF з касетою для фільтрації у поперечному потоці (300 кДа) від компанії Pall (2 мембрани) з отриманням приблизно 200 мл концентрату наночастинок, який потім піддали діалізації приблизно 20 об'ємами холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C). Об'єм отриманого внаслідок діалізації концентрату наночастинок було зменшено до мінімуму.

[000313] Таким чином, отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та полімери ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке дорівнювало приблизно 46:1 та з масовим відношенням терапевтичного засобу, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до полімерів, яке дорівнювало 12:88. Отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину, масова частка якої складала приблизно 5,7 % та олеїнову кислоту, масова частка якої складала приблизно 9 % у 3 % трифтороцтової кислоти. Розмір наночастинок, отриманих, як описано вище, дорівнював приблизно 74 нм.

Приклад 3 - Отримання композиції с з терапевтичним засобом

а) Отримання базового розчину органічної фази: трифтороцтову кислоту (1600 мг), бензиловий спирт (8827 мг) та воду RODI (1500 мг) змішали разом та вибірково нагріли для отримання розчину. До отриманого розчину додали терапевтичний засіб, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину (1468,8 мг) та отриману суміш піддали дії ультразвуку з отриманням розчину. Після розчинення терапевтичного засобу отриманий розчин спочатку залишили охолоджуватися до кімнатної температури, а потім додали до розчину памової кислоти (136,5 мг) та DMSO (331,2 мг). Отриманий розчин ретельно перемішали з розчином полімеру ПЛА - ПЕГ у молярному відношенні 16 М / 5 М (643,5 мг), ПЛА - ПЕГ - ГЛ (14,5 мг) та етилацетату (7200 мг).

б) Отримання базового розчину водної фази: поверхнево-активну речовину Brij S 100 (поліоксетилен(100)стеариловий етер) (200 мг) розчинили з перемішуванням у бензиловому спирті (40,0 г), потім до розчину додали холодну воду RODI (959,8 г) та розчин перемішали на льоді до досягнення прозорого стану. Отриманий базовий розчин водної фази охолодили з перемішуванням до температури, меншої, ніж 2 °C.

с) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу налили у 50,07 г. водної фази (охолодженої на крижаній водяній бані) та суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для 1 проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії).

д) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у розчин для охолодження, який містив холодну воду RODI (1000 г) та суміш охолодили з перемішуванням на магнітній мішалці до температури, меншої, ніж 2 °C. Потім охолоджений розчин додали до охолодженого (до температури, меншої, ніж 2 °C) розчину Полісорбату 80 (350 г) у воді RODI (650 г) та отриману суміш перемішали.

е) Концентрування наночастинок з допомогою фільтрації у поперечному потоці (TFF): охолоджену фазу піддали концентруванню із застосуванням TFF з касетою для фільтрації у

поперечному потоці (300 кДа) від компанії Pall (2 мембрани) з отриманням приблизно 200 мл концентрату наночастинок, який потім піддали діалізації приблизно 20 об'ємами холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C). Об'єм отриманого внаслідок діалізації концентрату наночастинок було зменшено до мінімуму.

5 [000314] Таким чином, отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та полімери ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) та ПЛА - ПЕГ - ГЛ з масовим відношенням ПЛА - ПЕГ до ПЛА - ПЕГ - ГЛ, яке складало приблизно 44:1 та масовим відношенням терапевтичного засобу, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до полімерів, яке складало 22:64. Отримана композиція також містила памову кислоту, масова частка якої по відношенню до терапевтичного засобу складала приблизно 60 %. Таким чином, отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину, масова частка якої складала приблизно 5 % та памову кислоту, масова частка якої складала 3,2 %. Розмір наночастинок, отриманих, як описано вище, дорівнював приблизно 92 нм.

Приклад 4: Отримання композиції d з терапевтичним засобом

а) Отримання базового органічного розчину: 7 % (за масою) розчину ксинафоевої кислоти у бензиловому спирті об'єднали з розчином ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) у етилацетаті та отриману суміш спочатку перемішали до розчинення, а потім до неї додали терапевтичний засіб, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину до отримання кінцевої концентрації, яка становила 15 % за масою.

б) Отримання базового розчину водної фази: холат натрію (2,75 г) було розчинено з перемішуванням у воді RODI (955,5 г), після чого до отриманого водного розчину холату натрію додали бензиловий спирт (40 г) та суміш знову перемішали до розчинення.

с) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу налили у охолоджену на крижаній водяній бані водну фазу та отриману суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для 1 проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії)

д) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у охолоджений до температури нижче 2 °C буферний розчин для охолодження, який складався з безводної лимонної кислоти (19,2 г) та холодної води RODI (1000 г) та pH отриманого розчину довели до 4,5 10 N гідроксидом натрію та отриманий розчин перемішали на магнітній мішалці. Потім до отриманого охолодженого розчину додали охолоджений до температури нижче 2 °C розчин Полісорбату 80 (350 г) у воді RODI (650 г) та отриманий розчин знову перемішали.

е) Концентрування наночастинок було здійснено з допомогою фільтрації у поперечному потоці у відповідність з процедурою за Прикладом 1.

40 [000315] Таким чином, отримана композиція містила протиіонну ксинафоеву кислоту та терапевтичний засіб, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину. Розмір наночастинок, отриманих, як описано вище, дорівнював приблизно 109 нм.

Порівняльний приклад 1 - Контрольний розчин

45 а) Отримання базового органічного розчину: розчин бензилового спирту (7,5 % за масою), отриманий з допомогою розчинення бензилового спирту у воді RODI об'єднали з ПЛА - ПЕГ у суміші з етилацетатом, яка мала молярне відношення 16:5 з та розчин перемішали на мішалці до розчинення цих компонентів.

б) Отримання базового розчину водної фази: холат натрію (2,75 г) розчинили у воді RODI (955,5 г) з наступним перемішуванням суміші. Потім до отриманого водного розчину холату натрію додали бензиловий спирт (40 г) та суміш знов перемішали до розчинення.

с) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу налили у водну фазу (охолоджену на крижаній водяній бані) та отриману суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для одного проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії).

д) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у 600 г холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C), одночасно перемішуючи розчин на магнітній мішалці з отриманням охолодженої фази, в якій масове відношення розчину для охолодження до емульсії складало

10:1. Потім до отриманої охолодженої фази додали 64,3 г. розчину Полісорбату 80 (350 г. Полісорбату 80, розчиненого у 650 г. води RODI) з наступним перемішуванням.

е) Концентрування наночастинок з допомогою фільтрації у поперечному потоці (TFF): охолоджену фазу піддали концентруванню із застосуванням TFF з касетою для фільтрації у поперечному потоці (300 кДа) від компанії Pall (2 мембрани) з отриманням приблизно 200 мл концентрату наночастинок, який потім піддали діафільтрації приблизно 20 об'ємами холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C). Об'єм отриманого внаслідок діафільтрації концентрату наночастинок було зменшено до мінімуму.

Порівняльний приклад 2 - композиція b

а) Отримання базового розчину органічної фази: олеїнову кислоту (900 мг) та трифтороцтову кислоту (TFA) (273 мг) розчинили у бензиловому спирті (8827 мг), після чого до отриманого розчину додали терапевтичний засіб, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину (120 мг), суміш перемішали та піддали 10-хвилинному нагріванню до температури 80 °C для розчинення терапевтичного засобу. Після розчинення 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини отриману суміш спочатку залишили охолоджуватися до кімнатної температури, а потім її ретельно перемішали з розчином полімерів ПЛА - ПЕГ (860 мг, у молярному відношенні 16 М / 5 М), ПЛА - ПЕГ - ГЛ (18,9 мг) та етилацетату (4549 мг) з отриманням базового розчину органічної фази.

б) Отримання базового розчину водної фази: холат натрію (4,5 г) розчинили у воді RODI (955,5 г) з перемішуванням на магнітній мішалці. Потім до водного розчину холату натрію додали бензиловий спирт (40 г) та суміш перемішали на магнітній мішалці до розчинення.

с) Отримання емульсії: масове відношення водної фази до органічної фази дорівнювало 5:1. Органічну фазу налили у 33,4 г. водної фази (охолодженої на крижаній водяній бані) та суміш гомогенізували із застосуванням ручного гомогенізатора протягом 15 сек. Потім грубодисперсну емульсію завантажили у гомогенізатор високого тиску з встановленим на манометрі тиском у 10485 фунтів / кв. дюйм (713,46 атм) для одного проходження з отриманням наноемульсії (тонкодисперсної емульсії)

д) Отримання наночастинок: наноемульсію налили у 401,2 г холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C), одночасно перемішуючи розчин на магнітній мішалці з отриманням охолодженої фази. Потім до отриманої охолодженої фази додали 51,4 г. розчину Полісорбату 80 (350 г. Полісорбату 80, розчиненого у 650 г. води RODI) з наступним перемішуванням.

е) Концентрування наночастинок з допомогою фільтрації у поперечному потоці (TFF): охолоджену фазу піддали концентруванню із застосуванням TFF з касетою для фільтрації у поперечному потоці (300 кДа) від компанії Pall (2 мембрани) з отриманням приблизно 200 мл концентрату наночастинок, який потім піддали діафільтрації приблизно 20 об'ємами холодної води RODI (з температурою нижче 2 °C). Об'єм отриманого внаслідок діафільтрації концентрату наночастинок було зменшено до мінімуму.

[000316] Таким чином, отримана композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та полімери ПЛА - ПЕГ (у молярному відношенні приблизно 16:5) з масовим відношенням терапевтичного засобу до полімерів, яке складало приблизно 1:14,7. Ця композиція містила 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину, масова частка якої складала приблизно 6,0 %, холеву кислоту, масова частка якої складала приблизно 5,4 % та олеїнову кислоту, масова частка якої складала приблизно 1,1 %.

Приклад 5: Композиція e з терапевтичним засобом

[000317] Для отримання цієї композиції було повторено процедуру за Прикладом 1 за виключенням того, що замість полімеру ПЛА - ПЕГ - ГЛ було застосовано 19,2 мг ПЛА - ПЕГ у молярному відношенні 16 М / 5 М таким чином, щоб загальна кількість ПЛА - ПЕГ у композиції складала 850 м г.

Приклад 6: Композиція F з терапевтичним засобом

[000318] Для отримання цієї композиції було повторено процедуру за Прикладом 2 за виключенням того, що замість полімеру ПЛА - ПЕГ - ГЛ було застосовано 20 мг ПЛА - ПЕГ у молярному відношенні 16 М / 5 М таким чином, щоб загальна кількість ПЛА - ПЕГ у Композиції складала 860 м г.

Приклад 7: Композиція F терапевтичним засобом 3

[000319] Для отримання цієї композиції було повторено процедуру за Прикладом 3 за виключенням того, що замість полімеру ПЛА - ПЕГ - ГЛ було застосовано 14,5 мг ПЛА - ПЕГ у

молярному відношенні 16 М / 5 М таким чином, щоб загальна кількість ПЛА - ПЕГ у композиції складала 658 м г.

Приклад 8: Профіль вивільнення композиції

[000320] Кожну композицію було отримано в масштабі, достатньому для доставляння 200 мг терапевтичного засобу, тобто 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини з концентрацією >2,5 мг/мл

(25 г Композиції А, 20 г Композиції В, 10 г Композиції С). Суспензії наночастинок було отримано з цукрозою, масова частка якої складала 30 % та розлито по склянкам, які містили аліквоти (>11 мг) терапевтичного засобу. У Таблиці 1 наведено характерні риси наночастинок, отриманих для цих досліджень.

Таблиця 1

Стисла характеристика композицій А, В, С

Композиція	Номер партії	Вміст терапевтичного засобу	Розмір частинки (нм)	% вивільнення АФІ за 24 год.
А	237-46	4 %	130	60 %
В	237-45	5 %	95	22 %
С	237-44	16 %	100	2 %

[000321] Три отримані партії задовольняли критеріям щодо розміру частинок та вивільнення терапевтичного засобу (90-150 нм та вивільнення <50 % терапевтичного засобу протягом > 2 год.). За виключенням наночастинок Композиції А, отримані партії також задовольняли критерію щодо вмісту терапевтичного засобу (> 5 %). Звичайно вміст терапевтичного засобу для Композиції А був на нижній межі або був нижчим за граничне очікуване значення вмісту, так що цей результат не був несподіваним.

[000322] На Фіг. 3 зображено криві профілів вивільнення *in vitro* для кожної партії. Застосований спосіб вивільнення *in vitro* дозволяє визначити профілі вивільнення цих наночастинок з температурою 37°C з допомогою центрифужної системи. Отримані зразки центрифугували 30 хв. з відцентровим прискоренням 264000 g. з наступним дослідженням концентрації терапевтичного засобу у супернатанті. Відсоткове сукупне вивільнення було визначено з допомогою порівняння концентрації у супернатанті з загальною концентрацією терапевтичного засобу перед центрифугуванням.

[000323] Наведений на Фіг. 3 профіль вивільнення *in vitro* свідчить про те, що швидкість вивільнення терапевтичного засобу для кожної з досліджувальних композицій кількісно відрізнялася. Фіг. 4 є зображенням фармакокінетичних характеристик наночастинок з терапевтичним засобом у щурів лінії Wistar Han.

[000324] Схема цих досліджень була наступною: щурам чоловічої статі лінії Wistar Han (у віці приблизно 6 тижнів, розподіленим на групи по чотири тварини на групу) з катетерами, імплантованими у яремну вену внутрішньовенно ввели разову дозу (1 мг/кг) наночастинок композиції А, В та С або наночастинок композиції А, В та С, розведених у 0,9 % фізіологічного розчину. Відбір зразків крові з імплантованих у яремну вену катетерів було здійснено у різні точки часу після введення та концентрації терапевтичного засобу у плазмі крові було кількісно обчислено з допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. На Фіг. 4(а) наведено фармакокінетичні характеристики наночастинок у порівнянні з вільним терапевтичним засобом, тоді, як у (b) наведено ті ж саме дані з нехтуванням вільного терапевтичного засобу.

[000325] Фіг. 4(а) свідчить про те, що всі три досліджені композиції А, В та С виявили суттєво збільшені показники часу їх перебування у кровотоці порівняно до часу перебування вільного АФІ. Це відповідає збільшенню значень AUC та  $t_{1/2}$ , підсумованих у Таблиці 2.

Таблиця 2

Стисла характеристика показників  $AUC_{all}$  та  $t_{1/2}$   
для композицій досліджуваних наночастинок А, В & С

Параметр	ТА	Композиція А	60 % ЕА	7 % ксинафоева кислота	Композиція С	Композиція В
$AUC_{all}$	919,5	312 972	485 188	653 749	601 768	550 539
(год. · нг/мл)						
$t_{1/2}$ (год.)	13,2	17,7	23,8	25,1	23,8	23,7

(ТА-терапевтичний засіб; ЕА- етиловий спирт)

Приклад 9: Профіль вивільнення композиції С

- 5 [000326] Композицію С було знову отримано таким саме чином, як наведено у Прикладі 3 із застосуванням традиційного процесу виробництва партій із загальною масою 2 г. та 5 г. Додаткову партію (2 г.) Композиції С було отримано із застосуванням буфера з 50 мМ лимонною кислотою, рН якого було доведено гідроксидом натрію до 4,5 для сприяння утворенню потенційних іонних пар. Це значення рН було вибрано тому, що воно знаходиться між значенням  $pK_a$  памової кислоти (~2,5) та першим  $pK_a$  1-(4-{[4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини (~6,7). У Таблиці 3 наведено стислі характеристики частинок, притаманних цим маленьким партіям:

Таблиця 3

Вплив застосування буфера з 50 мМ лимонною кислотою, рН 4,5 на середовище для охолодження у Композиції С

Партія	№ партії	Вміст терапевтичного засобу	Розмір (нм)
розчин для охолодження (2 г. води RODI)	237-34-1	4,48 %	101
розчин для охолодження (5 г. води RODI)	237-34-2	2,43 %	98
буферизований розчин для охолодження (2 г.)	237-34-3	13,18 %	92

- 15 [000327] Збільшення часу обробки емульсії, яке виникає зі збільшенням маси партії від 2 до 5 г. призводить до суттєвого зниження вмісту терапевтичного засобу. Однак було показано, що застосування буферизованого розчину для охолодження з рН 4,5 призводить до збільшення вмісту терапевтичного засобу, тобто вмісту 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини майже втричі.
- 20 [000328] Для визначення профілів вивільнення терапевтичного засобу з цих наночастинок з температурою 37°C було застосовано спосіб вивільнення *in vitro* з допомогою центрифужної системи. Отримані зразки центрифугували 30 хв. з відцентровим прискоренням 264000 g. з наступним дослідженням концентрації терапевтичного засобу у супернатанті. Відсоткове сукупне вивільнення було визначено з допомогою порівняння концентрації у супернатанті з загальною концентрацією терапевтичного засобу перед центрифугуванням.
- 25 На Фіг. 5 показано, що застосування буферизованого розчину для охолодження не впливало на профіль вивільнення *in vitro*.

Приклад 10: Визначення характеристик частинок композиції С

- 30 [000329] Дві партії (по 10 г.) Композиції С було отримано з охолоджуючим розчином, буферизованим 100 мМ лимонною кислотою, рН якого було доведено до 4,5. Для уникнення впливу збільшення часу обробки партії на вміст терапевтичного засобу, тобто 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини, кожну з цих двох партій було отримано шляхом об'єднання п'яти менших партій (по 2 г.). У Таблиці 4 підсумовано стислі характеристики частинок, які входять до їх складу.
- 35

Таблиця 4

Стислі характеристики частинок з партій Композиції С, отриманих із застосуванням буферного розчину для охолодження з лимонною кислотою (рН 4,5)

№ партії	Опис	Вміст цільового АФІ	% твердих сполук органічної фази	Вміст Композиції С	Розмір частинок (нм)	Поверхнево-активна речовина
237-34-3	TFA (масова частка 8 %), вода у ВА (масова частка 7,5 %), 1:1 памової кислоти до терапевтичного засобу, 20:80 (ВА+DMSO):EA, розчин для охолодження з 50 мМ лимонною кислотою, рН 4,5	22 %	10 %	13,18 %	92	Brij, (масова частка 0,02 %)
237-36	TFA (масова частка 8 %), вода у ВА (масова частка 7,5 %), 1:1 памової кислоти до терапевтичного засобу, 20:80 (ВА+DMSO):EA, розчин для охолодження з 100 мМ лимонною кислотою, рН 4,5	22 %	10 %	18,25 %	100	Brij, (масова частка 0,02 %)
237-44	TFA (масова частка 8 %), вода у ВА (масова частка 7,5 %), 1:1 памової кислоти до терапевтичного засобу, 20:80 (ВА+DMSO):EA, розчин для охолодження з 50 мМ лимонною кислотою, рН 4,5. ГЛ – спрямовані.	22 %	10 %	16,30 %	100	Brij, (масова частка 0,02 %)

ВА= бензиловий спирт EA=етиловий спирт

5 [000330] Для визначення профілів вивільнення терапевтичного засобу з цих наночастинок з температурою 37°C було застосовано спосіб вивільнення *in vitro* з допомогою центрифужної системи. Отримані зразки центрифугували 30 хв. з відцентровим прискоренням 264000 g. з наступним дослідженням концентрації терапевтичного засобу у супернатанті. Відсоткове сукупне вивільнення було визначено з допомогою порівняння концентрації у супернатанті з загальною концентрацією терапевтичного засобу перед центрифугуванням. Результати наведено на Фіг. 6.

10 [000331] В результаті досліджень було встановлено, що максимального вмісту терапевтичного засобу у Композиції С було досягнуто з рН 4,5. Без бажання бути обмеженим вважається, що це може бути пов'язано з тим, що іонне спарювання між терапевтичним засобом та протиіоном відбувається у разі, якщо рН розчину є нижчим, ніж рK<sub>a</sub> протонованого терапевтичного засобу та перевищує рK<sub>a</sub> кислої молекули (памової кислоти). Вважається, що цей ефект теоретично збільшується до максимуму у разі знаходження більшої частини обох видів в іонізованому стані.

15 Приклад 11: Заплановані дослідження ксенотрансплантату mdamb361 з порівнянням застосування наночастинок з 1-(4-[[4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовиною раз на чотири дні та раз на вісім днів,

20 [000332] Ці дослідження було здійснено із застосуванням мишей SCID/bg жіночої статі приблизно 6-тижневого віку, яких було отримано від Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Тварин утримували в умовах чистого приміщення у клітинах, обладнаних верхнім фільтром стерильної фільтрації з підстилками Alpha-Dri із розташуванням у вентильованих та відфільтрованих шляхом HEPA-фільтрації стелажах. Тварини отримували стерильний корм для гризунів та воду у необмеженій кількості. Всі процедури було здійснено у відповідності з



методичним посібником по догляду та застосуванню лабораторних тварин від ILAR (Інституту досліджень лабораторних тварин), а також із застосуванням рекомендацій від робочої групи по догляду та застосуванню лабораторних тварин від компанії Pfizer.

[000333] За три-чотири дні перед щепленням пухлинних клітин тваринам імплантували 0,36 мг гранули з 60-денним вивільненням  $17\beta$ -естрадіолу (Innovative Research of America). Для імплантації було застосовано клітини MDA-MB-361, зібрані з 80-90 % ступенем змикання моношару та життєздатністю, яка перевищувала 80-90 % (NS) та доповнені 50 % гелевим препаратом Матригель (BD Biosciences, San Jose CA) для сприяння отриманню пухлин. Імплантацію клітин ( $5 \times 10^6$  у 200 мкл) здійснювали підшкірним шляхом (S.C.) у задню бічну частину тварини та у кожному експерименті дозволяли їм досягти запланованого розміру перед введенням сполуки. Розмір пухлин визначали з допомогою вимірювання із застосуванням електронних циркулів та об'єм пухлин обчислювали шляхом множення довжини  $\times$  ширину<sup>2</sup>  $\times$  0,5. Після досягнення середнього значення об'єму пухлин у 250 мм<sup>3</sup> мишей випадковим чином розподілили по лікувальним групам, включаючи групу контролю носія із застосуванням внутрішньовенних (i.v.) ін'єкцій відповідного терапевтичного засобу з дозою об'ємом 10 мл / кг раз на чотири дні (Q4D) або раз на вісім днів (Q8D). Лікування тварин здійснювали із застосуванням у кожній ін'єкції 5 або 10 мг/кг 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовини або 25 мг/кг наночастинок Композиції В.

[000334] На Фіг. 7 показано, що наночастинок Композиції В, які вводили у дозованій кількості кожні 8 днів мають ефективність, подібну до ефективності, отриманої у випадку введення цих наночастинок раз на кожні 4 дні, а також, що наночастинок Композиції В можна застосовувати у клінічних умовах з двотижневою частотою вживання.

Приклад 12: Дослідження пригнічення та затримання росту пухлинних клітин MDAMB361.

[000335] Ці дослідження було здійснено із застосуванням мишей SCID/bg жіночої статі приблизно 6-тижневого віку, яких було отримано від Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Тварин утримували в умовах чистого приміщення у клітинах, обладнаних верхнім фільтром стерильної фільтрації з підстилками Alpha-Dri із розташуванням у вентильованих та відфільтрованих шляхом HEPA-фільтрації стелажах. Тварини отримували стерильний корм для гризунів та воду у необмеженій кількості. Всі процедури було здійснено у відповідності з методичним посібником по догляду та застосуванню лабораторних тварин від ILAR (Інституту досліджень лабораторних тварин), а також із застосуванням рекомендацій від робочої групи по догляду та застосуванню лабораторних тварин від компанії Pfizer.

[000336] За три-чотири дні перед щепленням пухлинних клітин тваринам імплантували 0,36 мг гранули з 60-денним вивільненням  $17\beta$ -естрадіолу (Innovative Research of America). Для імплантації було застосовано клітини MDA-MB-361, зібрані з 80-90 % ступенем змикання моношару та життєздатністю, яка перевищувала 80-90 % (NS) та доповнені 50 % гелевим препаратом Матригель (BD Biosciences, San Jose CA) для сприяння отриманню пухлин. Імплантацію клітин ( $5 \times 10^6$  у 200 мкл) здійснювали підшкірним шляхом (S.C.) у задню бічну частину тварини та у кожному експерименті дозволяли їм досягти запланованого розміру перед введенням сполуки. Розмір пухлин визначали з допомогою вимірювання із застосуванням електронних циркулів та об'єм пухлин обчислювали шляхом множення довжини  $\times$  ширину<sup>2</sup>  $\times$  0,5. Після досягнення середнього значення об'єму пухлин у 250 мм<sup>3</sup> мишей випадковим чином розподілили по лікувальним групам, включаючи групу контролю носія із застосуванням внутрішньовенних (i.v.) ін'єкцій відповідного терапевтичного засобу з дозою об'ємом 10 мл / кг на кожну чотириденну (Q4D) схему застосування для чотирьох доз. Після введення четвертої дози тварин перевіряли на наявність затримки пухлинного росту. Лікування тварин здійснювали із застосуванням у кожній ін'єкції 10 мг/кг 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовини, 2, 10 або 25 мг/кг наночастинок Композиції А або Композиції В або 10 або 25 мг/кг наночастинок Композиції С.

[000337] На Фіг. 8А, 8В та 8С показано, що наночастинок Композиції В та Композиції С більш ефективно пригнічують пухлинний ріст, ніж наночастинок Композиції А та 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовина (чистий АФІ).

Приклад 13: дослідження пригнічення моделі пухлинного росту ІЗ застосуванням клітин WM266-4

[000338] Ці дослідження було здійснено із застосуванням мишей nu/nu жіночої статі приблизно 8-тижневого віку, яких було отримано від Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Тварин утримували в умовах чистого приміщення у клітинах, обладнаних верхнім фільтром стерильної фільтрації з підстилками Alpha-Dri із розташуванням у відфільтрованих із

застосуванням HEPA-фільтрації вентильованих стелажів. Тварини отримували стерильний корм для гризунів та воду у необмеженій кількості. Всі процедури було здійснено у відповідності з методичним посібником по догляду та застосуванню лабораторних тварин від ILAR (Інституту досліджень лабораторних тварин), а також із застосуванням рекомендацій від робочої групи по догляду та застосуванню лабораторних тварин від компанії Pfizer.

[000339] Для імплантації було застосовано клітини WM266-4, зібрані з 80-90 % ступенем змикання моношару та життєздатністю, яка перевищувала 80-90 % (NS) та доповнені 50 % гелевим препаратом Матригель (BD Biosciences, San Jose CA) для сприяння отриманню пухлин. Імплантацію клітин ( $2 \times 10^6$  у 200 мкл) здійснювали підшкірним шляхом (S.C.) у задню бічну частину тварини та у кожному експерименті дозволяли їм досягти запланованого розміру перед введенням сполуки. Розмір пухлин визначали з допомогою вимірювання із застосуванням електронних циркулів та об'єм пухлин обчислювали шляхом множення довжини  $\times$  ширину<sup>2</sup>  $\times$  0,5. Після досягнення середнього значення об'єму пухлини у 400 мм<sup>3</sup> мишей випадковим чином розподілили по лікувальним групам, включаючи групу контролю носія з пероральним щоденним вживанням (QD) сполуки PF-0192513-00-0004 (PD-901) та/або внутрішньовенних (i.v.) ін'єкцій наночастинкового терапевтичного засобу В та С з дозою об'ємом 10 мл / кг у вигляді чотирьох таких доз зі схемою застосування раз на чотири дні (Q4D). Опис дозування та застосованих терапевтичних засобів наведено у поясненні до Фігур. Лікування тварин здійснювали із застосуванням у кожній ін'єкції 10 мг/кг 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл) феніл]сечовини або 10, 25 або 50 мг/кг наночастинок Композиції В або С.

[000340] На Фіг. 9 показано, що наночастинки Композиції С мають кращу переносимість та більшу ефективність, ніж наночастинки Композиції В або 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовина (чистий АФІ).

Приклад 14: Дослідження модуляції об'єкта *IN VIVO* із застосуванням наночастинок

[000341] Дослідження модуляції об'єкта *in vivo* було здійснено для визначення шляхом ІФА-аналізу впливу застосування наночастинок Композиції А, В та С на фосфорилування рибосомального білка S6 (фосфо-рибосомального людського/мишачого білка) у положеннях S235/S236 та АКТ (протеїнкінази В) у положеннях S473 та T308. Вилучені свіжі пухлини було подрібнено у тонко дисперсний порошок у рідкому азоті із застосуванням металевого ножа від Martor та гранітної ступки. Порошок пухлинного матеріалу зберігали з температурою - 80 °С до отримання з нього лізатів для ІФА-аналізу. Стисло кажучи, аліквоту (50 мг) пухлинного порошку помістили у попередньо охолоджену скляну 2 мл пробірку від Martor та додали до неї 500 мкл холодного лізуючого буферу (20 мМ Трис-НCl (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,0 мМ Na<sub>2</sub>EDTA, 1 мМ EGTA, 1 % NP-40, 1 % дезоксихолату натрію, 2,5 мМ пірофосфату натрію, 1 мМ β-гліцерофосфату, 1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 мкг/мл леупептину, 1 мМ PMSF, 1х "коктейль" пригнічувачів протеази / фосфатази). Потім цю пробірку занурили у сухий льод та зразки гомогенізували зі швидкістю 6 протягом 30 сек. із застосуванням тканинного гомогенізатора. Отримані гомогенізовані зразки зібрали, миттєво заморозили у сухому льоді та піддали відтаванню у натуральному льоді. Цикл заморожування – відтавання повторили ще раз та потім зразки центрифугували 10 хвилин у холодній центрифугі для пробірок Eppendorf зі швидкістю 13000 об/хв. Супернатант зібрали та знову центрифугували. Загальну кількість та кількість фосфорильованого (у положеннях S473 та T308) білка АКТ та загальну кількість та кількість фосфорильованого білка S6 у пухлинних лізатах було визначено з допомогою ІФА-аналізу. Ступінь фосфорилування у пухлинах, які було вилучено з підданих лікуванню тварин порівняли зі ступенем фосфорилування у пухлинах, вилучених з тварин, оброблених лише одним носієм в той же момент часу.

[000342] На Фіг. 8А, 8В та 8С показано, що наночастинки Композиції В та наночастинки Композиції С пригнічують рS6 більш ефективно, ніж 1-(4-([4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовина (чистий АФІ) та наночастинки Композиції А та демонструють стійку модуляцію об'єкта, яку спостерігали до сьомого дня після введення дози.

Приклад 15: Аналіз рівнів глюкози та інсуліну після лікування наночастинками

[000343] Глюкоза: Для оцінки вмісту глюкози у дослідженнях, які здійснювали на мишах або щурах було застосовано приблизно 100 мкл плазми крові (із застосуванням EDTA, як антикоагулянту). Цей аналіз було здійснено на основі ферментативного аналізу, як-то аналізу, опублікованого у книзі Slein (Bergmeyer HU, ed. Slein MW. *Methods of Enzymatic Analysis*. ("Способи ферментативного аналізу") New York, NY: Academic Press; 1974:1196-1201.) із застосуванням ферментів гексокінази та глюкозо-6-фосфат дегідрогенази. Глюкозу у плазмі крові було виміряно із застосуванням системи Advia® 120 Glucose Hexokinase<sub>3</sub> (GLUH<sub>3</sub>)

system з автоматичним гематологічним аналізатором (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, New York). У цьому аналізі (The Advia Chemistry Glucose Hexokinase\_3 (GLUH\_3) assay) було застосовано двокомпонентний реагент. Зразки плазми крові спочатку додали до Реагенту 1, який містив буфер, АТФ та НАД. Потім отримані показники поглинання зразка у Реагенті 1 було застосовано для корекції з урахуванням впливу перешкоджаючих сполук у зразку. Додавання Реагенту 2 (який містив буфер, АТФ, НАД, гексокіназу та G6PD) до зразка викликає перетворення глюкози та розвиток поглинання на 340/410 нм. Різниця між поглинаннями Реагенту 1 та Реагенту 2 була пропорційною концентрації глюкози.

[000344] Інсулін: Для оцінки вмісту інсуліну у дослідженнях, які здійснювали на мишах або щурах було застосовано приблизно 20 мкл плазми крові (із застосуванням EDTA, як антикоагулянту). Цей аналіз було здійснено на основі сендвіч-ІФА із застосуванням набору Rat/Mouse Insulin ELISA Kit, придбаного у компанії EMD Millipore Corporation (St. Charles, Missouri). Процедура аналізу полягала у наступному: 1) захоплення молекул інсуліну зі зразків плазми крові, розташованих в лунках титраційних мікропланшетів, покритих попередньо відтитрованою кількістю моноклональних мишачих антитіл до інсуліну щурів та зв'язування біотинільованих поліклональних антитіл із захопленим інсуліном. 2) змивання зі зразків незв'язаних матеріалів 3) зв'язування барвника (пероксидази хрину) з імобілізованими біотинільованими антитілами 4) змивання вільних ферментних кон'югатів та 5) кількісний аналіз імобілізованих кон'югатів антитіл з ферментом з допомогою моніторингу активності пероксидази хрину у присутності субстрату, тобто 3,3",5,5'-тетра- метилбензидину. Ферментативну активність було виміряно із застосуванням спектрофотометру по збільшенню поглинання на 450 нм, яке було прямо пропорційно кількості захопленого інсуліну у зразках плазми крові. Концентрацію інсуліну у плазмі крові було обчислено шляхом інтерполяції з еталонної кривої, отриманої в тому ж тесті разом з еталонними стандартами відомих концентрацій щурячого або мишачого інсуліну.

[000345] На Фіг. 10 зображено, що наночастинки Композицій В та С можуть мати покращений у порівнянні з 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною (чистий АФІ) профіль безпечності.

#### Еквіваленти

[000346] Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло існування багатьох еквівалентів описаних тут певних втілень цього винаходу або вони будуть здатними їх виявити із застосуванням лише загальноприйнятих експериментів. Ці еквіваленти призначено бути охопленими наступною Формулою Винаходу.

Інші аспекти стосуються способів отримання та застосування таких наночастинок.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Терапевтична наночастинка, яка містить:

суттєво гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-30 %;

терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-25 %, і де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є щонайменше приблизно на 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та

полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та комбінації, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, причому терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %, а терапевтичний засіб є 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

2. Терапевтична наночастинка за п. 1, яка містить:

1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та

ПЛА-ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) в масовому відношенні 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА-ПЕГ, що складає приблизно 1:7.

3. Терапевтична наночастинка за п. 1, яка містить:

1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та

ПЛА-ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) в масовому відношенні 1-(4-{{4-(диметиламіно)піперидин-1-іл}карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА-ПЕГ, що складає приблизно 1:14.

4. Терапевтична наночастинка за п. 1, яка містить:

1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовину та

5 ПЛА-ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) в масовому відношенні 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до ПЛА-ПЕГ, що складає приблизно 1:5.

5. Терапевтична наночастинка, яка містить:

терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 0,2-25 %;

10 суттєво гідрофобну кислоту, в якій молярне відношення цієї кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1, і де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та

15 полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та комбінації, масова частка якого складає приблизно 50-99,75 %, причому терапевтична наночастинка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-30 %, а терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

6. Терапевтична наночастинка, яка містить:

суттєво гідрофобну кислоту;

20 терапевтичний засіб, де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та

25 полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, а терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

7. Терапевтична наночастинка, яка містить:

терапевтичний засіб;

30 суттєво гідрофобну кислоту, в якій молярне відношення цієї кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-2:1, і де значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 1,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти; та

35 полімер, вибраний з диблок-кополімеру полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю або диблок-кополімеру полі(молочної кислоти-ко-гліколевої кислоти)-полі(етилен)гліколю та їх комбінації, а терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

8. Терапевтична наночастинка за п. 5 або п. 7, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,5:1-1,5:1.

9. Терапевтична наночастинка за п. 5 або п. 7, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,25:1-1:1.

40 10. Терапевтична наночастинка за п. 5 або п. 7, в якій молярне відношення суттєво гідрофобної кислоти до терапевтичного засобу складає приблизно 0,75:1-1,25:1.

11. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-10, в якій значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 2,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти.

12. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-10, в якій значення  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу є на щонайменше приблизно 4,0 більшим за  $pK_a$  гідрофобної кислоти.

45 13. Терапевтична наночастинка, яка містить:

гідрофобну йонну пару, яка має гідрофобну кислоту та терапевтичний засіб, і де різниця між значенням  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу та  $pK_a$  гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 1,0 або вище; та

50 диблок-кополімер (молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, масова частка якого складає 50-99,75 %, причому кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу полі(молочної кислоти), що складає приблизно 15-20 кДа та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, що складає приблизно 4-6 кДа, а терапевтичний засіб є 1-(4-([4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

55 14. Терапевтична наночастинка за п. 13, в якій різниця між значенням  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу та  $pK_a$  гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 2,0.

15. Терапевтична наночастинка за п. 13, в якій різниця між значенням  $pK_a$  протонованого терапевтичного засобу та  $pK_a$  гідрофобної кислоти дорівнює щонайменше приблизно 4,0.

60 16. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-4, 6 або 11-15, яка містить гідрофобну кислоту, масова частка якої складає приблизно 0,05-20 %.

17. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-16, в якій суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$  в межах приблизно 2-7.
18. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-16, в якій суттєво гідрофобна кислота має  $\log P$  в межах приблизно 4-8.
- 5 19. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-18, в якій суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді приблизно 1,0-5,0.
20. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-18, в якій суттєво гідрофобна кислота має значення  $pK_a$  у воді приблизно 2,0-5,0.
- 10 21. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-20, в якій суттєво гідрофобна кислота та терапевтичний засіб утворюють гідрофобну іонну пару.
22. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-21, в якій гідрофобна кислота є жирною кислотою.
23. Терапевтична наночастинка за п. 22, в якій жирна кислота є насиченою жирною кислотою, вибраною з групи, що складається з капронової кислоти, енантової кислоти, каприлової кислоти,
- 15 пеларгонової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, тридецилової кислоти, міристинової кислоти, пентадецилової кислоти, пальмітинової кислоти, маргаринової кислоти, стеаринової кислоти, нонадеканої кислоти, арахінової кислоти, гейнекозаної кислоти, бегенової кислоти, трикозаної кислоти, лігноцеринової кислоти, пентакозаної кислоти, церотинової кислоти, гептакозаної кислоти, монтаної кислоти,
- 20 нонакозаної кислоти, мелісинової кислоти, гентриаконтаної кислоти, лацеринової кислоти, псиластеаринової кислоти, гедової кислоти, церопластової кислоти, гексатриаконтаної кислоти та їх комбінацій.
24. Терапевтична наночастинка за п. 22, в якій жирна кислота є омега-3 жирною кислотою, вибраною з групи, що складається з гексадекатриєнової кислоти, альфа-ліноленової кислоти,
- 25 стеаринової кислоти, ейкозатриєнової кислоти, ейкозатетраєнової кислоти, ейкозопентаєнової кислоти, гейнекозопентаєнової кислоти, докозопентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти, тетракозопентаєнової кислоти, тетракозагексаєнової кислоти та їх комбінацій.
25. Терапевтична наночастинка за п. 22, в якій жирна кислота є омега-6 жирною кислотою, вибраною з групи, що складається з лінолевої кислоти, гамма-ліноленової кислоти,
- 30 ейкозандієнової кислоти, дигомо-гамма-ліноленової кислоти, арахідонової кислоти, докозандієнової кислоти, адренової кислоти, докозопентаєнової кислоти, тетракозатетраєнової кислоти, тетракозопентаєнової кислоти та їх комбінацій.
26. Терапевтична наночастинка за п. 22, в якій жирна кислота є омега-9 жирною кислотою, вибраною з групи, що складається з олеїнової кислоти, ейкозенової кислоти, мідової кислоти,
- 35 ерукової кислоти, нервонової кислоти та їх комбінацій.
27. Терапевтична наночастинка за п. 26, в якій жирна кислота є олеїновою кислотою.
28. Терапевтична наночастинка за п. 27, в якій масове відношення 1-(4-([4-(диметиламіно) піперидин-1-іл]карбоніл)феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до
- 40 олеїнової кислоти складає приблизно 6:1.
29. Терапевтична наночастинка за п. 22, в якій жирна кислота є поліненасиченою жирною кислотою, вибраною з групи, що складається з руменікової кислоти,  $\alpha$ -календової кислоти,  $\beta$ -календової кислоти, якарової кислоти,  $\alpha$ -елеостеаринової кислоти,  $\beta$ -елеостеаринової кислоти, каталпікової кислоти, гранатової кислоти, румеленової кислоти,  $\alpha$ -паринарової кислоти,  $\beta$ -паринарової кислоти, босеопентаноєвої кислоти, поліноленової кислоти, подокарпової кислоти та їх комбінацій.
- 45 30. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-22, в якій гідрофобною кислотою є жовчна кислота.
31. Терапевтична наночастинка за п. 30, в якій жовчну кислоту вибрано з групи, що складається з хенодезоксихолевої кислоти, урсодезоксихолевої кислоти, дезоксихолевої кислоти, гісхолевої
- 50 кислоти, бета-мурихолевої кислоти, холевої кислоти, літохолевої кислоти, жовчної кислоти, кон'югованої з амінокислотою, та їх комбінацій.
32. Терапевтична наночастинка за п. 31, в якій жовчною кислотою є холева кислота.
33. Терапевтична наночастинка за п. 31, в якій жовчна кислота, кон'югована з амінокислотою, є жовчною кислотою, кон'югованою з гліцином, або жовчною кислотою, кон'югованою з таурином.
- 55 34. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-21, в якій гідрофобну кислоту вибрано з групи, що складається з діоктилсульфобурштинової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтойної кислоти, додецилсірчаної кислоти, нафтален-1,5-дисульфонової кислоти, нафтален-2-сульфонової кислоти, памової кислоти, ундеканової кислоти та їх комбінацій.
- 60 35. Терапевтична наночастинка за п. 34, в якій гідрофобна кислота є памовою кислотою.

36. Терапевтична наночастинка за п. 35, в якій масове відношення 1-(4-[[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл]феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовини до памової кислоти складає приблизно 1,8:1.
37. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-36, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 1-20 %.
38. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-36, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 2-20 %.
39. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-36, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 4-20 %.
40. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-36, яка містить терапевтичний засіб, масова частка якого складає приблизно 5-20 %.
41. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-36, в якій гідрофобна кислота має молекулярну масу приблизно 200-800 Да.
42. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка суттєво зберігає терапевтичний засіб протягом принаймні 1 хв. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
43. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка суттєво негайно вивільняє менш ніж приблизно 30 % терапевтичного засобу у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
44. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка вивільняє приблизно 10-45 % терапевтичного засобу протягом приблизно 1 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
45. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 4 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
46. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка вивільняє приблизно 0,01-15 % терапевтичного засобу протягом приблизно 10 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
47. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка вивільняє приблизно 0,01-25 % терапевтичного засобу протягом приблизно 20 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
48. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка вивільняє приблизно 1-40 % терапевтичного засобу протягом приблизно 40 год. у разі її розміщення у фосфатному буферному розчині з температурою 37 °С.
49. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-41, яка має суттєво такий сам профіль вивільнення, як і профіль вивільнення контрольної наночастинки, яка є суттєво такою самою, як і терапевтична наночастинка, за виключенням того, що вона не містить жирної кислоти або жовчної кислоти.
50. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-49, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, що складає приблизно 0,6-0,95.
51. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-49, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, що складає приблизно 0,6-0,8.
52. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-49, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, що складає приблизно 0,75-0,85.
53. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-49, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має фракцію полі(молочної)кислоти з середньочисловою молекулярною масою, що складає приблизно 0,7-0,9.
54. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-53, яка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-25 %.
55. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-53, яка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 10-20 %.
56. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-53, яка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 15-25 %.
57. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-53, яка містить полі(етилен)гліколь, масова частка якого складає приблизно 20-30 %.
58. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-57, в якій кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю має середньочислову молекулярну масу полі(молочної)кислоти, що

складає приблизно 15-20 кДа, та середньочислову молекулярну масу полі(етилен)гліколю, що складає приблизно 4-6 кДа.

59. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-58, яка містить кополімер полі(молочної)кислоти-полі(етилен)гліколю, функціоналізований специфічно спрямованим лігандом, масова частка кополімеру складає приблизно 0,2-30 %.

60. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-58, яка містить кополімер полі(молочної)кислоти-ко-полі(гліколевої)кислоти-полі(етилен)гліколю, функціоналізований специфічно спрямованим лігандом, масова частка кополімеру складає приблизно 0,2-30 %.

61. Терапевтична наночастинка за п. 59 або п. 60, в якій специфічно спрямований ліганд ковалентно зв'язано з полі(етилен)гліколем.

62. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-61, в якій гідрофобна кислота є поліелектролітом.

63. Терапевтична наночастинка за п. 62, в якій поліелектроліт вибрано з групи, що складається з полі(стиролсульфонової кислоти), поліполіакрилової кислоти та поліметакрилової кислоти.

64. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-63, в якій суттєво гідрофобна кислота є сумішшю двох або кількох суттєво гідрофобних кислот.

65. Терапевтична наночастинка за п. 64, яка містить суміш двох суттєво гідрофобних кислот.

66. Терапевтична наночастинка за п. 65, в якій дві суттєво гідрофобні кислоти є олеїною та хововою кислотою.

67. Терапевтична наночастинка за п. 64, яка містить суміш трьох суттєво гідрофобних кислот.

68. Терапевтична наночастинка за п. 64, яка містить суміш чотирьох суттєво гідрофобних кислот.

69. Терапевтична наночастинка за п. 64, яка містить суміш п'яти суттєво гідрофобних кислот.

70. Спосіб отримання терапевтичної наночастинки, який полягає у:

25 поєднанні першої органічної фази з першим водним розчином з отриманням другої фази; емульгуванні другої фази з отриманням емульсійної фази, в якій емульсійна фаза містить перший полімер, терапевтичний засіб та суттєво гідрофобну кислоту;

охолодженні емульсійної фази з отриманням охолодженої фази, та

30 фільтруванні охолодженої фази для відновлення терапевтичних наночастинок, в яких терапевтичний засіб є 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною, перша органічна фаза містить

терапевтичний засіб та памову кислоту з масовим відношенням терапевтичного засобу до памової кислоти, яке складає приблизно 11:1, та ПЛА-ПЕГ (у молярному відношенні 16:5) з

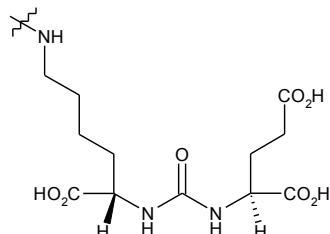
35 масовим відношенням терапевтичного засобу до ПЛА-ПЕГ, яке складає приблизно 1:3, у органічному розчиннику, який має бензиловий спирт та етилацетат з масовим відношенням бензинового спирту до етилацетату, яке складає приблизно 1,25, та перший водний розчин

містить поліоксіетилен(100)стеариловий етер, розчинений у бензиловому спирті, з масовим відношенням 0,005:1, та поєднанні першої органічної фази та першої водної фази у масовому

відношенні приблизно 1:5 з отриманням другої фази, та емульгуванні цієї отриманої другої фази, та охолодженні емульсійної фази 0,1 М лимонною кислотою у водному розчині з pH 4,5 з

40 концентруванням отриманого продукту.

71. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-69, в якій є додатково присутнім специфічно спрямований ліганд, та цим лігандом є ПЛА-ПЕГ-ГЛ, в якому ГЛ має наступну структуру:



72. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-69, яка додатково містить солубілізатор.

73. Терапевтична наночастинка за п. 72, в якій солубілізатором є Полісорбат 80.

74. Терапевтична наночастинка за п. 72, в якій солубілізатором є поліоксіетилен(100)стеариловий етер.

50 75. Терапевтична наночастинка за будь-яким з пп. 1-74, в якій терапевтичний засіб є 1-(4-{[4-(диметиламіно)піперидин-1-іл]карбоніл}феніл)-3-[4-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)феніл]сечовиною.

76. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтичну наночастинку за будь-яким з пп. 1-69 та фармацевтично прийнятний наповнювач.

77. Фармацевтична композиція за п. 76, яка містить множину терапевтичних наночастинок.

78. Фармацевтична композиція за п. 76 або п. 77, яка додатково містить сахарид.

5 79. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 76-78, яка додатково містить циклодекстрин.

80. Фармацевтична композиція за п. 78 або п. 79, в якій сахарид є дисахаридом, вибраним з групи, що складається з цукрози, трегалози та їх суміші.

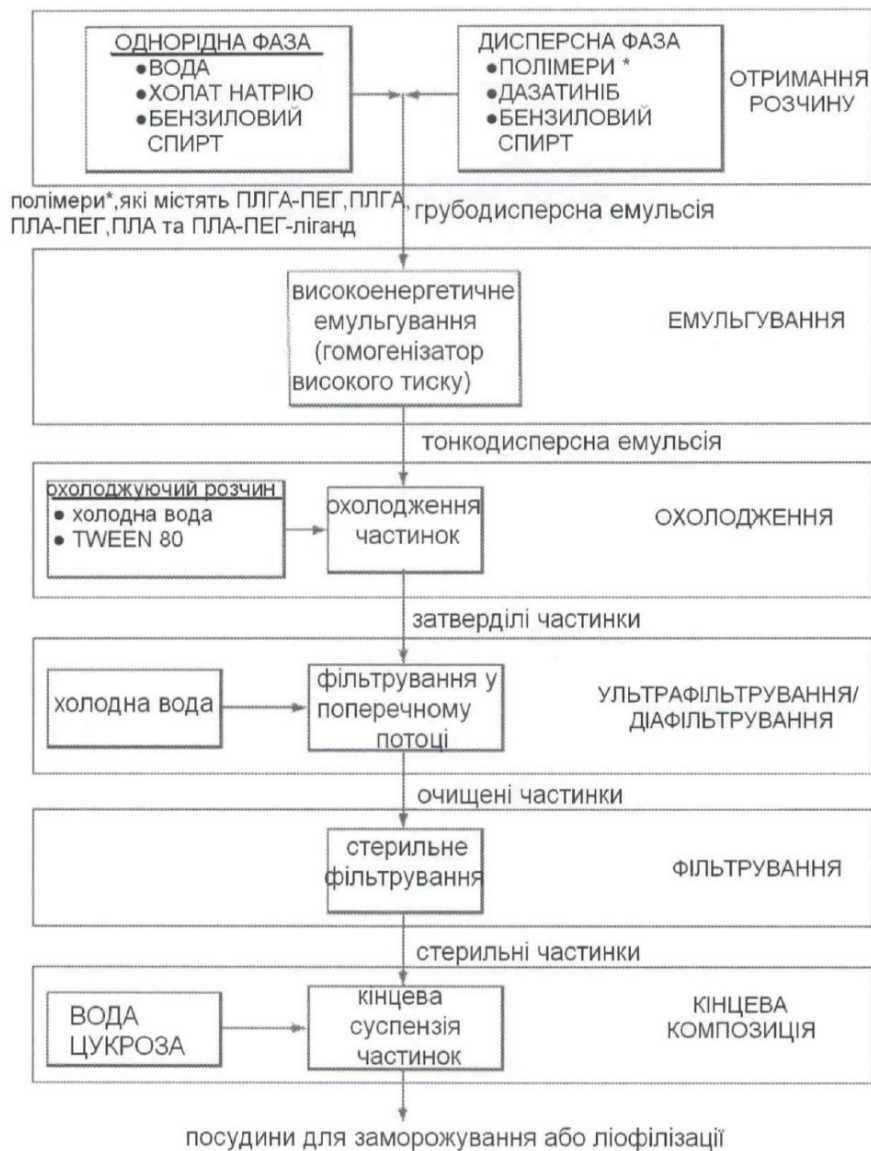
81. Спосіб лікування захворювання на рак у пацієнта, який того потребує, який полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективної кількості терапевтичних наночастинок за будь-яким з пп. 1-75 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 76-80.

82. Спосіб за п. 81, в якому захворювання на рак є хронічним мієлолейкозом.

83. Спосіб за п. 81, в якому захворювання на рак є шлунково-кишковою стромальною пухлиною.

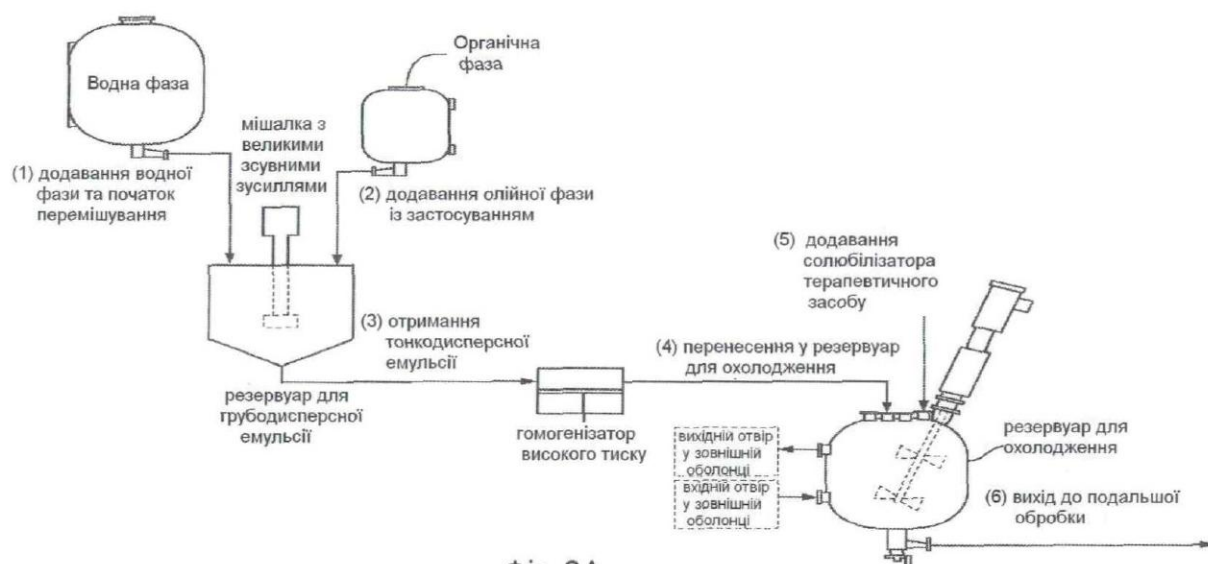
84. Спосіб за п. 81, в якому захворювання на рак вибрано з групи, що складається з хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гіперезинофільного синдрому, нирково-клітинного раку, гепатоцелюлярної карциноми, гострого лімфобластного лейкозу з філадельфійською хромосомою, недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, раку молочної залози, солідних пухлин, раку голови та шиї та мантийноклітинної лімфоми.

85. Спосіб за п. 84, в якому захворювання на рак є раком молочної залози.

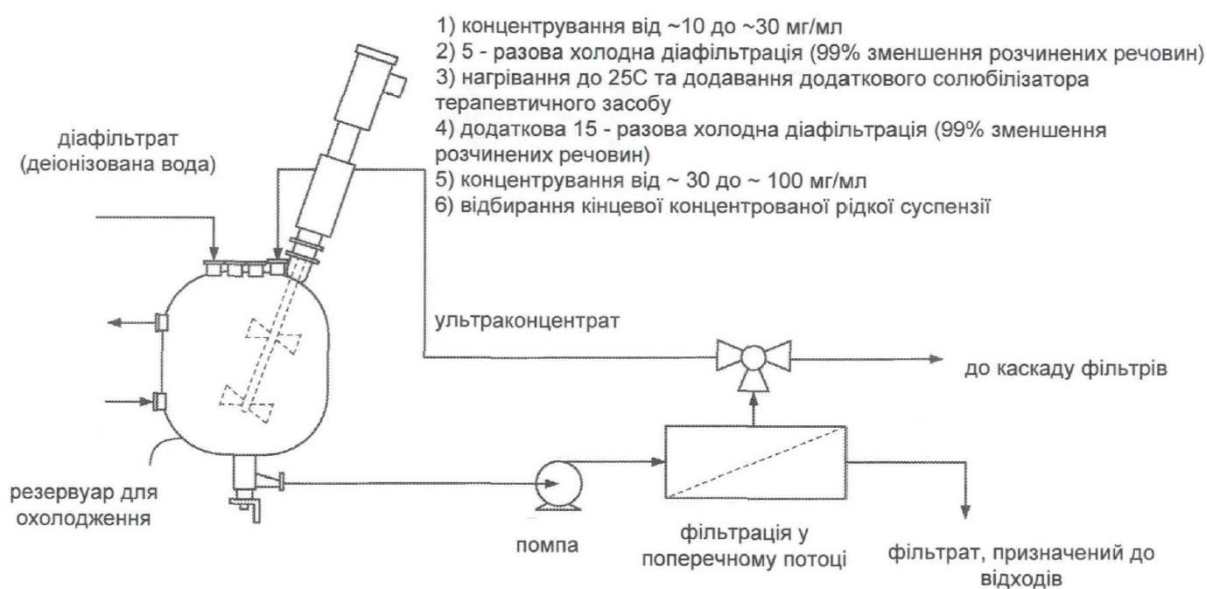


Фіг. 1



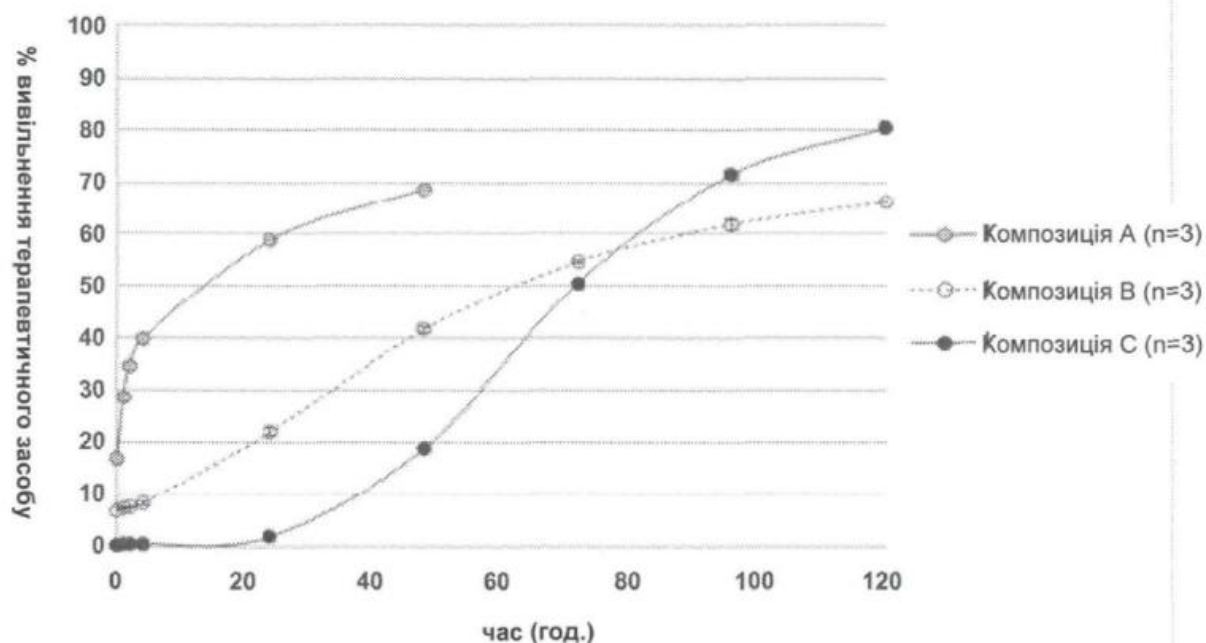


Фіг. 2А

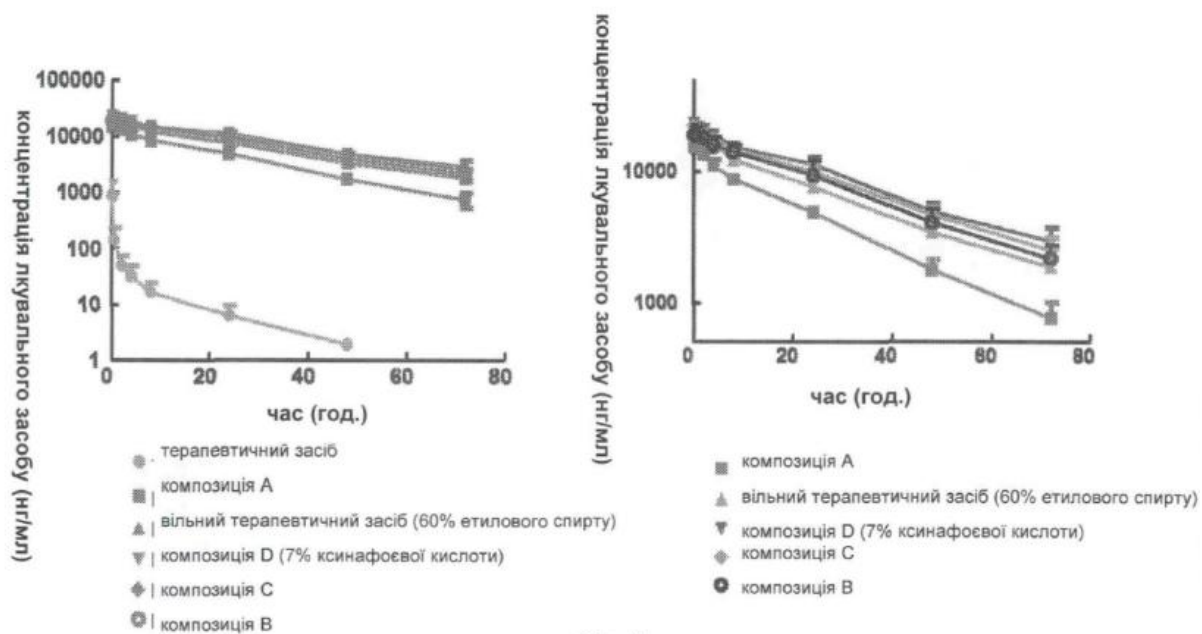


Фіг. 2В

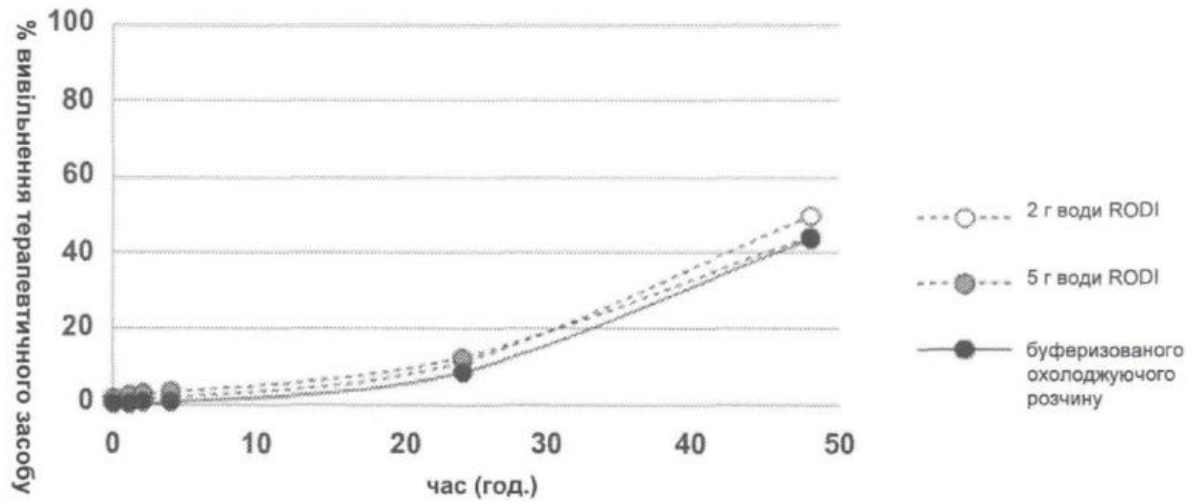
### вивільнення *in vitro* терапевтичного засобу з композицій А, В та С



Фіг. 3

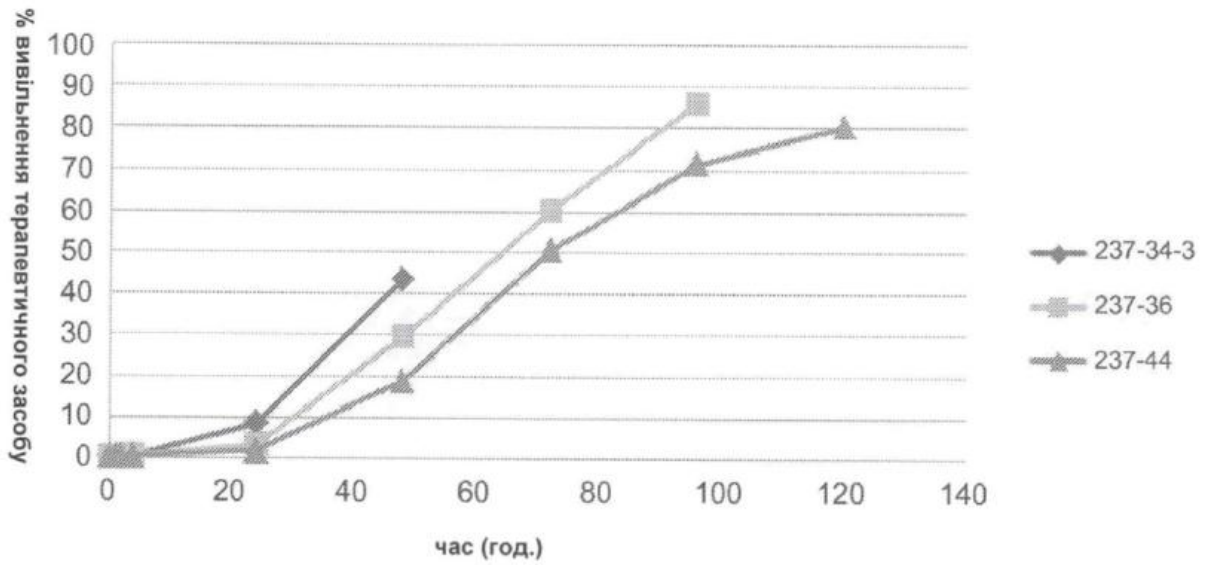


Фіг. 4

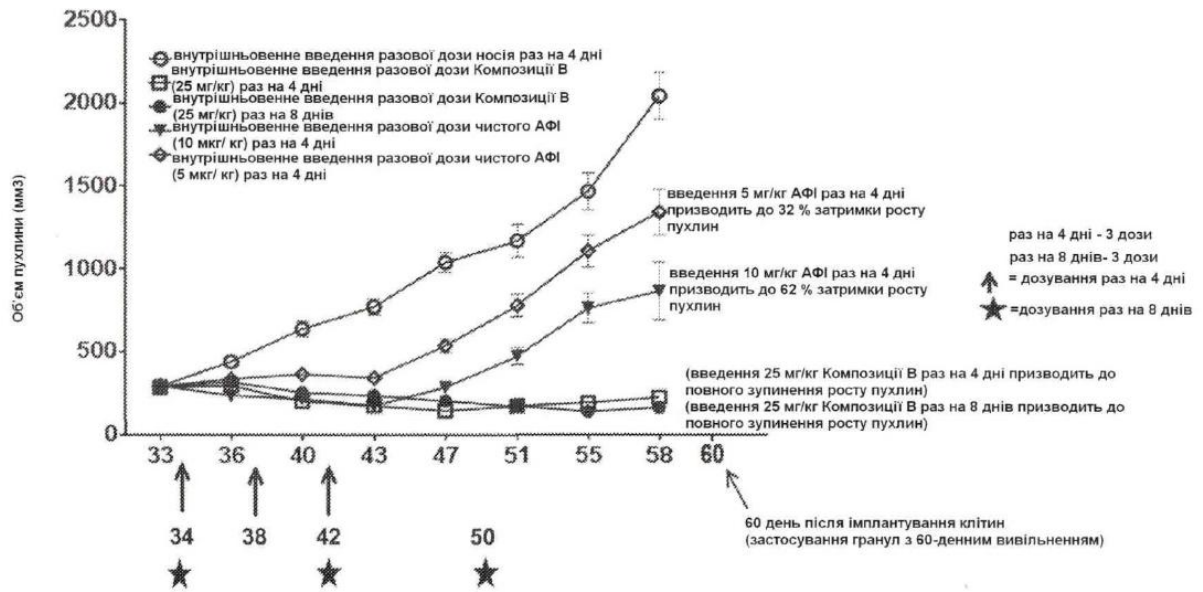


Фіг. 5

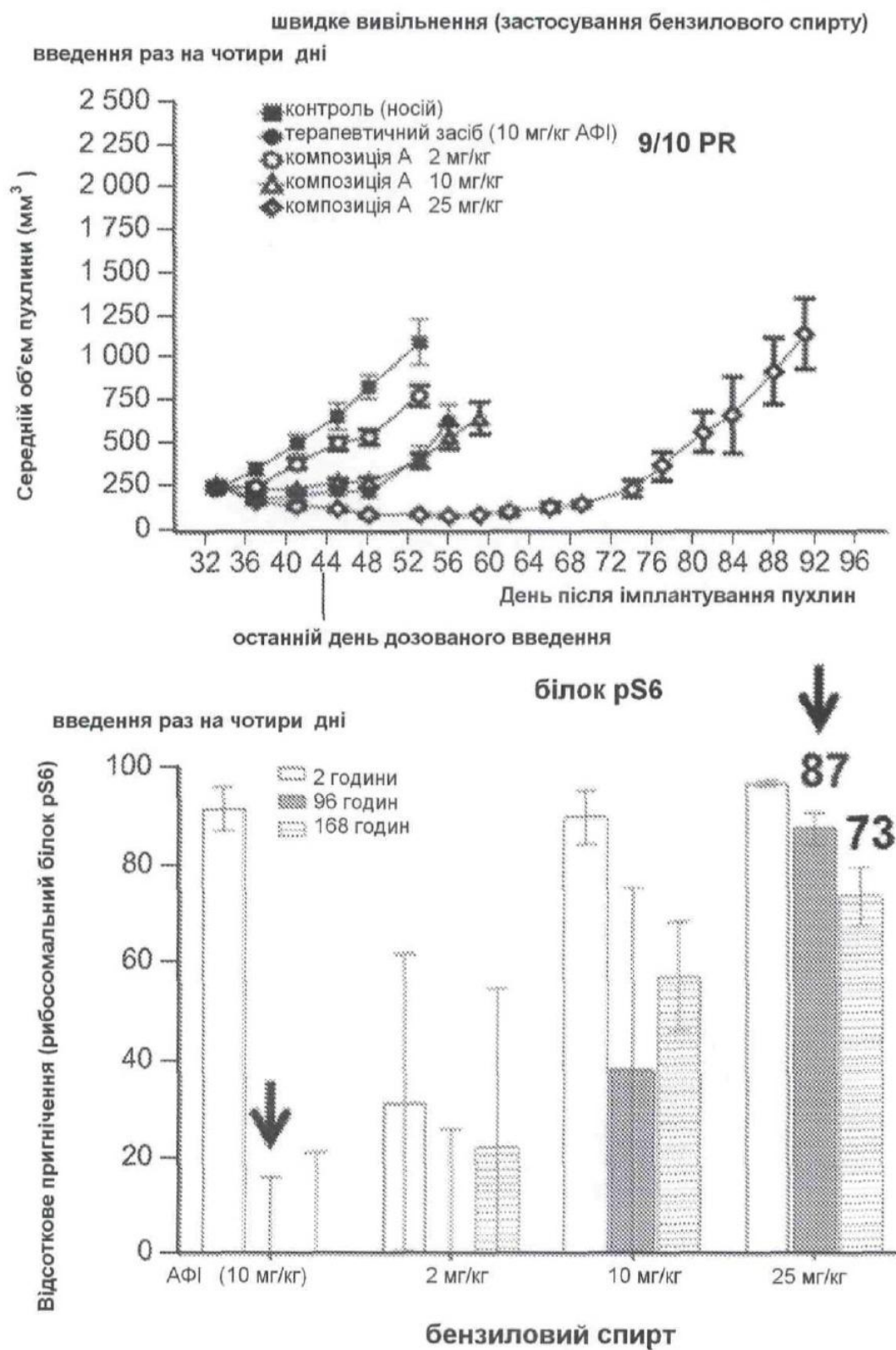
Результати вивільнення *in vitro* для зразків композиції С, охолоджених у лимоннокислому буфері з рН 4,5



Фіг. 6



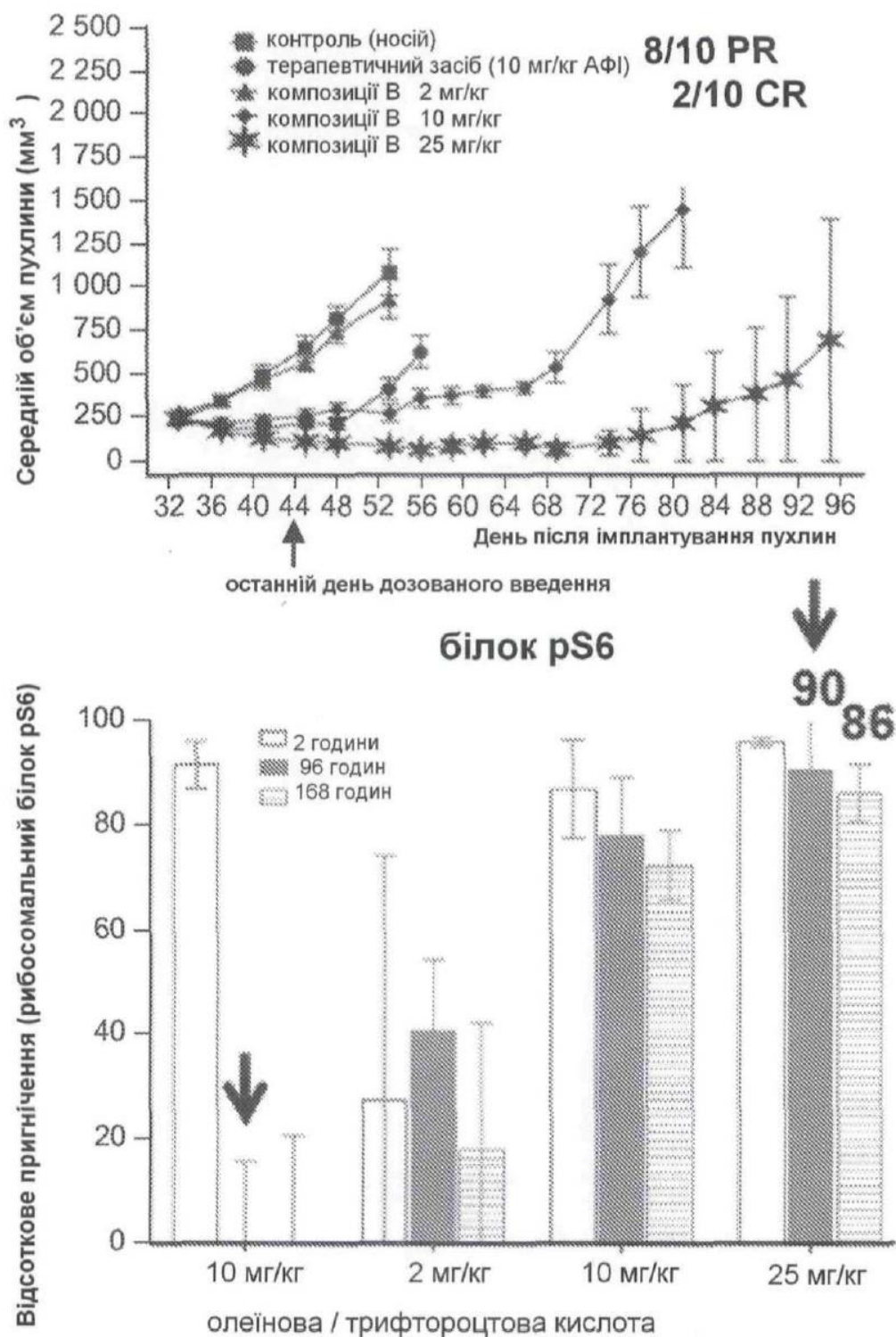
Фіг. 7



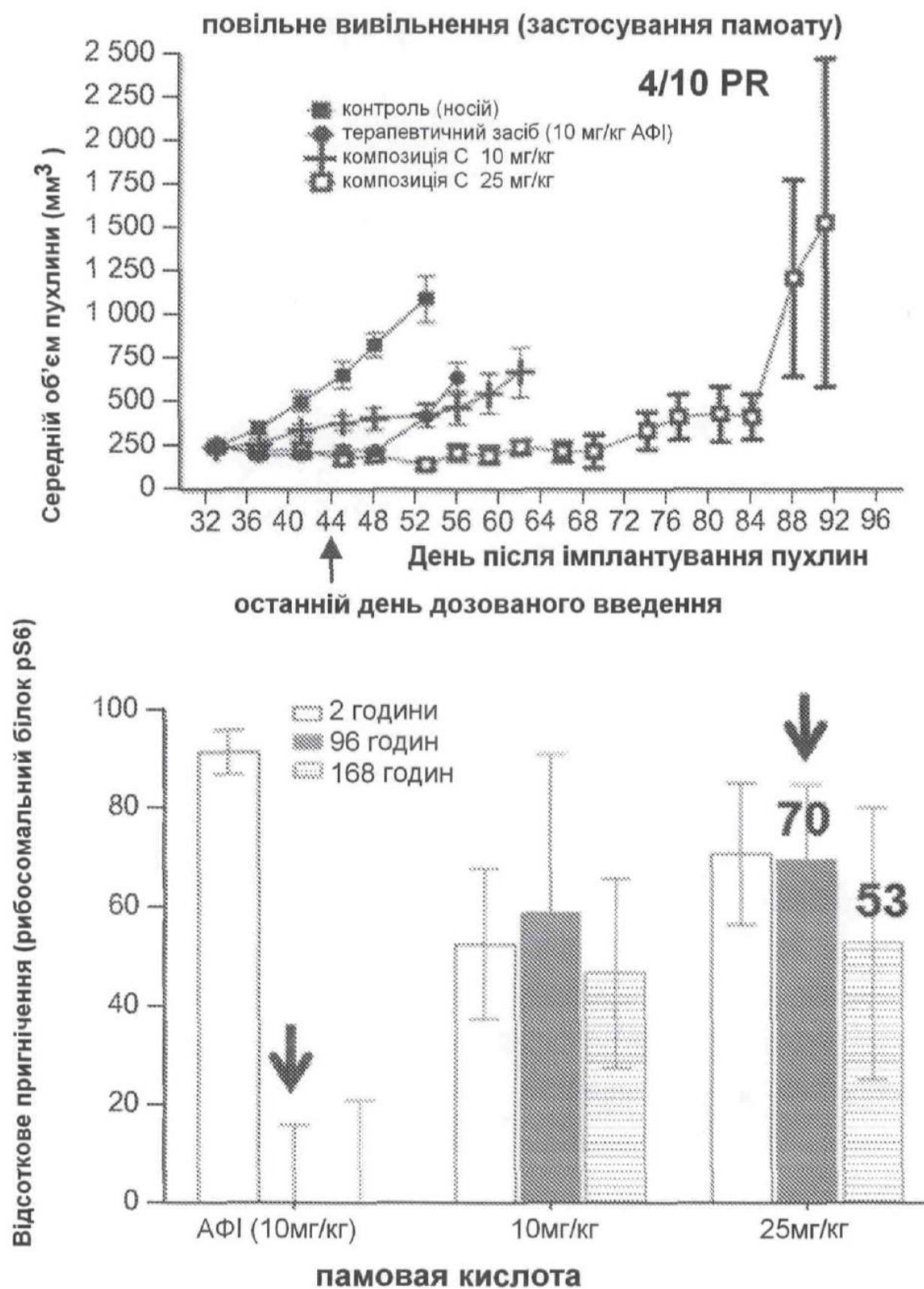
Фіг. 8А



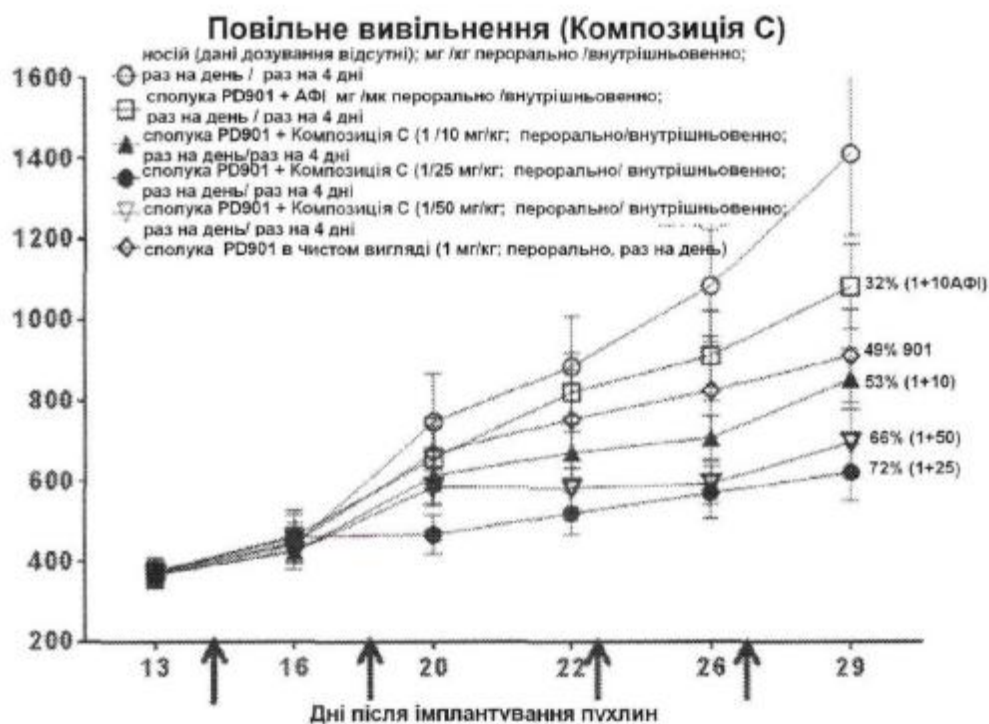
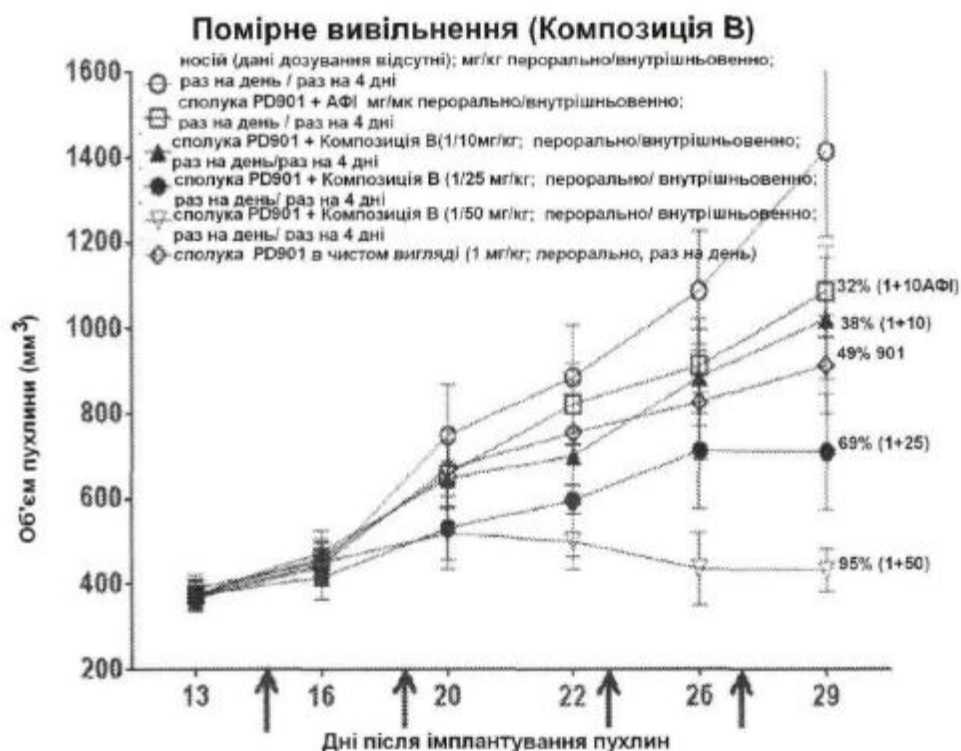
помірне вивільнення (застосування  
олеїнової / трифтороцтової кислоти)



Фіг. 8В



Фіг. 8С



Фіг. 9



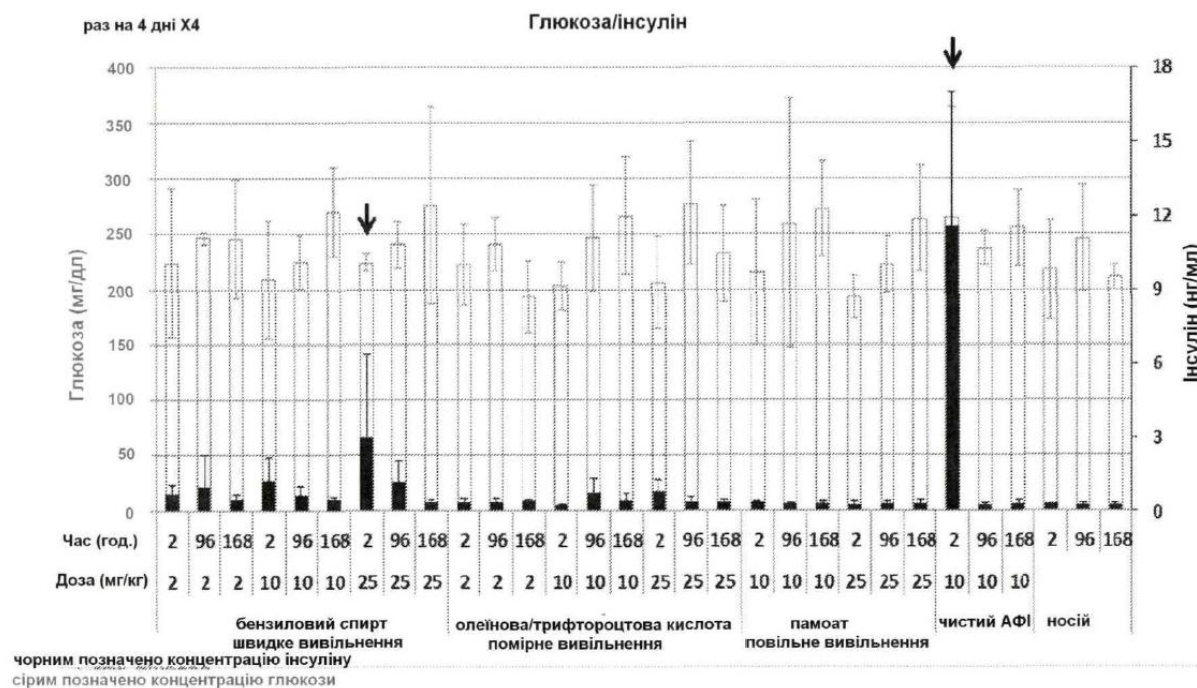


Fig. 10

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП “Український інститут інтелектуальної власності”, вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601