



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104590** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 00098</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.06.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2014</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08157748.8</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.06.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2009/056878, 04.06.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мессершмід Роман (DE), Біндер Рудольф (DE), Бок Томас (DE/CH), Брокс Вернер (DE)</p> <p>(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)</p> <p>(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/054551 A, 18.05.2007 WO 2006/018182 A, 23.02.2006 WO 2006/067165 A, 29.06.2006</p>
--	---

(54) КАПСУЛЬОВАНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО МІСТИТЬ СУСПЕНЗІЙНУ КОМПОЗИЦІЮ ПОХІДНОЇ ІНДОЛІНОНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції активної сполуки моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, що являє собою в'язку ліпідну суспензію активної сполуки у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жирі та лецитині.

UA 104590 C2

У даному винаході пропонуються суспензійна композиція, що містить активну сполуку моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, капсульована фармацевтична лікарська форма, що містить зазначену суспензійну композицію сполуки, спосіб одержання суспензії зазначеної суспензійної композиції, одержання капсул, що містять зазначену суспензійну композицію й пакувальний матеріал для готових капсул.

Передумови створення даного винаходу

Деякі фармакологічно активні сполуки можуть мати біофармацевтичні й/або фізико-хімічні властивості, які утрудняють одержання з них лікарських засобів у вигляді стандартних лікарських форм. Зазначені сполуки можна вводити у вигляді рідкої форми, у ліпофільній або гідрофільній системі-носії, або у вигляді розчину або суспензії, у вигляді суміші з одним носієм-ексципієнтом або у змішаному середовищі, що складається з декількох компонентів. Капсулювання зазначених рідких складів у м'які желатинові капсули являє собою зручний спосіб введення зазначених фармакологічно активних сполук.

Розчини

Для одержання систем на основі розчинів необхідно, щоб активна речовина розчинялася у носії. Підвищену абсорбцію погано абсорбуємого лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) можна забезпечити при збільшенні швидкості розчинення лікарського засобу у присутності жовчних кислот. У шлунково-кишковому тракті солі жовчних кислот проявляють властивості біологічних ПАР й утворюють при змішуванні з фосфоліпідами термодинамічно стабільні змішані міцели. У багатьох випадках вибір сполуки обмежений властивостями розчинника, в інших випадках лікарський засіб виявляється недостатньо розчинним у будь-якому ліпідному складі.

Можна створити середовище носія таким чином, щоб у шлунку спонтанно утворювалася емульсія або мікроемульсія, при цьому прискорюється абсорбція фармакологічно активної сполуки. Зазначені системи відомі як само(мікро)емульгуючі системи для доставки лікарських засобів. При одержанні таких систем необхідно точно дотримувати співвідношення компонентів, тому що навіть при незначній зміні складу відбувається необоротне ушкодження системи й зниження її переваг. Наприклад, активна сполука може осаджуватися за рахунок зміни солюбілізуючих властивостей капсульованої композиції. Зазначений процес осадження може бути необоротним і може приводити до зниження дози при введенні пацієнтові. Емульгуючі властивості капсульованої композиції також можуть змінюватися й після введення у шлунку емульсія може не утворюватися. У результаті порушується швидкість і відтворюваність абсорбції фармакологічно активної сполуки.

Суспензії

Тому що суспензії являють собою термодинамічно нестабільні багатофазні системи, при розробці таких систем необхідно враховувати різні характеристики. Необхідно забезпечити фізичну стабільність суспензійної композиції, тобто виключити можливість росту часток, а також можливу перекристалізацію й утворення поліморфної форми, що може характеризуватися різною розчинністю, або можливу седиментацію, пов'язану з грудкуванням осаду. Зазначені фактори можуть впливати на вивільнення активної речовини із лікарської форми й, отже, змінювати тривалість дії на пацієнта у період строку придатності продукту. Таким чином, ні розчинність активної сполуки в одному носії-ексципієнті, ні розчинність у системі носіїв не може бути необхідною умовою для забезпечення фізично стабільної системи.

Ліпофільні системи носіїв

Ліпофільні ексципієнти звичайно застосовують як бар'єрні системи для захисту хімічно нестабільних сполук від вологи. Для цих потреб при одержанні твердих лікарських форм або їхніх проміжних продуктів можна застосовувати різні типи жирів або восків для запобігання міграції водяної пари або кисню з навколишнього середовища й для поліпшення хімічної стабільності активної сполуки. Включення розплаву лікарського засобу у ліпофільні сполучні агенти також можуть запобігати контактуванню з вологою. Оскільки тверді гідрофобні системи характеризуються низьким розпадом, вивільнення лікарського засобу з таких систем уповільнюється на відміну від вивільнення лікарського засобу з рідких ліпідних композицій з низькою в'язкістю. Таке вповільнене вивільнення проявляється також у специфічних профілях концентрації активної сполуки у плазмі для модифікованої системи доставки лікарських засобів (Ritschel W. та ін., Die Tablette, 2 вид., ECV, Aulendorf, с. 267f (2002)). Таким чином, в'язкість рідких систем є важливим параметром та її необхідно точно контролювати для забезпечення необхідного вивільнення лікарського засобу.

На практиці ліпофільні або ліпідні композиції являють собою численну групу композицій, що характеризується широким спектром властивостей. Така розмаїтість досягається за рахунок

змішування до п'яти класів ексципієнтів, таких як чисті тригліцеридні масла, змішані гліцериди, ліпофільні ПАР, гідрофільні ПАР й водорозчинні співрозчинники.

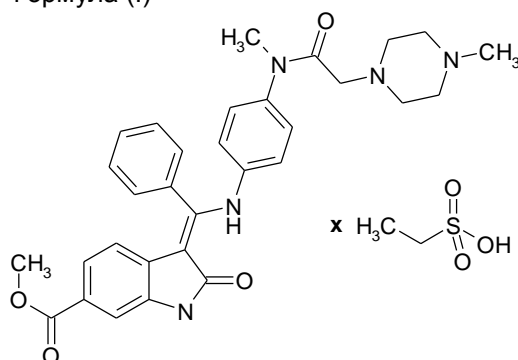
Оцінка якості

Ефективність фармацевтичної композиції можна оцінити за відносною біодоступністю, тобто при порівнянні біодоступності даної композиції з біодоступністю водного розчину активної сполуки. Якщо система характеризується порівнянною біодоступністю, але не відносно швидкості розчинення, а відносно проникності лікарського засобу, то передсистемна або системна модифікація активної сполуки у ході метаболізму буде визначати його системний вплив. У такий спосіб (ліпідні) суспензії також можуть характеризуватися високою ефективністю впливу на пацієнта за рахунок досить високої розчинності активної сполуки у фізіологічних умовах.

Моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметилден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону являє собою нову речовину, що характеризується коштовними фармакологічними властивостями, насамперед, для лікування онкологічних захворювань, імунологічних захворювань або патологічних станів, що включають імунологічний компонент, або фіброзних захворювань.

Хімічна формула (I) зазначеної сполуки показана нижче,

Формула (I)



Зазначена сполука описана у вигляді основи у заявці WO 01/27081, моноетансульфонату у заявці WO 2004/013099, призначеного для використання при лікуванні імунологічних захворювань або патологічних станів, що включають імунологічний компонент, у заявці WO 2004/017948, для використання при лікуванні онкологічних захворювань у заявці WO 2004/096224, для використання при лікуванні фіброзних захворювань у заявці WO 2006/067165 і у вигляді інших сольових форм у заявці WO 2007/141283.

Мета даного винаходу полягає в одержанні пероральної фармацевтичної лікарської форми описаної вище лікарської сполуки, що характеризується досить високою хімічною стабільністю, а також біодоступністю у необхідному інтервалі доз, придатних для лікування, і пакувального матеріалу, придатного для продукту. Зазначені специфічні фармацевтичні лікарські форми для даної лікарської сполуки не описані у попередньому рівні техніки.

Короткий виклад сутності винаходу

У першому об'єкті даного винаходу пропонується сполука активної сполуки, моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметилден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, що містить суспензію активної сполуки.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, в якому суспензія активної сполуки являє собою в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметилден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, що містить носій, загусник і необов'язково ковзну речовину / солібілізуючий агент.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, в якому носій вибраний з групи, що включає гліцерин, ацетиловані моногліцериди, гліцериди кукурудзяного масла, тригліцериди каприлової-капринової кислот, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, часткові гліцериди із середньою довжиною ланцюга, тригліцериди каприлової/капринової/лінолевої кислот, тригліцериди капринової/каприлової/бурштинової кислот, дикаприлат/дикапрат пропіленгліколя, етилолеат, моно/діолеат гліцерину, монолінолеат гліцерину, каприлокапрат макрогліцерину, лінолеат макрогліцерину, олеїнову кислоту, рідкі або напівтверді поліетиленгліколі з низькою/середньою в'язкістю (наприклад, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 600), поліоксисилане касторове масло, поліоксисилане гідроване касторове масло, монокаприлат пропіленгліколя,

монолаурат пропіленгліколя, рафіноване масло тваринного походження, рафіноване соєве масло, рафіноване рослинне масло, моностеарат сорбіту, триацетин, триетилцитрат або їх суміші.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу носієм є ліпідний (ліпофільний) носій.

5 У кращому варіанті носій вибирають з групи, що включає наступні ліпідні (ліпофільні) носії: ацетиловані моногліцериди, гліцериди кукурудзяного масла, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, часткові гліцериди із середньою довжиною ланцюга, тригліцериди каприлової/капринової кислот, тригліцериди каприлової/капринової/лінолевої кислот, тригліцериди капринової/каприлової/ бурштинової кислот, дикаприлат/дикапрат
10 пропіленгліколя, етилолеат, моно/діолеат гліцерину, монолінолат гліцерину, каприлокапрат макрогліцерину, лінолеат макрогліцерину, олеїнову кислоту, поліоксисоване касторове масло, поліоксисоване гідроване касторове масло, монокаприлат пропіленгліколя, монолаурат пропіленгліколя, рафіноване масло тваринного походження, рафіноване соєве масло, рафіноване рослинне масло, моностеарат сорбіту або їх суміші.

15 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, в якому загусник вибраний з групи, що включає напівтверді високов'язкі або тверді поліетиленгліколи (наприклад, поліетилен від 1000 до 20000), переважно поліетиленгліколи від 1000 до 6000, переважно поліетиленгліколь 4000 або утворюючі олеогель експієнти, такі як колоїдний діоксид кремнію або бентоніт, або ліпофільні або амфифільні експієнти із високою в'язкістю, такі як бджолиний
20 віск, моностеарат гліцерину, гідроване рослинне масло, частково гідроване рослинне масло або тверді жири.

У кращому варіанті даного винаходу загусник вибраний з групи, що включає утворюючі олеогель експієнти, такі як колоїдний діоксид кремнію або бентоніт, або ліпофільні або амфифільні експієнти із високою в'язкістю, такі як бджолиний віск, моностеарат гліцерину,
25 гідроване рослинне масло, частково гідроване рослинне масло або тверді жири.

У ще одному кращому варіанті даного винаходу композиція додатково містить ковзну речовину / солюбілізуючий агент.

В одному об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, в якому ковзною речовиною / солюбілізуючим агентом є лецитин.

30 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, що містить в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жиру й лецитині.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, що додатково містить один або більше макрогліцеринів і/або солюбілізуючих агентів, таких як лауроїлмакрогліцериди, лінолеоїлмакрогліцериди, каприлокапрат макрогліцерину, лінолеат макрогліцерину, олеоїлмакрогліцериди, поліоксисоване касторове масло, поліоксисоване гідроване касторове масло, полісорбат і монолаурат пропіленгліколя.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад, в якому макрогліцерини вибрані з групи, що включає гідроксистеарат макрогліцерину або рицинолеат макрогліцерину.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується капсула, що містить оболонку капсули й капсульований склад, причому капсульований склад містить описану вище композицію.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описана вище капсула, що представляє собою м'яку желатинову капсулу.

45 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описана вище капсула, оболонка якої містить гліцерин як пластифікатор.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується капсула, що включає оболонку капсули й капсульований склад, причому капсульований склад містить описану вище композицію, а капсула являє собою тверду желатинову капсулу або капсулу з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), капсулу з полівінілового спирту або пуллану, необов'язково запечатану або запаяну.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описана вище композиція або описана вище капсула для застосування як лікарський засіб.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описана вище композиція або описана вище капсула для застосування як фармацевтична композиція з антипроліферативною активністю.

55 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад або описана вище капсула для лікування захворювання або стану, такого як онкологічні захворювання, імунологічні захворювання або патологічні стани з імунологічним компонентом, а також фіброзні захворювання.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується застосування описаного вище складу або описаної вище капсули для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або стану, такого як онкологічні захворювання, імунологічні захворювання або патологічні стани з імунологічним компонентом, а також фіброзні захворювання.

5 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується спосіб лікування й/або профілактики захворювання або стану, такого як онкологічні захворювання, імунологічні захворювання або патологічні стани з імунологічним компонентом, а також фіброзні захворювання, який полягає у тому, що ефективну кількість описаного вище складу або капсулу вводять перорально пацієнтові один або декілька разів на добу.

10 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується описаний вище склад або описана вище капсула для застосування в інтервалі доз від 0,1 мг до 20 мг активної сполуки на кг маси тіла, переважно від 0,5 мг до 4 мг активної сполуки на кг маси тіла.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується скляний контейнер або еластичний/твердий пластиковий контейнер, придатний для упакування капсул, що містить одну або більше описаних вище капсул.

15 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується алюмінієвий пакет або подвійний поліетиленовий пакет, призначений для упакування капсул, що містить одну або більше описаних вище капсул.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується пластиковий (наприклад, із ПВХ, ПВДХ або продукту Aclar®) блістер, придатний для упакування капсул, що містить одну або більше описаних вище капсул, необов'язково упакований в алюмінієвий пакет.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується алюмінієвий блістер для упакування капсул, що містить одну або більше описаних вище капсул.

Короткий опис фігур

25 На фіг. 1 показане збільшення маси за рахунок поглинання води (Dm у %) при різній відносній вологості (VB у %) для м'якої желатинової капсули (А) і для ліпідної суспензійної композиції (Б).

На фіг. 2 показаний вплив кількості лецитину на розчинення (розчинення у %) протягом часу (хв) м'яких желатинових капсул: (А) 30 % від кращої кількості лецитину, (Б) 75 % від кращої кількості лецитину, (В) 90 % від кращої кількості лецитину, (Г) краща кількість лецитину (еквівалентно 100 %), (Д) 200 % від кращої кількості лецитину, (Е) 0 % лецитину.

На фіг. 3 показаний вплив інтервалу плавлення твердого жиру на розчинення (розчинення у %) протягом часу (хв) м'яких желатинових капсул: (А) інтервал плавлення 33 °C-40 °C, (Б) інтервал плавлення 40 °C-44 °C.

35 На фіг. 4 показане порівняння абсолютної біодоступності (БД у %) при випробуваннях на пацюках протягом 24 год. для водних розчинів (S) залежно від різних систем носіїв (P1, P2 і P3) активної сполуки. Величина помилки стандартного відхилення показана у вигляді відрізків прямої.

Докладний опис даного винаходу

40 Зненацька було встановлено, що м'які желатинові капсули, які містять рідкий склад, що включає в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жиру й лецитині, мають достатню біодоступність у необхідному інтервалі доз, призначених для лікування лікарським засобом, моноетансульфонатом 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону. Зазначений рідкий склад складається зі суспензії активної сполуки у ліпіді.

Перевага такої м'якої желатинової капсули, що містить ліпідну суспензію, полягає у тому, що проникнення води до складу практично виключено. Лікарська форма розділена на три різних компоненти, а саме (а) гідрофільна оболонка капсули, (б) гідрофобна система носія, в якій суспендований (в) слабко гігроскопічний порошок активної сполуки. Через наявність в атмосфері води вміст води у різних компонентах може відрізнитися. Вода мігрує за рахунок дифузії до встановлення рівноваги. Вміст води може впливати на різні властивості лікарського засобу, такі як хімічна стабільність активної сполуки (переважно внаслідок гідролізу) або еластичність оболонки капсули. Поглинання води в описаній системі насамперед відбувається в оболонці капсули. Зазначене явище можна продемонструвати в експерименті по сорбції водяної пари (показаний на фіг. 1), а також на прикладі кореляції приросту маси при розм'якшенні капсули. Поглинання води потім не робить впливу на хімічну стабільність лікарської сполуки. Цей факт підтверджений даними по випробуванню стабільності у жорстких

умовах, наприклад, протягом 1 місяця при 70 °C, а також при тривалому (3 роки) і прискореному (6 місяців) випробуванні для систем за даним винаходом.

Крім того, при випробуваннях було встановлено, що не спостерігається приросту маси або злипання капсул за даним винаходом при зберіганні у герметичному упакуванні. Таким чином, рекомендованим упакуванням для зазначених капсул є, наприклад, блістер alu/alu і флакони з поліетилену високої щільності.

У загальному випадку м'які желатинові капсули включають оболонку капсули з желатину, один або більше пластифікаторів, насамперед, гліцерин, необов'язково додаткові допоміжні речовини, такі як барвники, пігменти, ароматизатори, цукор, олігосахариди або полісахариди, і капсульована композиція (або вміст капсули), що містить розчинник, ад'юванти й одну або більше фармакологічно активних сполук. Термін "желатин", використаний у даному контексті, включає не тільки немодифікований желатин, як описано в Європейській фармакопеї, але також модифікований желатин, наприклад такий, як сукцинований желатин.

Як ми вже відзначали вище, даний винахід відноситься до ліпідного суспензійного складу активної сполуки моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону.

У кращому варіанті даного винаходу ліпідна суспензійна композиція активної сполуки, моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону містить в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону у ліпідному носії, загусник і ковшу речовину / солюбілізуєчий агент.

В іншому кращому варіанті даного винаходу кількість моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону становить від 1 до 90 мас. % у розрахунку на масу ліпідної суспензійної композиції, переважно від 10 до 50 %.

Щоб виключити описані вище проблеми фізичної стабільності, такі як перекристалізація або ріст часток, активна сполука повинна або повністю не розчинятися, або розчинятися у носії. Аналіз розчинності ліпофільних гідрофільних і амфіфільних ексципієнтів та їхніх сумішей дозволив вибрати різні потенційні носії для одержання ліпідної суспензії за даним винаходом. Вибір зазначених ліпідних носіїв для ліпідної суспензії за даним винаходом являє собою ще один об'єкт даного винаходу.

Таким чином, у кращому варіанті здійснення даного винаходу придатними носіями або компонентами носія для активної сполуки моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону є ацетиловані моногліцериди, гліцериди кукурудзяного масла, етилоєат, моно/діолеат гліцерину, монолінолеат гліцерину, каприлокапрат макрогліцерину, лінолеат макрогліцерину, часткові гліцериди із середньою довжиною ланцюга, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, тригліцериди каприлової/капринової кислот, тригліцериди каприлової/капринової/лінолевої кислот, тригліцериди каприлової/капринової/бурштинової кислот, дикаприлат/дикапрат пропіленгліколя, олеїнова кислота, поліоксисоване касторове масло, поліоксисоване гідроване касторове масло, монокаприлат пропіленгліколя, монолаурат пропіленгліколя, рафіноване масло тваринного походження, рафіноване соєве масло, рафіноване рослинне масло, моностеарат сорбіту, триацетин, триетилцитрат або їх суміші.

Проблеми стабільності, наприклад, гідролітичне розкладання активної сполуки, можуть також виникати у результаті присутності гідрофільних компонентів носія. Отже, системи носіїв на основі гідрофільних поліетиленгліколей звичайно характеризуються меншою стабільністю у порівнянні з більше гідрофобними носіями, такими як ліпідні носії.

Згідно з даним винаходом, найбільше кращими ліпідними носіями є тригліцериди із середньою довжиною ланцюга. Їхній вміст становить від 1 до 90 мас. % у розрахунку на масу ліпідної суспензійної композиції, переважно від 10 до 70 %. Придатні тригліцериди із середньою довжиною ланцюга включають комерційні продукти Miglyol 812[®], Miglyol 810[®], Miglyol 818[®], Miglyol 829[®] або Miglyol 840[®].

Загусник регулює в'язкість суспензії, стабілізує суспензійну систему, забезпечує оптимальні технологічні властивості й гарантує придатну якість капсул, насамперед однорідність вмісту або розчинність. У кращому варіанті придатні загусники за даним винаходом включають утворюючі олеогель ексципієнти, такі як колоїдний діоксид кремнію або бентоніт, або ліпофільні або амфіфільні ексципієнти із високою в'язкістю, такі як бджолиний віск, моностеарат гліцерину, гідроване рослинне масло, частково гідроване рослинне масло або тверді жири.

Згідно з даним винаходом, найбільше кращим загусником є твердий жир. Переважно його вміст становить від 1 до 30 мас. % у розрахунку на масу суспензійної композиції, найбільше переважно від 10 до 30 мас. %. Найбільше придатні тверді жири характеризуються інтервалом плавлення від 30 °С до 44 °С, найбільше переважно від 33 °С до 40 °С. Придатними комерційними продуктами є Gelucire® 33/01, Witepsol® W35 або Softisan® 378. Найбільше придатний інтервал плавлення твердих жирів можна визначати, як показано на фіг. 3, при оцінці впливу інтервалу плавлення твердого жиру на розчинення *in vitro* протягом часу.

Лецитин є стандартним ексципієнтом для систем носіїв у м'яких желатинових капсулах. Він використовується як ковзна речовина у висококонцентрованих суспензіях у ході інкапсулювання, запобігає блокуванню у шлангах і насосах і забезпечує високу однорідність маси інкапсулюємої композиції. Більше того, лецитин проявляє властивості ПАР, що поліпшує розподіл крапель сполуки у ході випробувань на розчинення *in vitro*, а також випробувань на абсорбцію лікарського засобу *in vivo*. Крім того, лецитин також може поліпшувати змочуваність кристалів активної сполуки. Придатним лецитином є комерційний продукт Torcithin®.

Зненацька було встановлено, що лецитин до деякої міри здатний поліпшувати розчинення готових капсул. Надлишкова кількість не викликає додаткове збільшення розчинення за даними випробувань на розчинність *in vitro*, як показано на фіг. 2.

У кращому варіанті даного винаходу кількість лецитину становить від 0,1 до 10 мас. % у розрахунку на масу ліпідної суспензійної композиції, найбільше переважно від 0,25 до 2,5 %.

В іншому варіанті пропонується ліпідна суспензійна композиція активної сполуки, моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, що містить в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жирі, лецитині й одному або більше макрогліцеринів, таких як, наприклад, гідроксистеарат макрогліцерину (комерційний продукт Eumulgin® HRE 40 PH) або рицинолеат макрогліцерину (відомий за назвою поліоксисоване касторове масло, комерційний продукт Cremophor® EL, Cremophor® RH40 або Eumulgin® RO 35 PH).

У кращому варіанті кількість макрогліцерину(ів) становить від 0,1 до 50 мас. % у розрахунку на масу сполуки ліпідної суспензійної композиції, найбільше переважно від 0,3 до 10 %.

Для трьох систем носіїв (гідрофільний P3, ліпофільний P1 і ліпофільний P2, що містить ПАР, напівтверді суспензійні склади, описані вище) оцінювали біодоступність у ході доклінічних випробувань, і було встановлено, що всі вони характеризуються як придатні для пероральних лікарських форм активної сполуки моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону.

Однак, з обліком біодоступності за результатами випробувань, як показано на фіг. 4, було встановлено, що кращими є ліпідні (ліпофільні) суспензійні сполуки, що містять в'язку суспензію моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жирі й лецитині.

Таким чином, на фіг. 4 показані результати порівняння абсолютної біодоступності (БД у %) за даними випробувань на пацюках протягом 24 год. водного розчину (S) залежно від різних систем носіїв (P1, P2 і P3) активної сполуки за даним винаходом. Експеримент описаний нижче.

У таблиці нижче показаний склад досліджених систем носіїв (напівтверді суспензійні склади).

Склад	P1	P2	P3
Інгредієнти	[%]*		
Активна сполука	43,48	42,19	31,75
Тригліцерид із середньою довжиною ланцюга	37,83	41,77	-
Твердий жир	18,26	12,66	-
Cremophor RH40	-	2,95	-
Лецитин	0,43	0,42	-
Гліцерин 85 %	-	-	3,17
Очищена вода	-	-	4,76

Макрогол 600	-	-	58,10
Макрогол 4000	-	-	2,22

* незначні відхилення кількостей від 100 % можливо пов'язані з помилкою при округленні

Напівтвердою суспензією заповнюють тверді желатинові капсули (Capsugel, №. Y0303490). Кожна капсула містить приблизно від 15 до 20 мг складу.

- 5 Капсули вводили паціюкам за допомогою спеціального пристрою, аналогічного шлуночковому зонду. Для порівняння через зонд вводили водний розчин, що містить 0,5 % Natrosol 250 HX. Для розрахунку абсолютної біодоступності додатковій групі паціюків внутрішньовенно вводили сполуку, розчинену у 5 % розчині глюкози (водний розчин (S)). Використовували групи паціюків Han Wistar (5 осіб у групі, лінія: CrLGxBrlHan:WI). Кров відбирали через 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 8 год., 24 год. після введення лікарського засобу, плазму аналізували методом
- 10 РХВР/МС/МС. За кривими залежності рівня у плазмі від часу розраховували площу під кривою (AUC) за лінійною формулою трапецій. Для розрахунку абсолютної біодоступності нормовані на дозу площі AUC для пероральної композиції ділили на нормовані на дозу площі AUC для внутрішньовенної композиції. Отримані результати експерименту, показані на фіг. 4, свідчать
- 15 про порівнянню біодоступність для водних розчинів (S: 11 %) і систем із різними системами носіїв активної сполуки (P1:14 %, P2:10 %, P3:10 %), однак, відхилення величин для різних осіб (стандартне відхилення біодоступності) менше для водного розчину (S) і системи носіїв (P1) у порівнянні з системами носіїв (P2) і (P3) (2,8 і 4,1 у порівнянні з 7,4 і 7,1), що свідчить про практично повну відносну біодоступність досліджуваних сполук (P1, P2 і P3) у порівнянні з розчином (S), але більшому відхиленню у системах носіїв (P2) і (P3).
- 20

Даний винахід також відноситься до капсульованої фармацевтичної лікарської форми, що включає оболонку капсули й капсульовану композицію (або вміст капсули), при цьому капсульована композиція (або вміст капсули) містить ліпідну суспензійну композицію, як описано вище. Капсульована фармацевтична лікарська форма може являти собою м'яку желатинову

25 капсулу, тверду желатинову капсулу або капсулу з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) або капсулу з полівінілового спирту або пулуланову капсулу.

У випадку твердої желатинової капсули, капсули з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), капсули з полівінілового спирту або пулуланової капсули, заповнену капсулу можна запечатувати або запаювати.

- 30 У кращому варіанті капсула означає м'яку желатинову капсулу, що включає оболонку капсули, яка містить желатин, один або більше пластифікаторів і необов'язково додаткові допоміжні матеріали, і капсульований склад (або вміст капсули), причому капсульований склад (або вміст капсули) містить ліпідну суспензійну композицію, як описано вище.

Капсульовану фармацевтичну лікарську форму за даним винаходом, насамперед, м'які

35 желатинові капсули, можна зберігати у придатних скляних контейнерах або в еластичних / твердих пластикових контейнерах, виготовлених переважно не з ПВХ матеріалів, або у пластикових (наприклад, із ПВХ, ПВДХ або продукту Aclar®) блістерах, необов'язково упакованих в алюмінієвий пакет, або в алюмінієвих блістерах, наприклад, які включають підкладку з фольги ПА/АІ/ПВХ, і покривну алюмінієву фольгу, що забезпечує високий ступінь

40 захисту від вологи. Таким чином, можна сконструювати контейнери таким чином, щоб забезпечити специфічний захист капсульованої лікарської форми за даним винаходом, насамперед, м'яких желатинових капсул, наприклад, для захисту від світла, кисню або води. Еластичні пластикові контейнери можуть містити додатковий захист, наприклад, у формі додаткового алюмінієвого упакування.

45 Капсульовану фармацевтичну лікарську форму за даним винаходом можна одержувати стандартними способами одержання капсул. М'які желатинові капсули за даним винаходом можна одержувати за відомими методиками одержання м'яких желатинових капсул, наприклад, такими як з використанням ротаційної машини для таблетування, описаний, наприклад, у книзі Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, т. 2, сс. 269ff

50 (1990), або у книзі Lachmann та ін., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2 вид, сс. 404-419 (1976), або іншими способами, наприклад такими, як описаний у статті Jimerson R. F. та ін., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., т.12, No. 8-9, сс. 1133-1144 (1986).

Ліпідну суспензійну композицію одержують стандартними способами, описаними у літературі, наприклад, при змішуванні інгредієнтів при попередньо визначеній температурі у

55 попередньо визначеному порядку, при цьому одержують гомогенну суспензію.

В іншому варіанті ліпідну суспензійну композицію можна одержувати, як описано у прикладі 10, який також включений в об'єкт даного винаходу.

Ліпідна суспензійна композиція активної сполуки, готові м'які желатинові капсули, що містять зазначену композицію, і пакувальні матеріали для упакування готових м'яких желатинових капсул за даним винаходом описані у розділі Приклади й на фігурах, представлених нижче.

Приклади систем носіїв (склади), м'яких желатинових капсул, пакувальних матеріалів і способу одержання ліпідної суспензійної композиції активної сполуки

Як активну сполуку у всіх прикладах використовували моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону.

Приклад 1

Система носіїв на основі ліпідів

Склад	A	B	C
Інгредієнти	[%]*		
Активна сполука	43,48	43,48	43,48
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	28,70	37,83	38,045
Твердий жир	27,39	18,26	18,26
Лецитин	0,43	0,43	0,215

* незначні відхилення кількостей від 100 % можливо пов'язані з помилкою при округленні

Приклад 2

Система носіїв на основі ліпідів із додатковою ПАР

Інгредієнти	[%]*
Активна сполука	42,19
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	41,77
Твердий жир	12,66
Сremophor RH40	2,95
Лецитин	0,42

* незначні відхилення кількостей від 100 % можливо пов'язані з помилкою при округленні

Приклад 3

Гідрофільна система носіїв

Інгредієнти	[%]*
Активна сполука	31,75
Гліцерин 85 %	3,17
Очищена вода	4,76
Макрогол 600	58,10
Макрогол 4000	2,22

* незначні відхилення кількостей від 100 % можливо пов'язані з помилкою при округленні

Приклад 4

М'яка желатинова капсула, що містить 50 мг активної сполуки

Інгредієнти	Функція	Склад А мг/капсула	Склад В мг/капсула	Склад С мг/капсула
Активна сполука*	Активна сполука	60,20	60,20	60,20
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	Носій	40,95	53,70	54,00
Твердий жир	Загусник	38,25	25,50	25,50
Лецитин	Змочувальний агент/ковзна речовина	0,60	0,60	0,30
Желатин	Плівкоутворюючий агент	72,25	72,25	72,25
Гліцерин 85 %	Пластифікатор	32,24	32,24	32,24
Діоксид титану	Барвник	0,20	0,20	0,20
Оксид заліза А	Барвник	0,32	0,32	0,32
Оксид заліза В	Барвник	0,32	0,32	0,32
Загальна маса капсули		245,33	245,33	245,33

* Цифри відносяться до кількості етансульфонату (суха сіль), еквівалентній зазначеній кількості вільної основи

Приклад 5

М'яка желатинова капсула, що містить 100 мг активної сполуки

5

Інгредієнти	Функція	Склад А мг/капсула	Склад В мг/капсула	Склад С мг/капсула
Активна сполука*	Активний інгредієнт	120,40	120,40	120,40
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	Носій	81,90	107,40	106,8
Твердий жир	Загусник	76,50	51,00	51,00
Лецитин	Змочувальний агент/ковзна речовина	1,20	1,20	1,80
Желатин	Плівкоутворюючий агент	111,58	111,58	111,58
Гліцерин 85 %	Пластифікатор	48,79	48,79	48,79
Діоксид титану	Барвник	0,36	0,36	0,36
Оксид заліза А	Барвник	0,06	0,06	0,06
Оксид заліза В	Барвник	0,17	0,17	0,17
Загальна маса капсули		440,96	440,96	440,96

* Цифри відносяться до кількості етансульфонату (суха сіль), еквівалентній зазначеній кількості вільної основи

Приклад 6

М'яка желатинова капсула, що містить 125 мг активної сполуки

Інгредієнти	Функція	Склад А мг/капсула	Склад В мг/капсула	Склад С мг/капсула
Активна сполука*	Активний інгредієнт	150,50	150,50	150,50
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	Носій	102,375	134,25	133,5
Твердий жир	Загусник	95,625	63,75	63,75
Лецитин	Змочувальний агент/ковзна речовина	1,50	1,50	2,25
Желатин	Плівкоутворюючий агент	142,82	142,82	142,82
Гліцерин 85 %	Пластифікатор	62,45	62,45	62,45
Діоксид титану	Барвник	0,47	0,47	0,47

Оксид заліза А	Барвник	0,08	0,08	0,08
Оксид заліза В	Барвник	0,22	0,22	0,22
Загальна маса капсули		556,04	556,04	556,04

* Цифри відносяться до кількості етансульфонату (суха сіль), еквівалентній зазначеній кількості вільної основи

Приклад 7

М'яка желатинова капсула, що містить 150 мг активної сполуки

Інгредієнти	Функція	Склад А мг/капсула	Склад В мг/капсула	Склад С мг/капсула
Активна сполука*	Активний інгредієнт	180,60	180,60	180,60
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	Носій	122,85	161,10	160,20
Твердий жир	Загусник	114,75	76,50	76,50
Лецитин	Змочувальний агент/ковзна речовина	1,80	1,80	2,70
Желатин	Плівкоутворюючий агент	142,82	142,82	142,82
Гліцерин 85 %	Пластифікатор	62,45	62,45	62,45
Діоксид титану	Барвник	0,47	0,47	0,47
Оксид заліза А	Барвник	0,08	0,08	0,08
Оксид заліза В	Барвник	0,22	0,22	0,22
Загальна маса капсули		626,04	626,04	626,04

* Цифри відносяться до кількості етансульфонату (суха сіль), еквівалентній зазначеній кількості вільної основи

5

Приклад 8

М'яка желатинова капсула, що містить 200 мг активної сполуки

Інгредієнти	Функція	Склад А мг/капсула	Склад В мг/капсула	Склад С мг/капсула
Активна сполука*	Активний інгредієнт	240,80	240,80	240,80
Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	Носій	163,30	214,80	216,00
Твердий жир	Загусник	153,50	102,00	102,00
Лецитин	Змочувальний агент/ковзна речовина	2,40	2,40	1,20
Желатин	Плівкоутворюючий агент	203,19	203,19	203,19
Гліцерин 85 %	Пластифікатор	102,61	102,61	102,61
Діоксид титану	Барвник	0,57	0,57	0,57
Оксид заліза А	Барвник	0,90	0,90	0,90
Оксид заліза В	Барвник	0,90	0,90	0,90
Загальна маса капсули		868,17	868,17	868,17

* Цифри відносяться до кількості етансульфонату (суха сіль), еквівалентній зазначеній кількості вільної основи

10

Приклад 9

Як пакувальні матеріали для м'яких желатинових капсул, описаних у прикладах 4-8 вище, можна використовувати скляні флакони, еластичні/тверді пластикові контейнери або блістери із ПВХ/ПВДХ, необов'язково упаковані в алюмінієвий пакет, або алюмінієві блістери alu/alu.

Приклад 10

Нижче описаний спосіб одержання ліпідної суспензійної композиції активної сполуки й спосіб інкапсулювання.

а) Твердий жир і частину тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга попередньо змішували в установці для переробки. Потім додавали лецитин, іншу частину тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга й активну сполуку. Суспензію перемішували, гомогенізували, деаерували й просіювали, при цьому одержували склад (суміш для заповнення капсул).

б) Компоненти желатинової основи (гліцерин, вода й желатин) змішували й розчиняли при підвищеній температурі. Потім додавали відповідні барвники й суміш перемішували, при цьому одержували офарбовану желатинову масу.

в) Після установки параметрів машини для інкапсулювання, суміш для заповнення й офарбовану желатинову масу переробляли у м'які желатинові капсули на ротаційній машині для таблетування. Зазначений метод описаний, наприклад, у книзі Swarbrick, Boylann, Encyclopaedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, т. 2, сс. 269 ff (1990).

г) Первинне сушіння проводили у барабанній сушарці. На кінцевій стадії сушіння капсули поміщали у піддони. Сушіння проводили при 15–26 °C і низькій відносній вологості.

д) Після 100 % візуального контролю капсул з метою відділення деформованих або капсул, що витікли, капсули сортували за розміром.

е) І нарешті, капсули маркірували, використовуючи офсетний друк або струминний друк. В іншому варіанті маркування капсул проводили методом маркування стрічки, тобто желатинові стрічки маркірували перед стадією інкапсулювання в).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція активної сполуки, моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, що являє собою в'язку ліпідну суспензію активної сполуки у тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга, твердому жирі та лецитині.

2. Капсула, що включає оболонку капсули й капсульований склад, причому капсульований склад містить композицію за п. 1.

3. Капсула за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою м'яку желатинову капсулу.

4. Капсула за п. 3, яка **відрізняється** тим, що оболонка містить гліцерин як пластифікатор.

5. Капсула за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою тверду желатинову капсулу або капсулу з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), капсулу з полівінілового спирту або пулланову капсулу, необов'язково запечатану або запаяну.

6. Композиція за п. 1, або капсула за будь-яким із пп. 2-5, призначена для використання як лікарський засіб.

7. Композиція за п. 1, або капсула за будь-яким із пп. 2-5, призначена для використання як фармацевтична композиція з антипроліферативною активністю.

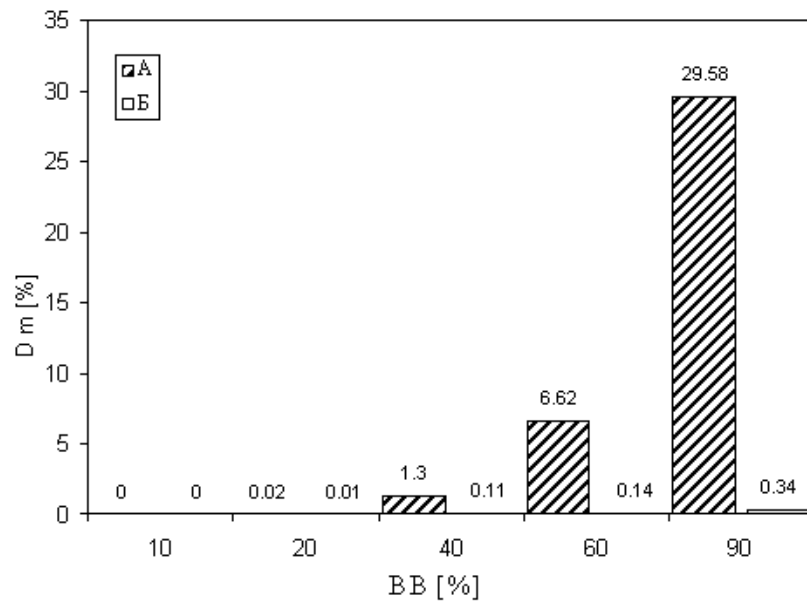
8. Композиція за п. 1, або капсула за будь-яким із пп. 2-5, призначена для використання у лікуванні захворювань або станів, вибраних із групи, що включає онкологічні захворювання, імунологічні захворювання або патологічні стани, які включають імунологічний компонент, а також фіброзні захворювання.

9. Застосування композиції за п. 1, або капсули за будь-яким із пп. 2-5, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань або станів, вибраних із групи, що включає онкологічні захворювання, імунологічні захворювання або патологічні стани, які включають імунологічний компонент, а також фіброзні захворювання.

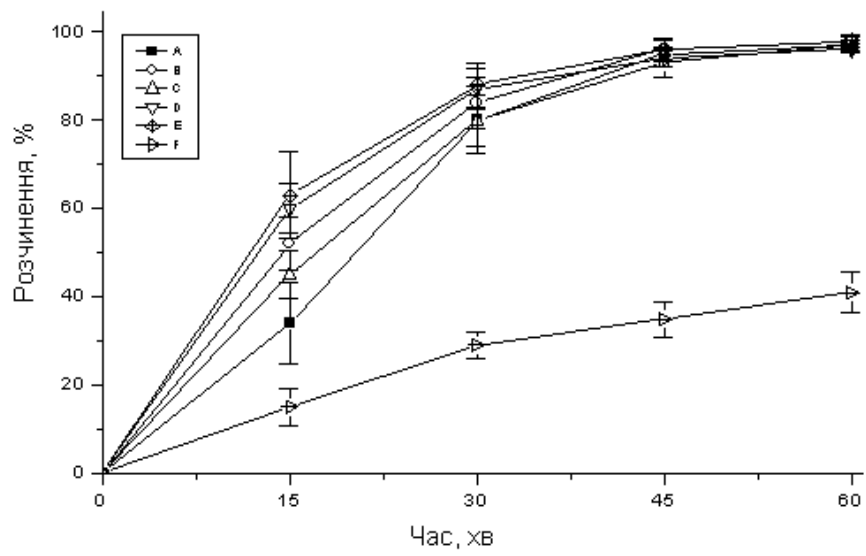
10. Композиція за п. 1, або капсула за будь-яким із пп. 2-5, для застосування в інтервалі доз від 0,1 мг до 20 мг активної сполуки на кг маси тіла.

11. Скляний контейнер або еластичний/твердий пластиковий контейнер, придатний для упакування капсул, що містить одну або більше капсул за будь-яким із пп. 2-5.

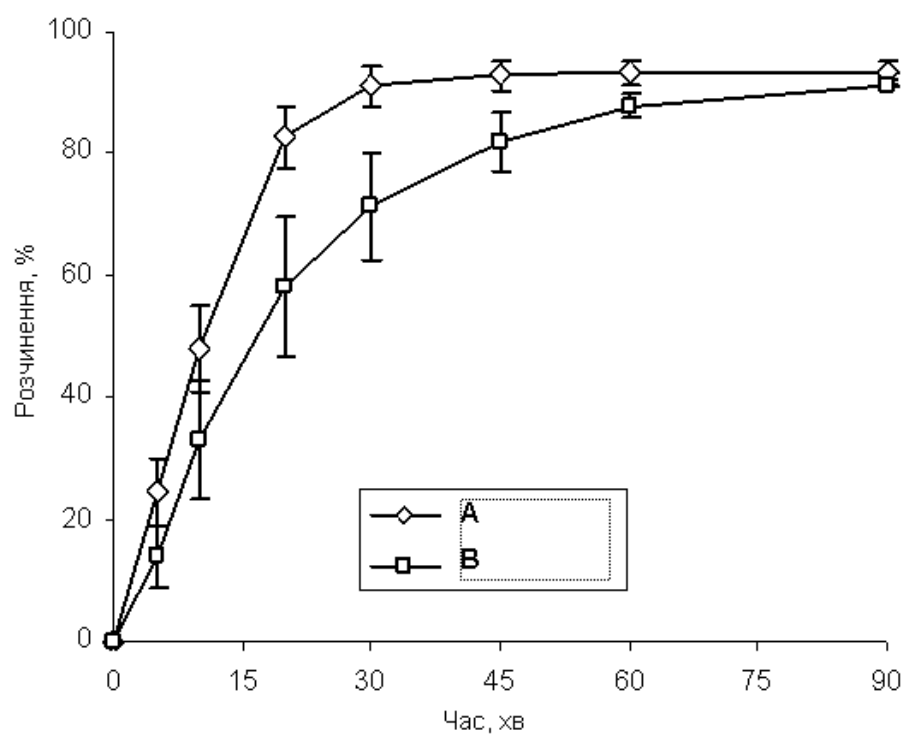
12. Пластиковий блістер, необов'язково упакований в алюмінієвий пакет, або алюмінієвий блістер, придатний для упакування капсул, що містить одну або декілька капсул за будь-яким із пп. 2-5.



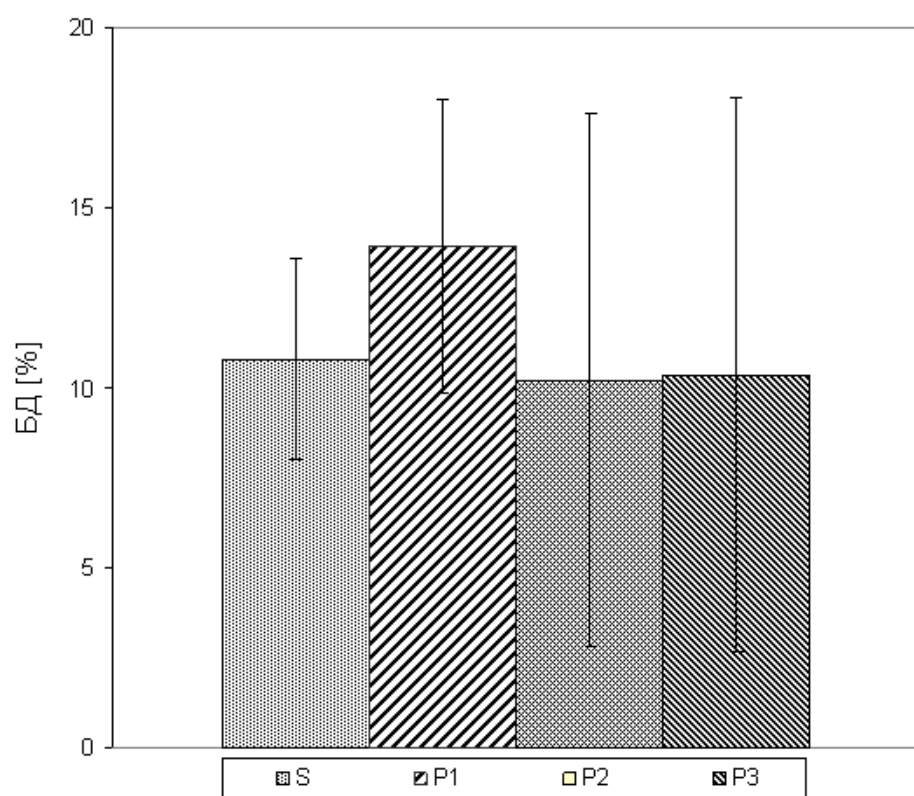
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601