



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82539

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/397

A61K 47/44

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СТАБІЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПОХІДНЕ АЗЕТИДИНУ N-{1-[БІС(4-ХЛОРФЕНІЛ)МЕТИЛ]АЗЕТИДИН-3-ІЛ}-N-(3,5-ДИФТОРФЕНІЛ)МЕТИЛСУЛЬФОНАМІД

1

2

(21) а200601706

(22) 08.07.2004

(24) 25.04.2008

(86) РСТ/ЕР2004/008552, 08.07.2004

(31) 03291797.3

(32) 18.07.2003

(33) ЕР

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

(72) КОТЕ СОФІ, ПЕРАККІЯ МАРІЯ-ТЕРЕЗА, БО-  
БІНО ВАЛЕРІ

(73) АВЕНТИС ФАРМА С.А.

(56) WO 03/053431 A, 03.07.2003

(57) 1. Стабільна фармацевтична композиція, що включає похідне азетидину, що являє собою N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-(3,5-дифторфеніл)метилсульфонамід, у системі, яка містить:

(i) фосфоліпід або

(ii) комбінацію Мігліолу, Капріолу і Кремофору.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає до 200 мг похідного азетидину на 1 г.

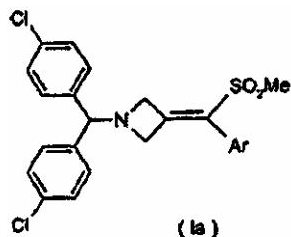
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка далі включає додаткову домішку, вибрану із стабілізаторів, консервантів, агентів для регулювання в'язкості або агентів, які можуть змінювати, наприклад, органолептичні властивості.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій активний інгредієнт, що є похідним азетидину, присутній у кількості від 0,01 до 70 % за масою по відношенню до загальної маси композиції.

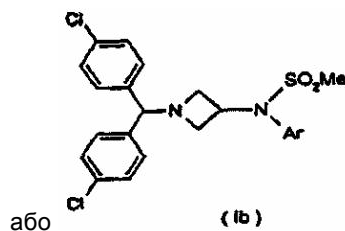
5. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-4, відповідно до якого одержують, якщо це прийнятно, суміш основних наповнювачів після нагрівання, якщо це необхідно, у випадку твердих або напівтвердих наповнювачів, і потім, якщо це необхідно, суміш з додатковими домішками, і потім додають похідне азетидину, яке визначене у п. 1, і здійснюють перемішування для одержання гомогенної суміші.

Даний винахід стосується стабільних композицій похідних азетидину.

Похідні азетидину, що застосовуються у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, можуть бути описані наведеними нижче загальними формулами (Ia) або (Ib):



(Ia)



або

(Ib)

в яких Ar являє собою ароматичну або гетероароматичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкілами, галогенами, групами NO<sub>2</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або OH.

Мається на увазі, що у наведеному вище визначенні похідних азетидину, ароматична група, зокрема, означає фенільну або нафтильну групу, гетероароматична група - піридиньну, фурильну, тієнільну, тіазолільну, імідазолільну або оксазолільну.

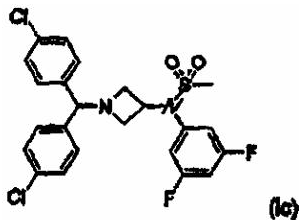
(13) C2

(11) 82539

(19) UA

льну групу, і галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Наведена нижче сполука (Ic) являє собою конкретний приклад азетидину загальної формули (Ia):



У заявках на [патент WO 00/15609, WO 01/64633, WO 00/64634 і WO 99/01451] були описані похідні азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) і їх застосування. Зокрема, ці похідні азетидину особливо корисні завдяки їх високій спорідненості до рецепторів канабіноїдів і, зокрема, до рецепторів типу CB 1.

На жаль, похідні азетидину являють собою речовини, які розчинні у воді лише у дуже невеликій мірі. Аж до даного часу передбачається введення похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), зокрема, пероральним шляхом, у формі таблеток, у вигляді композицій, що містять, серед іншого, целюлозу, лактозу та інші наповнювачі. Однак, подібні препаративні форми не завжди досить добре підходять для таких мало розчинних у воді продуктів через дуже низьку біодоступність.

Системи, придатні для солюбілізації і/або поліпшення біодоступності гідрофобних активних інгредієнтів, описані в численних документах. Однак було доведено, що перевірені до даного часу системи неефективні при отриманні таких фармацевтичних композицій, які містять описані вище похідні азетидину, є стабільними і біодоступними, і в яких розчинність похідних азетидину підвищена до ефективної концентрації.

Зокрема, у [J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000) і Pharmaceutical Technology Europe, p.20, September 2000] згадується композиція на основі тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга для погано розчинних у воді активних інгредієнтів. Однак випробування, виконані з композиціями на основі Мігліолу® (Miglyol®), призвели до незадовільних результатів з точки зору їх біодоступності.

Більш того, у [міжнародній заявці WO 95/24893] описані композиції, що містять олію, яка засвоюється, ліпофільну ПАР (поверхнево-активну речовину) і гідрофільну ПАР, які призначені для препаративних форм, що містять гідрофобні активні інгредієнти, і для поліпшення біодоступності цих інгредієнтів. У [міжнародній заявці на патент PCT/FR 02/04514] роз'яснено, що наведені вище похідні азетидину мають дуже слабку біодоступність у композиції даного типу. Зокрема, композиція, що містить такі похідні азетидину, у системі Мігліол® (Miglyol®)/Капріол® (Capryol®)/Кремофор® (Cremophor®) є незадовільними з точки зору фармакокінетики in vivo.

У даному дослідженні виявлено, і це складає об'єкт даного винаходу, що є можливість отримати хімічно і фізично стабільні фармацевтичні компо-

зиції, які містять похідні загальної формули (Ia) або (Ib), необов'язково у сполученні з іншим активним інгредієнтом, здатним посилити дію похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) у системі, що містить:

(i) фосфоліпід, солюбілізований у рідкому розчиннику, або

(ii) комбінацію Мігліолу, Капріолу і Кремофору.

Дійсно було виявлено, що композиції сполук (Ia) або (Ib), які містять фосфоліпіди, несподіваним чином дозволяють отримати дуже хороший in vivo фармакокінетичний профіль відносно AUC, C<sub>max</sub> і зміни C<sub>max</sub>. Аналогічним чином, і всупереч тому, що стверджувалося раніше в [PCT/FR 02/04514], спостерігалось, що композиції сполук (Ia) або (Ib) з мікроемульсіями, отриманими шляхом комбінування Мігліол, Капріол і Кремофор дозволяють отримати дуже хороший in vivo фармакокінетичний профіль у відношенні AUC і C<sub>max</sub> для однієї з трьох досліджених собак. Блювота, що спостерігалась, могла б бути однією з причин не вдалих результатів для двох інших собак.

Переважаюча композиція містить сполуку (Ic).

Фармацевтична композиція переважно містить до 200мг похідного азетидину на грам.

Далі, фармацевтична композиція може містити додаткову домішку, вибрану із стабілізаторів, консервантів, агентів для регулювання в'язкості або агентів, які можуть змінювати, наприклад, органолептичні властивості.

Для певних видів лікування, як, наприклад, для лікування ожиріння, може бути вигідно вводити похідні азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) одночасно із сибутраміном, який викликає синергічний ефект відносно зменшення споживання їжі.

Сибутрамін і результати його застосування описані у наведених нижче посиланнях: [WO 90/061110; D.H. RYAN et al., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON et al., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et al., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY et al., Obes. Res., 7(2), 189(1999)].

Більше того, для лікування інших захворювань, таких як шизофренія, або при лікуванні неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона, може бути вигідно вводити похідні азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) одночасно з одним або декількома агентами, які активують допамінергічну нейротрансмісію у мозку. Ці комбінації роблять можливими посилення результатів допамінергічної монотерапії (леводопу, допамінергічні агоністи та інгібітори ферментів), а також дає можливість зменшити побічні ефекти, зокрема, дискінезію.

Серед допамінергічних агоністів можуть бути, зокрема, згадані наступні продукти: бромокриптин (bromocriptin) (Novartis), каберголін (cabergoline) (Pharmacia Corp.), адроголід (adrogolide) (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), дуодона (Duodopa®) (Neopharma), L-допа (L-dopa), допадоз (dopadose) (Neopharma), CHF 1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ропрінірол (ropinirole) (GlaxoSmithKline Beecham), праміпексол (pramipexole) (Boehringer Ingelheim), ротиготин

(rotigotine) (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), сферамін (spheramine) (Titan Pharmaceuticals), TV 1203 (Teva pharmaceutical), уридин (undine) (Polifarma).

Мається на увазі, що композиції, які містять додатковий активний інгредієнт, що відрізняється від похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) і здатний посилювати його дію, можуть містити продукти, вказані у розташованих вище параграфах, і що згадані композиції входять у межі даного винаходу.

Активний інгредієнт, що є похідним азетидину, переважно присутній у кількості від 0,01 до 70% за масою від загальної маси композиції.

Відповідно до другого аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання композиції, що містить азетидин за першим аспектом винаходу, в якому отримують, якщо це прийнятно, суміш основних наповнювачів, після нагрівання, якщо воно необхідне у випадку твердих або напівтвердих наповнювачів, і потім, якщо це необхідно, отримують суміш із додатковими домішками, і після цього додають похідні азетидину (Ia) або (Ib) і, коли це передбачено, активний інгредієнт, здатний посилити вплив похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), які визначені у п.1 формули винаходу, і здійснюють перемішування для отримання гомогенної суміші.

Відповідно до додаткового аспекту, винахід відноситься до набору, який включає визначену вище композицію, а також композицію, що містить активний інгредієнт, який здатний посилювати дію похідних азетидину (Ia) або (Ib).

Активний інгредієнт набору, який здатний посилювати дію похідних азетидину, переважно являє собою сибутрамін.

Відповідно до останнього аспекту, винахід відноситься до набору, який включає композицію за першим аспектом і композицію, що містить агент, який активує допамінергічну нейротрансмісію у мозку.

У початкових доклінічних дослідженнях, виконаних на щурах, пероральне введення водної суспензії лікарської сполуки формули (I) у 0,5% метилцелюлозі/0,2% tween 80 (з дозуванням 10мг/кг) призводило до дуже низької біодоступності (3%). Перший підхід до складання композиції полягав у застосуванні розчину 25мг/мл (Ic) у Мігліол 812N, який був вибраний через більш високу розчинність лікарської сполуки у оліях (35,9мг/мл в Мігліол 812). До того ж, даний наповнювач (тригліцерид із середньою довжиною ланцюга) відомий з точки зору його хорошої засвоюваності та регулятивної прийнятності. Цю композицію використовували для подальших доклінічних досліджень, які призводили до збільшення біодоступності лікарської сполуки формули (Ic) у щурів (13 і 37% для доз 1мг/кг і 10мг/кг відповідно). Однак при першому дослідженні на людях спостерігався помітний вплив режиму прийому їжі та мінливість від пацієнта до пацієнта: в умовах голодування максимальна переносима доза коливалася близько 100мг при індивідуальній мінливості 50%, тоді як у випадку прийому їжі максимальна переносима доза була в 10 разів менше, причому мінливість від пацієнта до пацієнта знизилася до 30%.

На основі цих результатів були висунуті наступні вимоги для розробки нових композицій:

1. Розробити композицію зі зниженою концентрацією лікарського засобу (10мг/г замість 25мг/г).

2. Збільшити біодоступність.

3. Знизити мінливість від пацієнта до пацієнта.

4. Зменшити вплив прийому їжі (відмінності в умовах голодування/прийому їжі).

Можливість розробки нестандартних композицій виникла завдяки застосуванню наповнювачів, здатних збільшити розчинність активного початку.

Таким чином, для подальшої розробки композиції з метою поліпшення стадій солюбілізації/абсорбції лікарського засобу були досліджені інші ліпідні наповнювачі. Зусилля були сконцентровані на «композиціях на основі ліпідів», які здатні утворювати гомогенні та мілкодисперсні емульсії, мікроемульсії або міцелярні розчини *in situ*, завдяки поверхнево-активним властивостям наповнювачів. Насправді, Мігліол демонструє емульгуючі властивості, але при зіткненні з водним середовищем він утворює гетерогенну і грубу емульсію (великі краплі олії, видимі в мікроскоп), що могло б пояснити результати *in vivo*.

«Композиції на основі ліпідів» включають різні речовини від чистих олій до сумішей, які містять істотні кількості поверхнево-активних речовин і додаткові розчинники (більш високої полярності). Насамперед була визначена розчинність сполуки (Ic) у різноманітних ліпідах та інших фармацевтичних додаткових розчинниках.

Для композицій сполуки (Ic) були визначені і вибрані три категорії наповнювачів:

- Амфифільні наповнювачі для введення у вигляді розчину (Phosal 50PG, Labrasol), здатні до мимовільного емульгування при зіткненні з фізіологічним середовищем (розмір крапель 1-10мкм).

- Амфифільні наповнювачі для введення у вигляді напівтвердих матриць (Gelucire 44/14, вітамін E TPGS) для солюбілізації лікарського засобу шляхом утворення міцел (розмір крапель <20нм).

- Суміш ліпідних наповнювачів (Мігліол 812N), змішана з ПАР (Кремофор RH40 або EL) і додатковим розчинником (Капріол 90): ця суміш здатна до мимовільного утворення мікроемульсій *in situ* з рідкими середовищами шлунка і кишечнику (розмір краплин <20нм).

Всі хімічні склади вибраних наповнювачів, а також їх фізико-хімічні властивості та інші основні характеристики наведені далі.

Всі ідентифіковані дослідні зразки композицій у даній роботі оцінювали з точки зору поведінки *in vitro* у фізіологічних умовах після розбавлення і інкубування з імітованими рідкими середовищами шлунка і кишечнику. Досліджувалися наступні параметри: мікроскопічний/макроскопічний зовнішній вигляд отриманої дисперсної системи часток; визначення частки солюбілізованого лікарського засобу до і після інкубування композиції (у присутності або за відсутності кишкових ферментів); оцінка колоїдної стабільності дисперсної системи після інкубування.

Отримані результати дозволили провести перший відбір з метою виявлення дослідних зразків композицій, які представляють потенційний інтерес для досліджень *in vivo*.

Фіг.1: Водний розчин сполуки (Ic): вплив розміру фільтра на виділені фракції сполуки (Ic).

Фіг.2: Ліпідні композиції сполуки (Ic): вплив середовища на концентрацію сполуки (Ic) після 2 год. перемішування при 37°C і фільтрації (2мкм).

Фіг.3: ФК (фармакокінетичний) профіль сполуки (Ic), у мікроемulsійній композиції у трьох різних собак породи Beagle.

Фіг.4: ФК профіль сполуки (Ic), у композиції на основі Phosal 50PG, у трьох різних собак породи Beagle.

Фіг.5: ФК профіль сполуки (Ic), у композиції на основі Labrafil/Labrasol у трьох різних собак породи Beagle.

Фіг.6: ФК профіль сполуки (Ic), у композиції на основі Мігліол 812N, у трьох різних собак породи Beagle.

Композиції дослідних зразків

Вступ: Опис наповнювачів

(i) Вітамін E TPGS (Eastman Chemicals): Вітамін E TPGS (d- $\alpha$ -токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат) являє собою водорозчинне похідне природного вітаміну E не тваринного походження.

(ii) Phosal 50PG (Aventis Nattermann): Phosal 50PG являє собою концентрат фосфатидилхоліну, із вмістом PC і пропіленгліколю не менше 50%.

Склад: Фосфатидилхолін приблизно 56,8%

Пропіленгліколь: приблизно 38%

Моно/дигліцериди соняшника: приблизно 3%

Жирні кислоти соєвих бобів: приблизно 2%

Аскорбіл пальмітат: приблизно 0,2%; етанол: до 100%

Продукт синтезують виходячи з соєвого лецитину, його очищенням отримують фосфоліпон і потім солюбілізують у системі рідкого носія.

Крім цього, Nattermann Phospholipid GmbH продає інші фосфоліпіди, які солюбілізовані в різних формах. Наприклад, Phosalo 53MCT, який являє собою форму, що складається з фосфатидилхоліну, солюбілізованого в системі носія, яка містить тригліцериди каприлової/капрової кислоти, спирт, гліцерилстеарат, олеїнову кислоту і аскорбілпальмітат. Вміст фосфатидилхоліну складає близько 56 $\pm$ 3% за масою.

(iii) Labrasol (Gattefosse)

Labrasol® (каприлокапроїл Макрогол-8 гліцериди) являє собою насичений полігліколевмісний гліцерид, що складається з моно-, ди- і тригліцеридів, а також з похідних поліетиленгліколю (PEG), які містять один або два залишки жирних кислот.

Дана амфіфільна олія, отримана з рослинних і нафтохімічних джерел, розчинна у воді.

(iv) Labrafil (Gattefosse)

Labrafil® M1944CS (Гліцерид олеїнової кислоти макрогол-6) являє собою амфіфільне масло, яке диспергується у воді (HLB 4), отримане з добірних рослинних олій високої чистоти. Даний наповнювач дозволяє збільшити ліпофільний характер дослідного зразка композиції з метою поліпшення

солюбілізації активного інгредієнта у рідких середовищах шлунка і кишечника за рахунок утворення мілкодисперсної системи. Крім цього, даний продукт, який здатний змішуватися з холестерином і фосфоліпідами, міг би пройти крізь мембрани за допомогою неактивного механізму (пасивної дифузії).

(v) Gelucire (Gattefosse)

Gelucire® 44/14 (Лауроїл Макрогол-32 Гліцериди) являє собою насичений полігліколізований гліцерид, що складається з моно-, ди- і тригліцеридів, а також з похідних поліетиленгліколю (PEG), які містять один або два залишки жирних кислот.

Gelucire® 44/14 отримують реакцією гідрованої олії пальмових кісточок з PEG 1500.

(vi) Мігліол 812 описаний як нелетка олія, виділена з твердої, висушеної фракції ендосперму *Soco nucifera* L. шляхом гідролізу, фракціонування отриманих жирних кислот і повторної етерифікації. Продукт складається з суміші тригліцеридів жирних кислот тільки з короткими і середніми ланцюгами, не менше 95% яких є похідними таких насичених кислот, як октанова (каприлова) і деканова (капрова).

Продукт являє собою маслянисту рідину від безбарвної до злегка жовтуватої, практично без запаху і смаку.

(vii) Кремофор RH40 являє собою поліоксил 40 гідровану рицинову олію. Цей продукт отримують реакцією оксиду етилену з гідрованою рициновою олією. Він являє собою білу напівтверду пасту, яка перетворюється на рідину при 30°C. Продукт має дуже слабкий характерний запах і легкий смак у водному розчині.

(viii) Кремофор EL являє собою поліоксил 35 рицинову олію (поліоксидетиленгліцеринтририцинолеат, гліцерин-поліетиленгліколь трицинолеат).

Даний продукт отриманий реакцією етиленоксиду з рициновою олією (якості фармакопеї Німеччини). Кремофор EL являє собою блідо-жовту, маслянисту рідину (в'язкість при 25°C: 700-850сПуаз), яка стає прозорою при T>26°C. Вона має незначний, але характерний запах і може бути повністю перетворена на рідину нагріванням до 26°C.

(ix) Капріол 90 являє собою монокаприлат пропіленгліколю. Цей продукт, який отримують з рослинних і нафтохімічних джерел, нерозчинний у воді. Рідина.

Дані розчинності

Перша стадія здійснюється для визначення розчинності сполуки (Ic) у різноманітних ліпідах та інших фармацевтичних додаткових розчинниках, включаючи рослинні олії, ліпідні компоненти, поверхнево-активні речовини, гідрофільні компоненти та фосфоліпіди. Протокол вимірювання розчинності наведений у доповненні.

## Дані по розчинності

Торгове найменування	Хімічний опис	Розчинність (мг/мл)
РОСЛИННІ ОЛІЇ		
Соева олія		31,8
Арахісова олія		7,2
ЛІПІДНІ КОМПОНЕНТИ		
Imwitor 988	Гліцерил монодикаприлат	41,2
Imwitor 742	Гліцерил моно- дикаприлат/капрат	31,2
Migrol 812	Тригліцерид каприлової/капрової кислот	35,9
Labrafil M 1944 CS	Олеїл макрогол-6-гліцериди	30,3
ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ РЕЧОВИНИ		
Tween 80	Поліетіленоксиду моноолеат	50,6
Кремофор RH40	Поліетіленоксид гідрована рицинова олія	80,6
<div>✗</div>		

Таблиця 2

## Додаткові дані по розчинності

Торгове найменування	Хімічний опис	Розчинність(мг/г)
РОСЛИННІ ОЛІЇ		
Кокосова олія		18,6
Рицинова олія		16,1
Сафлорова олія		14,8
Кунжутна олія		10,9
Оливкова олія		10,9
ЛІПІДНІ КОМПОНЕНТИ		
Crossential 094	Олеїнова кислота	19,6
Crossential LN 75	Ліноленова кислота	45,4
Edenor C8 98-100	Каприлова кислота	75,5
Muvacet 9-45	Перегнані ацетильовані моногліцериди	54,8
Neobee M 20	PG дикаприлат/дикапрат	47,7
Lauroglycol	PG монолаурат	28,5
Каприол 90	Поліетиленгліколь монокаприлат	56,6
ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ РЕЧОВИНИ		
Myrj 45	РОЕ стеарат	86,9
Brij 96	РОЕ олеїловий ефір	85,7
Labrasol	Каприлокапроїл макрогол-8 гліцериди	111,8
ГІДРОФІЛЬНІ КОМПОНЕНТИ		
PEG 1500	Поліетиленгліколь 1500	<10
Gelucire 44/14	Лауроїл макрогол-32 гліцериди	90,1
Gelucire 50/13	Стеароїл макрогол-32 гліцериди	78,5
ФОСФОЛІПІДИ		
Phospholipon 90	Фосфатидилхолін 93%	40
Phosal 40 MD	Фосфатидилхолін 38±1,5% у гліцерилстеараті, соєвій олії та етиловому ефірі лінолевої кислоти	12,5
Phosal 75 SA	Фосфатидилхолін 75±3% у спирті, сафлоровій олії, гліцерилстеараті, кокосовій олії та аскорбіл пальмітаті	<10
Phosal 50 PG	Фосфатидилхолін ≥50% у пропіленгліколі	11,7

Phosal 53 MCT (нестабільний наповнювач, не рекомендується, див. наступну стор.)	Фосфатидилхолін 56±3% у тригліцеридах каприлової/капрової кислот, спирті, гліцерилстеараті, олійній кислоті та аскорбілпальмітаті	25,8
--	---	------

Після визначення розчинності наша мета полягала у виборі декількох наповнювачів, з урахуванням розчинності активного інгредієнта, їх сумісності та здатності збільшувати біодоступність лікарської речовини (шляхом поліпшення розчинності або абсорбції).

Що стосується третього критерію, потім наповнювачі вибирали на основі:

1. Їх амфифільного характеру (HLB>10) (Labrasol, Gelucire 44/14, Phosal 50PG, вітамін E TPGS), здатного солюбілізувати ліпофільний активний інгредієнт і здатного бути диспергованими або розчиненими в рідких середовищах шлунка і кишечника.

2. Їх здатності утворювати мікроемульсії у складі суміші in situ після розбавлення рідкими

середовищами шлунка і кишечника, завдяки хорошему поєднанню олії, гідрофільної ПАР (HLB>10) і додаткової ліпофільної ПАР (HLB<10) (Migліол 812/Кремофор KH40/Каприол 90).

Що стосується Phosal 53MCT, основна проблема, пов'язана з фізичною стабільністю наповнювача, призвела до вибору як альтернативи Phosal 50PG. Насправді, розділення фаз, що спостерігається у наповнювача, відносилось не тільки до партій, що зберігалися в Aventis, але також і до партій, які зберігалися в Nattemann. Phosal 50PG демонстрував дуже хорошу фізичну стабільність. Основні характеристики вибраних наповнювачів наведені в таблиці нижче.

Таблиця 3

## Основні характеристики вибраних наповнювачів

Торгове найменування (Постачальник)	Хімічний опис	Характеристики	Розчинність (мг/г)
Наповнювачі, здатні утворювати тонкодисперсну емульсію або міцелярний розчин при контакті з рідкими фізіологічними середовищами.			
Labrasol® (Gattefosse)	Каприлокапроїл макрогол-8 гліцерида	Рідина/HLB 13 DMF/Європейська монографія	111,8
Labrafil M 1944	Олеїл макрогол-6	Рідина/HLB 4	30,3
CS (Gattefosse)	гліцерида	DMF/Європейська монографія	
Phosal® 50 PG (Nattemann)	Фосфатидилхолін ≥50% у пропіленгліколі	В'язка рідина/амфифільні властивості GRAS статус	11,7
Gelucire® 44/14 (Gattefosse)	Лауроїл макрогол-32 гліцерида	Воскоподібна тверда речовина/Т плавлення 44°C/HLB 14 GRAS статус/європейська монографія	90,1
Вітамін E TPGS (Eastman)	Вітамін E d-α-токоферил-поліетиленгліколь 1000 сукцинат	Воскоподібна тверда речовина/Т плавлення 38°C/HLB 13 GRAS статус/USP монографія	100
Суміш наповнювачів, здатна до мимовільної мікроемульсифікації при контакті з рідкими фізіологічними середовищами			
Migліол 812 (Condea)	Тригліцерида каприлової/капрової кислот	Масляна фаза/жирні кислоти: C8 і C10 GRAS статус/європейська монографія	37,4
Каприол® (Gattefosse)	Поліетиленгліколь монокаприлат	Додаткова ПАР/рідина/HLB 6 Статус харчової домішки	56,6
Кремофор RH 40 (BASF)	Поліоксил 40 гідрована рицинова олія	ПАР/напівтверда/рідина при 30°C HLB 14-16 FDA неактивні інгредієнти/USP монографія	80,6

Опис дослідних зразків

Масляні розчини і напівтверді матриці (подвійні і потрійні суміші)

Таблиця 1

## Опис вибраних дослідних зразків

Дослідний зразок 1		
Компонент	Хімічний опис	Кількість
Сполука (Ic)		100 мг
Gelucire 44/14	Лауроїл макрогол гліцериди	10 г
Дослідний зразок 2		
Компонент	Хімічний опис	Кількість
Сполука (Ic)		100 мг
Labrasol	Каприл капроїл макрогол гліцериди	6 г
Labrafil 1944 CS	Олеїл макрогол гліцериди	4 г
Дослідний зразок 3		
Компонент	Хімічний опис	Кількість
Сполука (Ic)		100 мг
Phosal 50 PG	Суміш фосфоліпідів і пропіленгліколю	10 г
Дослідний зразок 4		
Компонент	Хімічний опис	Кількість
Сполука (Ic)		100 мг
Вітамін Е TPGS	d-альфа токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат	10 г

Для дослідного зразка, що містить Labrasol, максимальна кількість Labrasol, яку потрібно включати в дослідний зразок, становить 60% (за масою), оскільки при більшій кількості посилюється небезпека несумісності з желатином оболонки капсули. Композиції з більш високим вмістом Labrasol могли б застосовуватися у сполученні з капсулами, виготовленими не з желатину. Для доповнення масового складу даної композиції було вирішено застосовувати Labrafil 1944 CS, що являє собою ліпофільний компонент (HLB 4) у кількості 40% (за масою).

Системи, які мимовільно утворюють мікроемulsії: суміші олія/ПАР/додаткова ПАР (псевдопотрійна суміш)

Будь-яка композиція, що містить амфіфільну пару ПАР/додаткова ПАР призводить до формування декількох міцелярних станів. Наша мета полягала у розробці дослідних зразків композицій, здатних мимовільно утворювати мікроемulsії з рідкими фізіологічними середовищами. Мікроемulsії можна визначити, як прозорі ізотропні, термодинамічно стабільні рідини. Як наслідок мікроемulsії можна необмежено розбавляти. Прозорість є наслідком їх мікроструктури, яка складається з мікрокрапель, розміром <100нм.

Головні властивості мікроемulsій, що представляють фармацевтичний інтерес, це: значна здатність до солюбілізації лікарських засобів; здатність витримувати розбавлення при зберіганні молекул у вигляді міцелярного розчину *in situ*; а також здатність до диспергування до розміру краплі, який допускає більш легку абсорбцію.

## Вибір наповнювачів

На основі літературних даних і результатів по розчинності, отриманих з описаними наповнювачами для мікроемulsійних композицій, з метою розробки одного дослідного зразка мікроемulsії були вибрані наступні компоненти:

- Масляна фаза: Мігліол 812
- ПАР: Кремофор RH 40
- Додаткова ПАР: Каприол 90

- Водна фаза: рідкі фізіологічні середовища  
Псевдопотрійна діаграма

Вигляд цієї діаграми дозволяє визначити співвідношення наповнювачів, яке здатне забезпечити область існування мікроемulsії. Оскільки мікроемulsії є четвертинними системами, їх графічне представлення вимагає тривимірного відображення. Однак, для спрощення представлення, застосована псевдопотрійна діаграма.

Вважають, що мікроемulsія є псевдопотрійною сумішшю наступних компонентів:

1. Водної фази

2. Масляної фази (Мігліол 812N)

3. ПАР/додаткової ПАР (Кремофор RH 40/Каприол 90) Протокол експерименту:

По-перше, визначають співвідношення ПАР/Додаткова ПАР: випробовують 4 різних співвідношення (1:1; 2:1; 3:1 і 4:1).

Для кожного із співвідношень будують псевдопотрійну діаграму з наступними настановними параметрами:

- Процентний вміст масляної фази (20%, 40%, 60% і 80%)

- Процентний вміст пари ПАР/додаткова ПАР (100% мінус процент масляної фази)

Потім по краплях додають водну фазу. Таким чином, процентний вміст кожного «компонента» змінюється після кожного додавання води.

Зміна зовнішнього вигляду суміші від каламутного до напівпрозорого і навпаки, показує межі області мікроемulsій. Крім цього вимірювання розміру краплин до і після необмеженого розбавлення (Coulter Nanosizer N4+) дозволяє підтвердити утворення мікроемulsії.

Псевдопотрійну діаграму отримують у відсутності активного інгредієнта, потім отримують знову в присутності активного інгредієнта.

## Результати:

- Область мікроемulsій спостерігається при співвідношенні ПАР/додаткова ПАР 3:1 і 4:1 (див. діаграми). У цій області розмір краплин складає близько 25нм.

Область мікроемulsій отримана для низького початкового процентного вмісту масляної фази (20%) при будь-якому співвідношенні ПАР/додаткова ПАР (3:1 і 4:1) і високому вмісту води (від 55% до 86%).

Початкові склади систем, що мимовільно перетворюються на мікроемulsії, наступні:

	Співвідношення 3:1	Співвідношення 4:1
Мігліол 812	20%	20%
Капріол 90	20%	16%
Кремофор RH 40	60%	64%

- Область мікроемulsій залишається однією і тією самою за присутності активного інгредієнта і за його відсутності (концентрація: 10мг/г). Розмір краплин однаковий, близько 25нм.

Початкові склади систем, що мимовільно перетворюються на мікроемulsії і містять (Ic), наступні:

	Співвідношення 3:1	Співвідношення 4:1
Сполука (Ic)	1%	1%
Мігліол 812	20%	20%
Капріол 90	20%	16%
Кремофор RH 40	59%	63%

Утворення мікроемulsій було підтверджено визначенням ізотропних характеристик.

Розмір частинок

Для підтвердження утворення мікроемulsії, перевіряють її термодинамічну стабільність після зберігання у жорстких умовах і після значного розбавлення у воді або фізіологічних рідинах.

Випробовують наступні зразки:

- Співвідношення ПАР/Додаткова ПАР 3:1 86% води, 3% масляної фази, 8% Кремофор RH40 і 3% Капріол 90

- Співвідношення ПАР/Додаткова ПАР 4:1 86% води, 3% масляної фази, 9% Кремофор RH40 і 2% Капріол 90

Стабільність мікроемulsії підтверджують вимірюванням розміру краплин до і після зберігання в жорстких умовах, а також після розбавлення. Аналіз (квазі-пружне розсіювання світла) проводять за допомогою пристрою Coulter Nanosizer N4+.

Зберігання в жорстких умовах

Зразки поміщують у жорсткі умови: 2 тижні при 50°C, температурні цикли від -15°C до +50°C протягом 24 годин.

Після зберігання протягом 2 тижнів при 50°C отримані наступні результати за розмірами краплин (виражені в нм), наведені спільно з коефіцієнтом полідисперсності:

	T=0	Через 1 тиждень	Через 2 тижні
Співвідношення 3:1	24 (0,255)	23 (0,255)	25 (0,244)
Співвідношення 4:1	22 (0,278)	22(0,219)	23 (0,233)

Після проведення температурних циклів отримані наступні результати за розмірами краплин (виражені в нм), наведені спільно з коефіцієнтом полідисперсності:

	До	Після
Співвідношення 3:1	24 (0,255)	23 (0,227)
Співвідношення 4:1	22 (0,276)	23 (0,254)

При застосованих впливах не спостерігається змін у розмірі краплин: структура мікроемulsії не чутлива до високої температури або до теплового удару.

Кінцева композиція з Кремофор EL

Для отримання суміші Мігліол 812 (рідина), Кремофор RH40 (напівтверда речовина при кімнатній температурі, точка тверднення 28°C) і Капріол 90 (рідина) необхідно нагріти суміш до температури 60°C, щоб отримати гомогенний розчин. Крім цього, нагрівання суміші могло б вплинути сильним чином на хімічну стабільність сполуки (Ic).

З урахуванням цих двох причин, була зроблена пропозиція замінити Кремофор RH40 на Кремофор EL (з того самого сімейства хімічних сполук).

Кремофор EL, тобто поліоксил 35 рицинова олія, являє собою рідку ПАР: для отримання суміші не потрібне нагрівання.

Щоб оцінити застосовність Кремофор EL у порівнянні з Кремофор RH40 отримують псевдопотрійну діаграму для співвідношення ПАР/додаткова ПАР 3:1 і проводять випробування на здатність до необмеженого розбавлення.

Експериментальна робота з вибраними дослідними зразками

Отримання дослідних зразків Отримання розчинів сполуки (Ic) (10мг/г)

- Мігліол 812N (Condea, партія 508)

- PEG 400 - партія 5056

- Phosal 50PG (Aventis Nattermann, партія 228188)

- Labrafil 1944CS (Gattefosse, партія 15195)

- Labrasol (Gattefosse, партія 22478)

- Gelucire 44/14 (Gattefosse, партія 14236)

- Мікроемulsії (Кремофор RH40 або EL, Капріол 90, Мігліол 812N)

Зважену лікарську сполуку (50мг) диспергують у наповнювачі (до 5г) і потім залишають при механічному перемішуванні аж до розчинення. Розчинення лікарського засобу в Phosal 50PG є найбільш відповідальною стадією (5год.) через невелику різницю між концентрацією розчину, яку необхідно отримати (10мг/г) і максимальною розчинністю сполуки (Ic) в Phosal 50PG (11,5мг/г).

Отримання напівтвердих матриць сполуки (Ic) (10мг/г)

- Сполука (Ic)

- Вітамін E TPGS (Eastman Chemicals, партія 90001000)

Зважену лікарську сполуку (50мг) диспергують у розплавленому наповнювачі (5г) і потім залишають при механічному перемішуванні при 50-60°C аж до розчинення. Після цього масу виливають у форму супозиторію і залишають охолоджуватися протягом ночі. Для дослідження

стабільності, розплавлену масу виливають у тверду желатинову капсулу (розмір 1) і зберігають ніч при охолодженні. Потім желатинову оболонку видаляють.

Поведінка *in vitro* з імітацією рідких середовищ шлунка і кишечника

Склад імітації рідкого середовища

Для даного експерименту вибирають наступні імітації середовища:

- Шлункове середовище USP, pH 1,2
- Кишкове середовище при голодуванні, pH 6,8 [посилання: Dressman et al., PharmRes., 1998]
- Кишкове середовище при прийомі їжі, pH 5 [посилання: Dressman et al., PharmRes., 1998]

Таблиця 2

Склад імітацій шлунково-кишкового середовища

Шлункове середовище (G)		
Хлорид калію	2г	
Хлорводнева кислота 1N	100мл	
Демінералізована вода	до 1000мл	
Кишкове середовище при прийомі їжі (IFed)		на 500мл
Гідрофосфат калію	0,029M	1,97г
Гідроксид натрію	до pH 6,8	до pH 6,8
Таурохолат натрію	5mM	1,34г
Лецитин	1,5mM	0,58г
Хлорид калію	0,22M	8,2г
З панкреатином або без нього	10г або 0	5г або 0
Демінералізована вода	до 1л	до 500мл
Кишкове середовище при голодуванні (IFast)		на 500мл
Оцтова кислота		
Гідроксид натрію	до pH 5	до pH 5
Таурохолат натрію	15mM	4,03г
Лецитин	4mM	1,55г
Хлорид калію	0,19M	7,08г
З панкреатином або без нього	10г або 0	5г або 0
Демінералізована вода	до 1л	до 500мл

Умови експерименту і результати

Всі композиції сполуки (Ic) (400мг) розбавляють у співвідношенні 1:50 у шлунковому середовищі, кишковому середовищі при голодуванні і кишковому середовищі при прийомі їжі (20мл), потім інкубують протягом 2 годин при 37°C при механічному перемішуванні (300об/хв.). Концент-

рацію лікарського засобу до і після фільтрації (0,2 або 2мкм) визначають ВЕРХ.

Визначення колоїдної стабільності і властивостей мимовільного емульгування.

Мета даного дослідження полягає в оцінці колоїдної стабільності і здатності до мимовільного емульгування емульсії/мікроемульсії/міцелярного розчину композиції сполуки (Ic) після інкубування в шлунково-кишкових середовищах. Відповідно, зразок фільтрують крізь фільтр 2 мкм (здатний затримувати краплі олії >2мкм, а також кристали лікарського засобу >2мкм), потім визначають концентрацію за допомогою ВЕРХ. Розмір фільтра (2мкм) вибирають внаслідок експериментів з фільтрами з різними розмірами пор (0,45, 2 і 5мкм), які випробовують на водних розчинах лікарського засобу. Насправді, як показано на Фіг.1, при будь-якому розмірі пор фільтра (0,45, 2 і 5мкм) спостерігається висока міра затримки лікарської речовини, що передбачає наявність великих кристалів >5мкм. Розмір пор фільтра (у дослідженому діапазоні) не впливає на утриману фільтром фракцію, тоді як склад середовища впливає радикальним чином. У результаті, виділена фільтром частка речовини складає приблизно 1% у випадку шлункового середовища, 2% у випадку кишкового середовища при голодуванні і 4,5-5,5% у випадку кишкового середовища при прийомі їжі.

Дані, наведені у розташованій нижче таблиці, і подальших кресленнях, показують, що всі перевірені композиції показують кращі властивості у порівнянні зі зразком порівняння (Мігліол 812N і PEG400), підтверджуючи здатність вибраних наповнювачів до мимовільного емульгування в присутності рідких середовищ шлунка і кишечника. Мікроемульсії (3:1 і 4:1), міцелярний розчин, отриманий з вітаміном E TPGS і емульсія, отримана з Phosal 50PG, виявляються найбільш гомогенними і стабільними системами в будь-якому середовищі. Нанокристали стабільні в кишковому середовищі, тоді як у шлунковому середовищі має місце «флокуляція», яка призводить до того, що вся лікарська речовина утримується фільтром. Емульсії, отримані на основі Labrafil/Labrasol і Gelucire 44/14, після фільтрації показували концентрацію лікарського засобу в межах 20-60% (Labrafil/Labrasol) і 40-90% (Gelucire 44/14). Для всіх нових композицій, за винятком Labrafil/Labrasol, не спостерігається вплив режиму прийому їжі (pH, концентрація лецитину і жовчних солей).

Таблиця 3

Вміст сполуки (Ic), що залишилася після фільтрації крізь фільтр 2мкм, у випадку попередньої інкубації з рідкими середовищами шлунка і кишечника (див. також Фіг.1)

Наповнювачі/середовище	Ліки	PEG400	Gelucire 44/14	Labrafil/Labrasol	Miglyol	Phosal 50PG	Мікроемульсія Кremoфop/Капpіол 3/1	Мікроемульсія Кremoфop/Капpіол 4/1
Теоретична концентрація	200мкг/мл							
Шлункове середовище	1,9	58,3	182,2	84,1	0	188,0	188,3	189,3
Кишкове середовище при прийомі їжі pH5	8,8	20,5	90	123,6	2,3	177,0	187,1	194,2
Кишкове середовище при голодуванні pH 6,8	4,2	14,5	118,4	39,1	0,6	175,7	198,8	195,6

In vitro поведінка композицій з рідкими середовищами шлунка і кишечника, висновки

Як загальний висновок відносно властивостей мимовільного емульгування і колоїдної стабільності отриманих композицій лікарського засобу, всі перевірені композиції виявляють поліпшення властивостей по відношенню до зразків порівняння (Miglyol 812N і PEG 400), підтверджуючи здатність вибраних наповнювачів до мимовільного емульгування в присутності рідких середовищ шлунка і кишечника. Мікроемульсії (3:1 і 4:1), а також емульсії, отримані з Phosal 50PG, і мицелярні розчини, отримані з вітаміном E TPGS, є найбільш гомогенними і стабільними системами в будь-якому середовищі. Для всіх нових композицій не спостерігається впливу умов голодування/прийому їжі на колоїдну стабільність, за винятком композицій на основі Labrafil/Labrasol, для якої відфільтрована частина лікарського засобу знижується з 60% до 20% у кишковому середовищі при голодуванні.

Відносно людей передбачається, що для вибору найбільш придатного денного дозування, потрібно брати до уваги вагу пацієнта, загальний стан здоров'я, вік і всі фактори, які можуть вплинути на ефективність лікування. Переважно, композиції виготовляють таким чином, щоб одинична лікарська форма містила від 0,1 до 50мг активного інгредієнта.

Серед похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) особливо переважними є наступні продукти:

- 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-[(3,5-дифторфеніл)(метилсульфоніл)метил]азетидин;
- N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-пірид-3-илметилсульфонамід;
- N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-(3,5-дифторфеніл)метилсульфонамід.

Мається на увазі, що композиції за даним винаходом, які містять вказані сполуки, є особливо переважними.

З іншого боку, у випадку введення другого активного інгредієнта, композиція може містити від 0,2 до 50мг, у випадку, якщо супутнім інгредієнтом є сибутрамін. Однак ця кількість, необов'язково, може бути нижчою і може змінюватися від 0,2 до 10мг.

У випадку, якщо супутнім інгредієнтом є L-допа, композиція може містити від 100 до 300мг

цього другого активного компонента, переважно, 250мг.

Стабілізуючими агентами можуть бути, наприклад, антиоксиданти, вибрані, зокрема, з  $\alpha$ -токоферолу, аскорбіл пальмітату, ВНТ (бутилгідрокситолуолу), ВНА (бутилгідроксіанізолу), пропілгалату або, наприклад, яблучної кислоти;

Консерванти можуть бути вибрані, як приклад, з метабісульфіту натрію, пропіленгліколю, етанолу або гліцерину;

Серед агентів, здатних регулювати в'язкість, можуть бути згадані, наприклад, лецитини, фосфоліпіди, пропіленгліколь альгінат, альгінат натрію або гліцерин;

Агентами, здатними змінити органолептичні властивості композиції, як приклад, є яблучна кислота, фумарова кислота, гліцерин, ванілін або ментол.

У випадку застосування подібних домішок, їх вміст може складати від 0,001% до 5% за масою від загальної маси композиції.

Відповідно до даного винаходу, фармацевтична композиція може бути отримана, якщо це прийнятно, змішуванням основних наповнювачів (після нагрівання, якщо це необхідно у випадку твердих або напівтвердих наповнювачів), і потім, якщо це необхідно, змішуванням з додатковими домішками, з подальшим додаванням похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) і, якщо це передбачено, активного інгредієнта, здатного посилити вплив похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), причому для отримання гомогенної суміші здійснюється перемішування.

Застосування цього способу більш детально описане нижче в прикладах.

Композиції за даним винаходом можуть мати рідкий, твердий або мазеподібний стан.

Зокрема, вони зручні для відтворення у формі твердих желатинових капсул або м'яких желатинових капсул або ж у формі перорального розчину.

Композиції за даним винаходом особливо відповідні завдяки їх хорошій стабільності, як фізичній, так і хімічній, а також поліпшенню біодоступності, яке досягається при пероральному введенні похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib).

Відповідно до іншого варіанту за даним винаходом, визначені вище переважні композиції, що містять, принаймні, один активний інгредієнт загальної формули (Ia) або (Ib), можуть вводитися

до, одночасно з або після введення активного інгредієнта, здатного посилити вплив похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib).

Мається на увазі, що в галузі дії даного винаходу попадає набір, що включає, з одного боку, композицію за даним винаходом, як визначено вище, і з іншого боку, композицію, яка містить активний інгредієнт, здатний посилити дію похід-

ного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib). Також мається на увазі, що набори можуть містити композицію, здатну посилити дії похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), композиції, які містять сибутрамін, або композиції, які містять агент, що активує допамінергічну нейротрансмісію в мозку.

Концентрація після інкубування в шлунково-кишкових середовищах (розмір фільтра: 0,45-2-5)

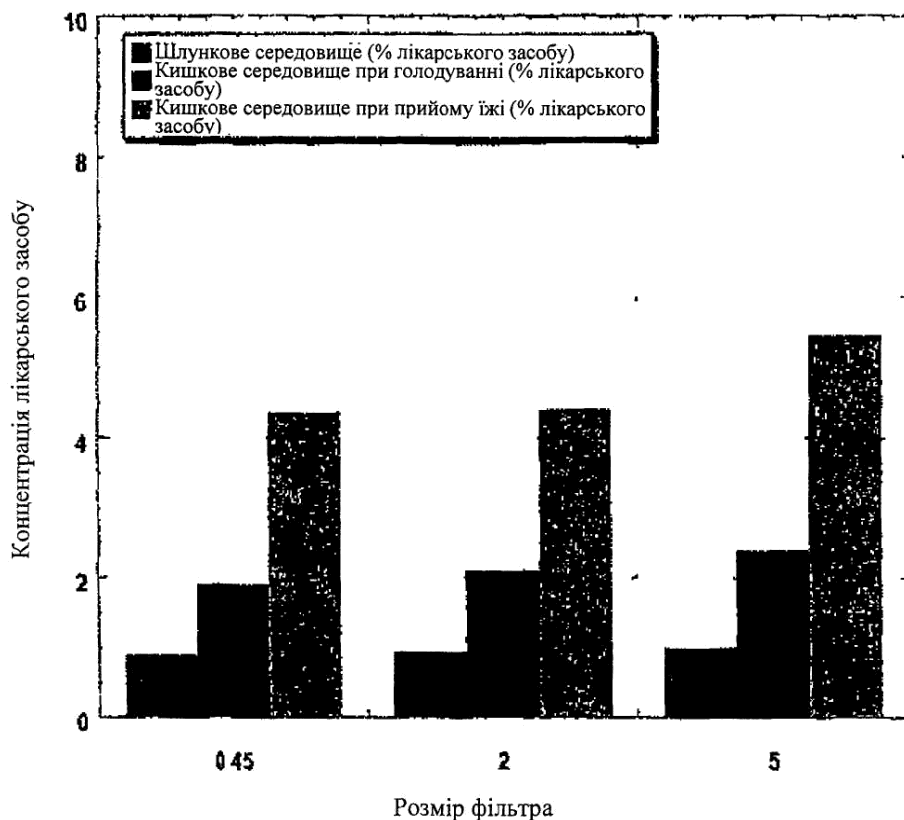
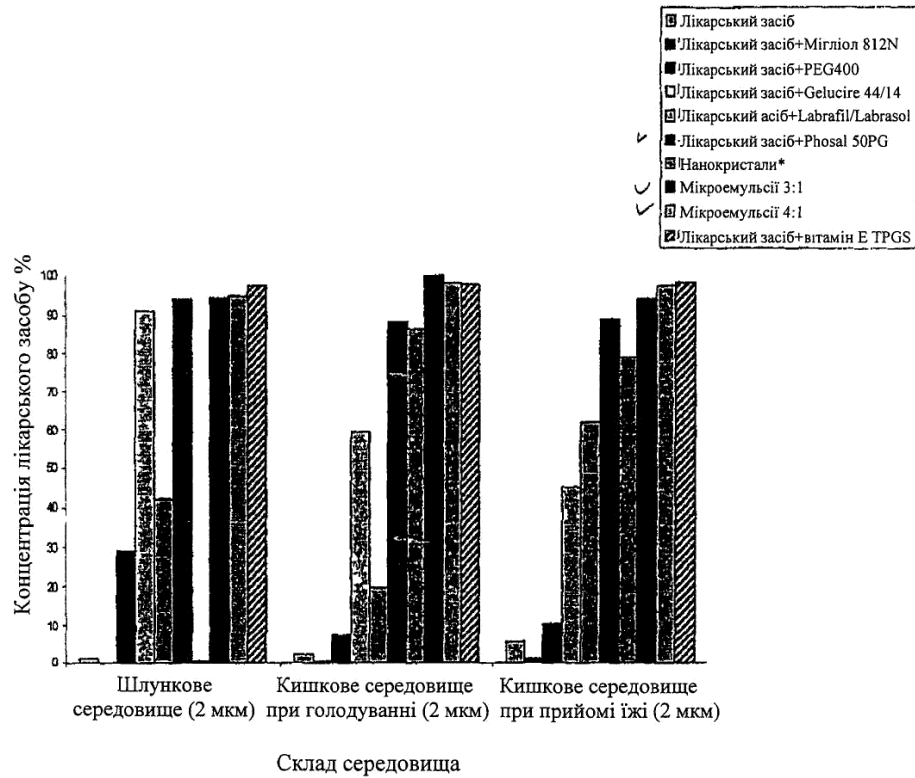
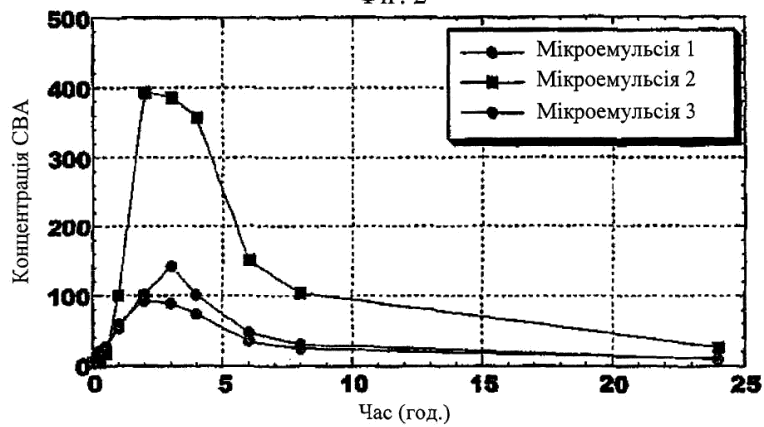


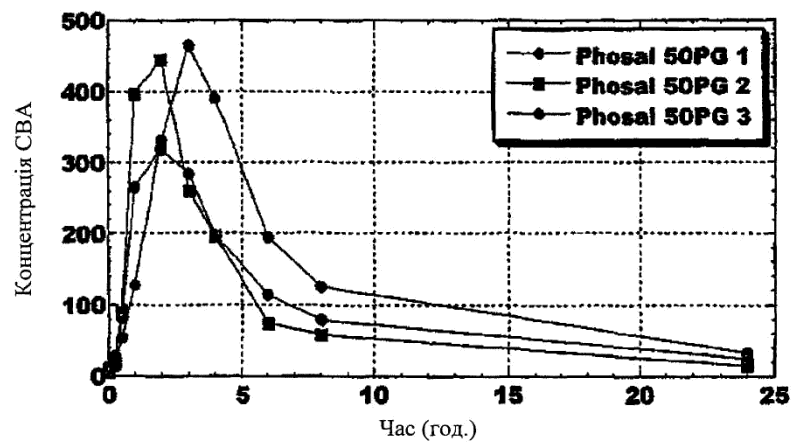
Fig. 1



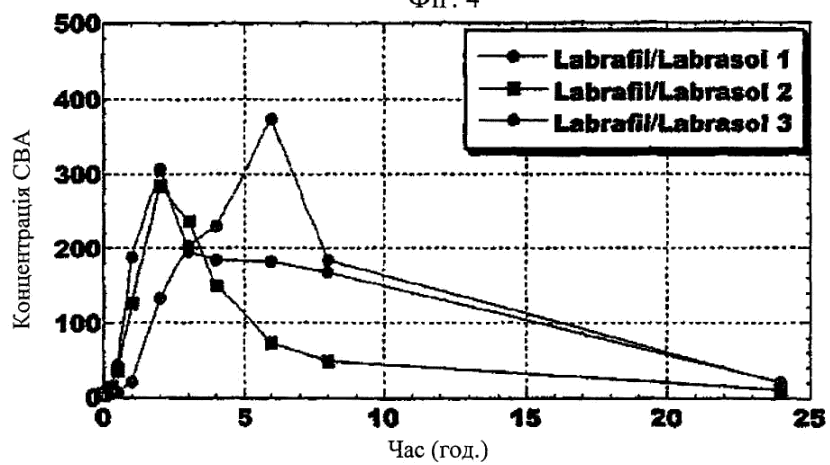
Фіг. 2



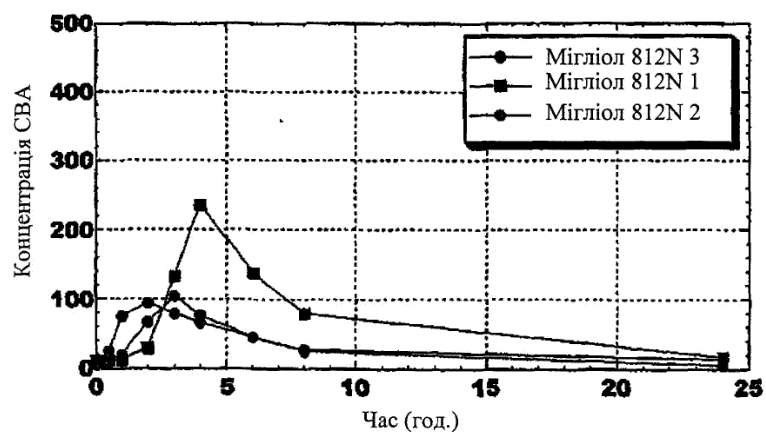
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6