



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96977 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 9/19 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІОФІЛІЗОВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ВОДОРОЗЧИННОЇ СОЛІ ВІНФЛУНІНУ АБО ВІНОРЕЛБІНУ І ВУГЛЕВОДУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, СТАБІЛЬНА ПРИ КІМНАТНІЙ ТЕМПЕРАТУРІ

1

2

(21) a200907929
(22) 28.12.2007
(24) 26.12.2011
(86) PCT/EP2007/064612, 28.12.2007
(31) 0656044
(32) 29.12.2006
(33) FR
(31) 60/897,059
(32) 24.01.2007
(33) US
(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.
(72) ЛЕВЕР ЕЛІ, FR, БУГАРЕ ЖОЕЛЬ, FR, ІБАРА МАРІ-ДОМІНІК, FR
(73) ПЬЕР ФАБР МЕДІКАМЕНТ, FR
(56) EP 0 392 717 A, 17.10.1990
WO 03/072082 A, 04.09.2003
WO 2006/099258 A, 21.09.2006
US 4 923 876 A, 08.05.1990
FR 2 761 990 A1, 16.10.1998
FR 2 863 891 A1, 24.06.2005
FR 2 531 860 A1, 24.02.1984
HATLEY R H M ET AL: "Stabilization of a pharmaceutical drug substance by freeze-drying: A case study" DRUG STABILITY, RADCLIFF MEDICAL PRESS, ABINGDON, GB, vol. 1, no. 2, 1996, pages 73-85
VAN DROOGE D J ET AL: "Incorporation of lipophilic drugs in sugar glasses by lyophilization using a mixture of water and tertiary butyl alcohol as solvent." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES MAR 2004, vol. 93, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 713-725
PATIST A ET AL: "Preservation mechanisms of trehalose in food and biosystems" COLLOIDS AND

SURFACES. B, BIOINTERFACES, ELSEVIER, AMSTERDAM,, NL, vol. 40, no. 2, 10 February 2005 (2005-02-10), pages 107-113

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить водорозчинну сіль вінфлуніну або вінорелбіну, стабільну при кімнатній температурі, у якій водорозчинна сіль вінфлуніну або вінорелбіну перебуває у ліофілізованій формі, одержаній в присутності щонайменше одного вуглеводу.

2. Композиція за п. 1, у якій водорозчинна сіль є вінфлуніну дитартрат або вінорелбіну дитартрат.

3. Композиція за п. 1 або 2, яка містить на додаток до вуглеводу(ів) як ексципієнти для ліофілізації щонайменше одну буферну систему.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, у якій вуглевод(и) вибраний(і) з моносахаридів, відновлених або невідновлених, олігосахаридів або полісахаридів, таких як інулін, зокрема, дисахаридів.

5. Композиція за п. 4, у якій вуглевод(и) вибраний(і) з сахарози, трегалози і лактози.

6. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, у якій буферна система, вибрана для контролю рН, має значення від 3 до 4 і молярність від 0,005 М до 0,5 М.

7. Композиція за п. 6, у якій буферна система, вибрана для контролю рН, має значення 3,5 і молярність від 0,05 М до 0,2 М.

8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка одержана і упакована в атмосфері інертного газу і/або з включенням до її складу гідрофільного антиоксиданту.

9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка перебуває у формі, відповідній для введення внутрішньовенним шляхом за допомогою інфузії.

Цей винахід належить до ліофілізованих фармацевтичних композицій напівсинтетичних алкалоїдів вінса (барвінку) для ін'єкцій, які є стабільними при кімнатній температурі.

У загальних рисах, клінічний інтерес до алкалоїдів вінса виник приблизно 40 років тому. З того часу ці сполуки широко використовуються як протирakovі агенти.

(19) UA (11) 96977 (13) C2

Вінбластин і вінкрисин вперше виділили з листя *Catharanthus roseus* G. Don або *Vinca rosea* L. Ці алкалоїди є димерами, що складаються з двох індольних ланок: катарантину і віндоліну. Вінбластин і вінкрисин вперше з'явилися у продажу у Франції в 1963 і 1964 рр., відповідно, під торговими назвами VELBE® і ONCOVIN®. Дослідження синтезу, проведені на вінбластині, привели до одержання віндезину, першого штучного похідного і джерела фармацевтичного препарату ELDISINE (1983).

Стосовно Poitier та ін., то їм автори винаходу зобов'язані другим штучним медичним похідним з біс-індольною структурою. Воно являє собою вінорелбін - молекулу, яка одержана напівсинтетичним шляхом на основі застосування катарантину і віндоліну і яка має могутні протипухлинні властивості. Вінорелбін вперше зареєстрований у Франції в 1989 р. під торговою назвою NAVELBINE® фірмою Pierre Fabre Medicament для лікування недрібноклітинного раку легені, потім для лікування метастатичного раку молочної залози в 1992 р. Пероральна форма була зареєстрована у Франції в 2001 р.

Ці протиракові лікарські засоби є у формі або готового до застосування розчину (ONCOVIN®, NAVELBINE®), або в порошковій формі (VELBE®, ELDISINE®). Вони повинні зберігатися в холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C під час транспортування і зберігання.

Кілька років тому створили нове сімейство за допомогою хімічних реакцій в надкислотному середовищі. Напівсинтетичне двофтористе похідне вінфлуїну знаходиться в даний час на стадії клінічної розробки.

Так само як і вінорелбін, вінфлуїн одержують з ангідровінбластину, який сам одержують в результаті біоміметичної реакції сполучення між катарантином і віндоліном.

З причин, що належать до розчинності у воді, вінфлуїн утворюється у формі водорозчинної солі. Наприклад, дитарtrat виділяють після ліофілізації водного розчину цієї солі.

Вінфлуїну дитарtrat є білим або практично білим порошком, який слід зберігати при негативній температурі, нижче -15 °C, у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Це вірно також і для вінорелбіну дитартрата.

Заявка даного заявника на патент Франції № 2863891 ("Фармацевтична композиція вінфлуїну для парентерального введення, одержання і застосування") зосереджена на стабілізуючому ефе-

кті розчинення водорозчинної солі вінфлуїну у водному середовищі. Один з пунктів її формули винаходу належить до хорошої стабільності композиції напротязі щонайменше 36 місяців при 5 °C ± 3 °C.

Несподівано цей винахід дозволив стабілізувати водорозчинні солі вінфлуїну і вінорелбіну не дивлячись на те, що вони перебувають в порошкоподібному стані. Тому стало можливим їх зберігання при кімнатній температурі і не нижче -15 °C, як зазначено вище.

Цей винахід оснований на стабільних препаратах ліофілізованих напівсинтетичних похідних алкалоїду вінса в присутності щонайменше одного вуглеводу, такого як моносахариди, відновлені або невідновлені, олігосахариди або полісахариди, такі як інулін, краще на стабільних препаратах водорозчинних солей напівсинтетичних похідних алкалоїду вінса і ще краще на стабільних препаратах ліофілізованих водорозчинних солей вінфлуїну і вінорелбіну у присутності дисахаридів, зокрема, сахарози, трегалози або лактози.

Відносне співвідношення напівсинтетичних похідних алкалоїду вінса і вуглеводу може варіювати від 1/1 до 1/20, зокрема, від 1/1 до 1/10 (мас/мас).

Краще, стабільні препарати ліофілізованих напівсинтетичних похідних алкалоїду вінса в присутності щонайменше одного вуглеводу, такого як моносахариди, відновлені або невідновлені, олігосахариди або полісахариди, такі як інулін, можуть містити буферну систему з рН від 3 до 4, зокрема, з рН, рівним 3,5, з метою підтримки рН розчину, одержаного після того, як ліофілізований продукт перерозчиняють у воді для препаратів для ін'єкцій при значенні, яке збільшує хорошу стабільність активного інгредієнта.

Як необмежуючий приклад, ця буферна система складається з оцтової кислоти і ацетату натрію, лимонної кислоти і цитрату натрію, винної кислоти і соди. Їх молярність складає від 0,005 M до 0,5 M, і зокрема, від 0,05 M до 0,2 M.

Нетоксичність цих початкових речовин при парентеральному введенні робить можливим застосування цих ліофілізованих продуктів у вигляді лікарських засобів для ін'єкцій при лікуванні раку.

Композиції, наведені нижче як необмежуючі приклади, і результати за їх стабільністю, в порівнянні з такими для початкової речовини, служать для ілюстрації даного винаходу.

Розчини, склад яких представлений в таблиці 1 нижче, готували, потім ліофілізували.

Приклад 1:

Таблиця 1

Ліофілізовані склади вінфлуїну

Сполуки	Посилання на склад	
	MP1892	MP1893
Вінфлуїну дитарtrat	68,35 мг	68,35 мг
Відповідний вінфлуїну	50,00 мг	50,00 мг
Сахароза	50,00 мг	75,00 мг
Оцтова кислота/0,1 M натрій -ацетатний буфер, рН = 3,5	достатньо для 2,00 мл	достатньо для 2,00 мл

Використовували таку технологію виготовлення:

1) послідовно розчиняють при перемішуванні сахарозу і вінфлуїну дитарtrat в основній частині оцтової кислоти/0,1 М натрій-ацетатного буферного розчину, pH = 3,5, необхідний для виготовлення,

2) доводять до кінцевого об'єму оцтовою кислотою/0,1 М натрій-ацетатним буферним розчином, pH = 3,5, і одержаний розчин гомогенізують,

3) стерилізують розчин шляхом фільтрації на гідрофільній 0,22 мкм полівініліденфторидній мембрані і розподіляють у скляні пляшечки I типу,

4) здійснюють операції ліофілізації в таких умовах: заморожування продукту при -48 °C,

первинне сушіння при 0,100 мбар (10 Па) протягом 37 г при швидкості 0,03 °C/хв, вторинне сушіння при 0,010 мбар (1 Па) протягом 16 г при 20 °C,

5) пляшечки закупорюють і загвинчують кришки.

Одержані ліофілізовані продукти зберігали протягом 6 місяців при 25 °C і відносній вологості (RH) 60 % разом з однією партією початкової речовини, вінфлуїну дитарtrата (партія 503).

Появу домішок, відповідних продуктам деградації, відстежували шляхом реєстрації змін в:

- поглинанні при 420 нм відновленого розчину через 6 місяців при 25 °C і 60 % відносної вологості, показаному на Фіг. 1.

- загальних домішках через 6 місяців при 25 °C і 60 % відносної вологості, виражених у вигляді відсотка і показаних на Фіг. 2.

Сахароза надає незаперечний стабілізуючий ефект. Цей ефект тим більший, чим вищий вміст сахарози, як видно за наслідками поглинання при 420 нм.

Слід зазначити, що ці абсолютно несподівані чудові результати можуть бути додатково покращені. Вінфлуїну дитарtrat є молекулою, яка чутлива до окиснення. Фахівцям в даній області дуже добре відомо, що об'єднання інертного газу, такого як азот або аргон, або гідрофільного антиоксидантного агента, такого як аскорбінова кислота і її похідні, солей сірчистої кислоти, таких як сульфат натрію і тіольні похідні, можуть збільшувати цю стабільність.

Захист, надаваний ліофілізованому вінфлуїну вуглеводами, такими як моносахариди, відновлені або невідновлені, олігосахариди або полісахариди, такі як інулін, і зокрема, дисахариди, не виявлений з іншими ексципієнтами, традиційно використовуваними як структуруючі агенти для ліофілізованих продуктів для ін'єкцій.

Представлені нижче композиції ліофілізували.

Приклад 2:

Таблиця 2

Ліофілізовані препарати вінфлуїну

Сполуки	Посилання на склад	
	MP1892	MP1893
Вінфлуїну дитарtrat	68,35 мг	68,35 мг
відповідний вінфлуїну	50,00 мг	50,00 мг
Трегалоza	80,00 мг	
Полівідон		100,00 мг
Оцтова кислота/0,1 М натрій-ацетатний буфер, pH = 3,5	достатньо для 2,00 мл	достатньо для 2,00 мл

Ліофілізовані продукти зберігали протягом 1 місяця при 5 °C, 25 °C - 60 % RH, а також при 40 °C - 75 % RH. Остання умова була надзвичайно важливою умовою для посилення виявлених відмінностей.

Загальний вміст домішок вимірювали за допомогою ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) і представляли у вигляді відсотка відносно

вінфлуїну. Результати, показані в таблиці нижче, є обчисленими відмінностями між вимірюваннями при 25 °C - 60 % RH, 40 °C - 75 % RH і вимірюваннями при 5 °C.

Таблиця 3: Результати загального вмісту домішок відносно вінфлуїну через 1 місяць. Відмінність між результатами при Відмінність між результатами при 25 °C і 5 °C 40 °C і 5 °C

Таблиця 3

Результати загального вмісту домішок відносно вінфлуїну через 1 місяць

	Відмінність між результатами при 25 °C і 5 °C	Відмінність між результатами при 40 °C і 5 °C
MP1762	0 %	0,5 %
MP1766	0,8 %	2,4 %

Результати, одержані для композиції MP1762 (трегалоza), є хорошими і ідентичними при 25 °C - 60 % RH і 5 °C.

Результати, одержані для композиції MP1766 (полівідон), є явно не відповідними.

Всі ці результати, особливо результати, одержані для 6 місяців зберігання при 25 °C - 60 % RH, зводяться до можливості для розробника фармацевтичних препаратів випускати протиракові композиції з терміном придатності більше 18 місяців

при кімнатній температурі, який усуває обмеження по транспортуванню і зберіганню препаратів при температурі від 2 °C до 8 °C.

Краще, композиція за винаходом містить понад 50 мг вінфлуїну на одну дозу.

У кращому втіленні композиція за винаходом може містити понад 50 мг вінфлуїну на одну дозу, наприклад, 100 мг або 250 мг. З цієї точки зору

приготування розчину перед ліофілізацією залишається таким самим, змінюється тільки об'єм розподілюваного розчину: 4 мл і 10 мл для раніше згаданих доз 100 мг і 250 мг вінфлуїну.

Розчини, склад яких наведений в таблиці нижче, готували, потім ліофілізували.

Приклад 3:

Таблиця 4

Ліофілізовані препарати вінорелбіну

Сполуки	Посилання на склад	
	AD341	AD344
Вінорелбіну дитартрат	28,52 мг	28,52 мг
відповідний вінорелбіну	20,00 мг	20,00 мг
Сахароза	200,00 мг	
Інулін		200,00 мг
Оцтова кислота/0,1 М натрій-ацетатний буфер, pH = 3,5	достатньо для 2,00 мл	достатньо для 2,00 мл

Одержані ліофілізовані продукти зберігали протягом 1 місяця при 25 °C - 60 % RH і 30 °C - 65 % RH і протягом 2 місяців при 5 °C і 25 °C - 60 % RH.

Загальний вміст домішок вимірювали за допомогою ВЕРХ і представляли відносно первинної величини.

Таблиця 5

Результати загального вмісту домішок через 1 місяць відносно величини первинної

	Відмінність між результатами при T ₀ і 25 °C	Відмінність між результатами при T ₀ і 30 °C
AD341	+ 0,13 %	+ 0,12 %
AD344	+ 0,05 %	+ 0,04 %

Таблиця 6

Результати загального вмісту домішок через 2 місяці відносно первинної величини

	Відмінність між результатами при T ₀ і 25 °C	Відмінність між результатами при T ₀ і 5 °C
AD341	+ 0,10 %	+ 0,06 %
AD344	+ 0,04 %	+ 0,04 %

У одних і тих самих умовах зберігання вихідна речовина вінорелбіну дитартрат демонструє зміну рівня домішок в результаті деградації, яка означає, що продукт слід зберігати при T менше -15 °C (середня зміна дорівнює +0,3 % через 3 місяці при 5 °C).

Одержані результати є надзвичайно сприятливими з точки зору зберігання при кімнатній температурі вінорелбіну, присутнього в дитартратній формі і ліофілізованого у присутності вуглеводу.

Композиція за даним винаходом також може містити кількість вінорелбіну на одну дозу, меншу або рівну 20 мг, наприклад, 10 мг і 50 мг. Приготування розчину перед ліофілізацією залишається точно таким самим і змінюється лише об'єм для розподілення: 1 мл і 5 мл для вищезазначених доз 10 мг і 50 мг, наявних у продажу.

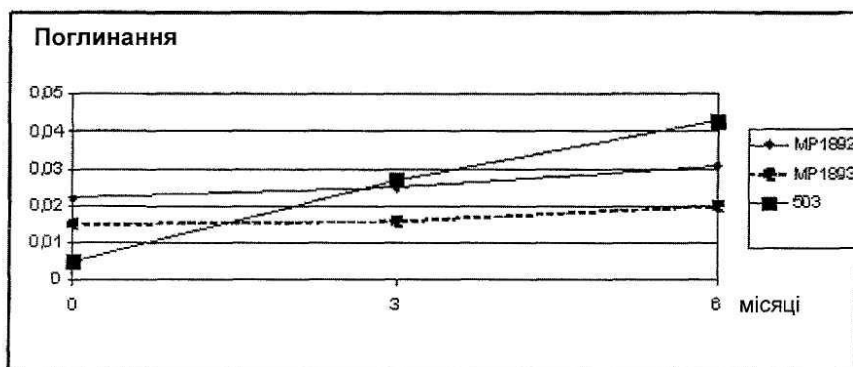
У одному конкретному втіленні винаходу фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом вводять шляхом інфузії внутрішньовенним шляхом

після розчинення у воді для препаратів для ін'єкцій і розведення в розчинах для інфузії, таких як розчини 0,9 % хлориду натрію або 5 % глюкози.

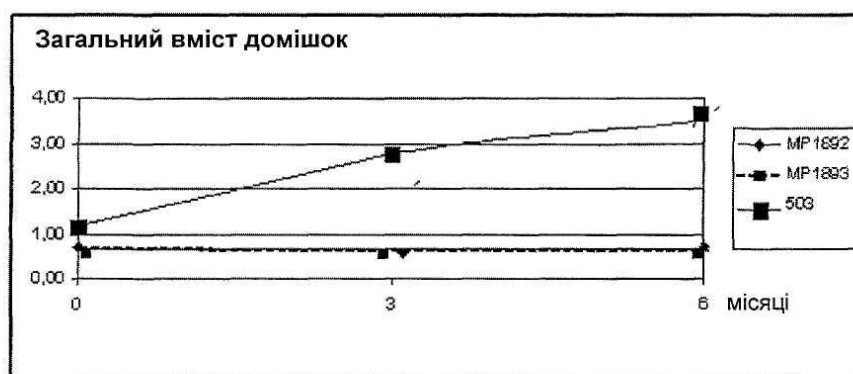
Цей винахід також належить до фармацевтичної композиції для вживання як лікарський засіб, особливо при лікуванні раку, краще шляхом парентерального введення, краще внутрішньовенним шляхом за допомогою інфузії, і ще краще під час хіміотерапії як антибластомний і протипухлинний агент.

Цей винахід також належить до застосування композиції за винаходом для виготовлення лікарського засобу, призначеного для парентерального введення, краще внутрішньовенним шляхом за допомогою інфузії, переважно для лікування раку.

Парентеральне введення, а саме внутрішньовенним шляхом, фармацевтичної композиції вінфлуїну або вінорелбіну згідно з даним винаходом робить можливим лікування видів раку, які чутливі до ефекту вінфлуїну або вінорелбіну.



Фіг. 1



Фіг. 2