



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75879 (13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 31/565
A61P 35/00
A61K 47/14
A61K 47/44МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ФУЛЬВЕСТРАНТУ (ВАРІАНТИ)

1

(21) 2002086628
(22) 08.01.2001
(24) 15.06.2006
(86) PCT/GB01/00049, 08.01.2001
(31) 0000313.7
(32) 10.01.2000
(33) GB
(31) 0008837.7
(32) 12.04.2000
(33) GB
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Еванс Джон Реймонд, GB, Гранді Розалінд Урсула, GB
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) EP, A, 0 346 014, 13.12.1989
WO, A, 96/19997, 04.07.1996
WO, A, 97/21440, 19.06.1997
(57) 1. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 30 % за масою або менше фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% за масою фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції, здатної після ін'єкції підтримувати концентрацію фульвестранту в плазмі крові принаймні на рівні 2,5нг/мл протягом щонайменше 2 тижнів.
2. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 30% або менше за масою фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% за масою фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту принаймні 45мг/мл.
3. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 25%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного спирту.

2

4. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 20%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного спирту.
5. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 15-25%мас./об. фармацевтично прийнятного спирту.
6. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 17-23%мас./об. фармацевтично прийнятного спирту.
7. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 60%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
8. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 50%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
9. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 45%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
10. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 40%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
11. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 35%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
12. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 30%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
13. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 25%мас./об. або менше фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
14. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 10-25%мас./об. фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
15. Фармацевтична композиція за п.2, яка містить 12-18%мас./об. фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника.
16. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 15-25% за масою фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, 10-25% за масою фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для

(13) C2

(11) 75879

(19) UA

виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мг/мл.

17. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 17-23% за масою фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, 12-18% за масою фармацевтично прийнятного неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мг/мл.

18. Фармацевтична композиція за п.17, в якій фармацевтично прийнятний спирт являє собою суміш етанолу і бензилового спирту.

19. Фармацевтична композиція за п.17, в якій фармацевтично прийнятний неводний складноєфірний розчинник вибраний з бензилбензоату, етилолеату, ізопропілміристату, ізопропілпальмітату або будь-якої їхньої суміші.

20. Фармацевтична композиція за п.17, в якій фармацевтично прийнятний неводний складноєфірний розчинник являє собою бензилбензоат.

21. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 15-25% за масою фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, 10-25% за масою бензилбензоату в рицинолеатному носії, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мг/мл.

22. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка містить фульвестрант, 17-23% за масою фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, 12-18% за масою бензилбензоату в рицинолеатному носії, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія,

якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мг/мл.

23. Фармацевтична композиція за п.22, в якій фармацевтично прийнятний спирт являє собою суміш етанолу і бензилового спирту.

24. Фармацевтична композиція за п.23, в якій етанол і бензиловий спирт присутні приблизно в рівній кількості у % за масою на об'єм композиції.

25. Фармацевтична композиція за п.22, в якій загальний об'єм композиції складає 6мл або менше, а концентрація фульвестранту складає щонайменше 45мг/мл.

26. Фармацевтична композиція за п.22, в якій загальна кількість фульвестранту в композиції становить 250 мг або більше, а загальний об'єм композиції складає 6 мл або менше.

27. Фармацевтична композиція за п.22, в якій загальна кількість фульвестранту в композиції становить 250мг, а загальний об'єм композиції складає від 5 до 5,25мл.

28. Фармацевтична композиція за п.22, в якій фармацевтично прийнятний спирт являє собою суміш 10% за масою етанолу на об'єм композиції та 10% за масою бензилового спирту на об'єм композиції, і композиція містить 15% за масою бензилбензоату на об'єм композиції, а рицинолеатний носій являє собою рицинову олію.

29. Фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, за п.22 для застосування при лікуванні людини.

30. Застосування фульвестранту для виготовлення фармацевтичної композиції за п.22 для лікування доброякісного або злоякісного захворювання молочної залози або статевих шляхів.

31. Шприц або флакон, що містить фармацевтичну композицію за п.28.

Даний винахід відноситься до нової фармацевтичної композиції з уповільненим вивільненням, адаптованої для введення шляхом ін'єкції, яка містить сполуку 7α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17β-діол, більш конкретно, до композиції, адаптованої для введення шляхом ін'єкції, яка містить сполуку 7α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17β-діол в розчині в рицинолеатному носії, який додатково містить щонайменше один спирт і неводний складноєфірний розчинник, який здатний змішуватися з рицинолеатним носієм.

Естрогенна депривація є фундаментальним принципом при лікуванні багатьох доброякісних і злоякісних захворювань молочної залози і статевих шляхів. У жінок в менопаузі це досягається усуненням функції яєчників шляхом хірургічним, радіотерапевтичним або медикаментозним шляхом, а у жінок в постменопаузі застосуванням інгібіторів ароматази.

Альтернативним підходом до виключення естрогенів є протидія естрогенам за допомогою антиестрогенів. Вони являють собою лікарські засоби,

які зв'язуються і конкурують за рецептори естрогенів (ER), які є в ядрах чутливої до естрогенів тканини. Звичайні нестероїдні антиестрогени, такі як тамоксифен, ефективно конкурують за скріплення з ER, але їх ефективність часто обмежена частковим агонізмом, який вони демонструють, що приводить до неповної блокади естроген-опосередкованої активності (Furr and Jordan 1984, May and Westley 1987).

Здатність нестероїдних антиестрогенів виявляти агоністичні властивості навела на думку про пошук нових сполук, які зв'язували би ER з високою афінністю, не активуючи ніяких нормальних транскрипціональних гормональних відповідей і подальших маніфестацій естрогенів. Вказані молекули повинні бути "чистими" антиестрогенами, які чітко відрізняються від подібних тамоксифену лігандів і здатні повністю усувати трофічні ефекти естрогенів. Вказані сполуки називають даунрегулювальниками рецепторів естрогенів (E.R.D.). Логічне обґрунтування для розробки і випробування нових, чистих, антиестрогенів [описане у Bowler et al. 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c. Wakeling and Bowler 1987, 1988].

Стероїдні аналоги естрадіолу з алкілсульфінільним бічним ланцюгом в положенні 7 α послужили першими прикладами сполук, позбавлених естрогенної активності (Bowler et al. 1989). Один з них, 7 α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17 β -діол, був вибраний для інтенсивного вивчення на основі його чистої антагоністичної у відношенні естрогенів активності і мав достовірно більш високу антиестрогенну ефективність в порівнянні з іншими доступними антиестрогенами. Дослідження *in vitro* і ранній клінічний досвід застосування

7 α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17 β -діолу викликали інтерес до розробки вказаного лікарського засобу як терапевтичного агента для застосування за естроген-залежними показаннями, такими як рак молочної залози і деякі доброякісні гінекологічні стани.

7 α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17 β -діол, або ICI 182 780, одержав міжнародну непатентовану назву фульвестрант, яка використовується далі в цьому документі. У назву фульвестрант автори даного винаходу включають його фармацевтично прийнятні солі і будь-які можливі сольвати.

Фульвестрант зв'язується з ER з афінністю, подібною афінності естрадіолу, і повністю блокує дію естрадіолу, стимулюючи зростання клітин пухлини молочної залози людини *in vitro*; він є більш могутнім і більш ефективним, ніж тамоксифен, з цієї точки зору. Фульвестрант повністю блокує утеротропну дію естрадіолу у пацюків, мишей і мавп, а також блокує утеротропну дію тамоксифену.

Оскільки фульвестрант не має естрогеноподібної стимулюючої дії, яка характерна для клінічно доступних антиестрогенів, таких як тамоксифен або тореміфен, він може запропонувати поліпшену терапевтичну дію, яка відрізняється більш швидкою, повною або тривалою регресією пухлини; більш низькою частотою або швидкістю розвитку резистентності до лікування і зменшенням інвазивності пухлини.

У інтактних дорослих пацюків за допомогою фульвестранту досягається максимальна регресія матки при такій дозі, яка не впливає несприятливим чином на щільність кісток або не веде до підвищення секреції гонадотропіну. Якщо це вірно і для людей, ці відкриття можуть представляти крайню важливість для клінічної практики. Зни-

ження щільності кістки обмежує тривалість естрогенної депривації при ендометріозі. Фульвестрант не блокує ER гіпоталамуса. Виключення естрогенів також викликає або загострює приливи і інші симптоми менопаузи; фульвестрант не буде викликати вказані ефекти, оскільки він не проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

[Європейська патентна заявка №0 138 504] описує деякі стероїдні похідні, які є ефективними антиестрогенними агентами. Опис включає в себе інформацію, яка відноситься до одержання стероїдних похідних. Зокрема, в прикладі 35 описана сполука

7 α -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-трієн-3,17 β -діол, яка конкретно вказана в п.4 формули винаходу. Описано також, що сполуки вказаного винаходу можуть виготовлятися для використання у формі фармацевтичної композиції, що включає в себе стероїдне похідне згідно з вказаним винаходом разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. Указано, що композиція може бути в формі, відповідній для перорального або парентерального введення.

Фульвестрант демонструє, як і інші сполуки на стероїдній основі, визначені фізичні властивості, які можуть робити складним виготовлення вказаних сполук у вигляді композиції. Фульвестрант є особливо ліпофільною молекулою, навіть в порівнянні з іншими стероїдними сполуками, а його розчинність у воді є надто низькою і становить приблизно 10нгмл⁻¹ (це оцінка за системою суміші вода/розчинник і розчинена речовина, оскільки вимірювання такої малої величини неможливо здійснити в системі тільки вода - розчинена речовина).

У цей час в продажу є ряд композицій стероїдів з уповільненим вивільненням, призначених для ін'єкцій. Звичайно у вказаних композиціях як розчинник використовується масло, і можуть бути присутніми також додаткові наповнювачі. Нижче, в таблиці 1, описано декілька композицій з уповільненим вивільненням, що є в продажу, призначених для ін'єкцій.

У композиціях, представлених в таблиці 1, використовується ряд різних масел для солюбілізації сполуки, а також використовуються додаткові наповнювачі, такі як бензилбензоат, бензиловий спирт і етанол. Об'єми масла, необхідні для солюбілізації стероїдного активного інгредієнта, невеликі. Досягається тривале вивільнення протягом періоду часу від 1 до 8 тижнів.

Таблиця 1

Композиції пролонгованої дії для внутрішньом'язових ін'єкцій на масляній основі

Найменування продукту	STEROID	Доза	Тип	Компанія	Джерело	Масло	BzBz	BzOH	EtOH	Доза	Дозування
SUSTANON 100	Тестостерону пропіонат	30мг, 60мг	Андроген	Organon	ABPI Data Sheet Comp. 1999	Araxico-ve		0,1мл		1мл	3 тижні
	Тестостерону фенілпропіон	60мг, 100мг									
PROLUTION DEPOT	Гідроксипрогестерону	250мгмл ⁻¹	Гестаген	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp.	Касторове	до 46%			1 або 2мл	1 тиждень

Продовження таблиці 1

TOCOGESTAN	Гідроксипрогестерону енантат	200мг	Гестаген	Theramax	Diet. Vidal 1999	Етилолеат	*40%			2мл	<1 тижня
	Прогестерон	50мг 250мг									
TROPHOBOLINE	Естрапронікат	1,3мг	Змішаний	Theramax	Diet. Vidal 1997	Оливкове	45%			1мл	15-30 днів
	Нандролону ундеканат	50мг									
	Гідроксипрогестерону	80мг									
NORISTERAT	Норетістерону енантат	200мг	Контрацептив	Schering HC	ABPI Data Sheet	Касторове	Так			1мл	8 тижнів
BENZO-GYNOESTRYL PROGESTERONE RETARD GRAVIBINAN	Естрадіолу гексагідро-бензоат	5мг, 250мгмл ⁻¹	Естрадіол	Roussel Pharlion Schering HC	Diet. Vidal 1998 Diet. Vidal 1999 Diet. Vidal 1995	Арахісове Касторове	Так			1мл	1 тиждень
	Гідроксипрогестерону капроат	5мгмл ⁻¹ , 250мгмл ⁻¹	Гестаген Змішаний							1 або 2мл	1 тиждень
PARABOLAN	Тренболон	76мг	Андроген	Negma	Diet. Vidal 1997	Арахісове		75мг	45мг	1,5мл	2 тижні
DELESTROGEN	Естрадіолу валерат	20мгмл ⁻¹ 40мгмл ⁻¹	Естрадіол	BMS	J. Pharm. Sci (1964)	Касторове	78% 58%	20% 40%	2% 2%		
DELALUTIN	17-гідроксипрогестерону	250мгмл ⁻¹	Гестаген	DMS	J. Pharm. Sci (1964)	Касторове	Так	Так	до 2%		

BzBz= бензилбензоат BzOH= бензиловий спирт EtOH= етанол

Diet. Vidal = словник Відаля

% являє собою мас./об., а * приблизна величина, виміряна безпосередньо за єдиним зразком

У прикладі 3 US 5 183 814 описана композиція фульвестранту для ін'єкцій на масляній основі, яка включає в себе 50мг фульвестранту, 400мг бензильового спирту і касторову олію в кількості, достатній для доведення об'єму розчину до 1мл. Виробництво композиції, [описаної в US 5 183 814], в промисловому масштабі буде ускладнено високою концентрацією спирту. Таким чином, існує необхідність зниження концентрації спирту в композиціях фульвестранту, і, в той же час, необхідність запобігання осадженню фульвестранту з композиції.

У таблиці 2 показана розчинність фульвестранту в ряді різних розчинників.

Таблиця 2

Розчинність фульвестранту

РОЗЧИННИК	РОЗЧИННІСТЬ (мгмл ⁻¹ при 25°C)
Вода	0,001
Арахісове масло	0,45
Кунжутне масло	0,58
Касторова олія	20
Migliol 810	3,06
Migliol 812	2,72
Етилолеат	1,25
Бензилбензоат	6,15
Ізопропілміристат	0,80
Span 85 (поверхнево-активний агент)	3,79
Етанол	>200
Бензиловий спирт	>200

Як можна бачити, фульвестрант значно краще розчиняється в касторовій олії, ніж в будь-якому з інших перевірених масел. Більш виражена розчинувальна здатність касторової олії відносно стероїдних сполук відома і приписується великій кількості гідроксильних груп рицинолеїнової кислоти, яка є головною складовою жирних кислот в триглі-

церидах, що є в касторовій олії [див. Riffkin et al. J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891].

Однак навіть при використанні найкращого розчинника на масляній основі, касторової олії, автори даного винаходу встановили, що неможливо розчинити фульвестрант тільки в розчиннику на масляній основі таким чином, щоб досягти досить високої концентрації для введення пацієнту дози в малому об'ємі ін'єкції, а також терапевтично значущої швидкості вивільнення. Для того, щоб досягти терапевтично значущої швидкості вивільнення, потрібна кількість фульвестранту зажадає великого об'єму композиції, щонайменше, 10мл. Це змушує лікаря ін'єкувати дуже великий об'єм композиції, щоб ввести дозу, досить високу, щоб лікувати людину.

Сучасне керівництво рекомендує внутрішньом'язово ін'єкувати не більше 5мл рідини за одну ін'єкцію. Фармакологічно активні дози, які потрібні для пролонгованої композиції фульвестранту тривалої дії, становлять приблизно 250мл. Отже, при розчиненні в касторовій олії необхідно вводити фульвестрант щонайменше в 10мл касторової олії.

Можна використати додавання органічних розчинників, в яких фульвестрант легко розчиняється і які здатні змішуватися з касторовою олією, таких як спирт. Шляхом додавання високих концентрацій спирту можна досягти концентрацій фульвестранту в композиції з касторовою олією >50мгмл⁻¹, що дає об'єми ін'єкції <5мл - див. таблицю 3, нижче. Автори несподівано встановили, що включення неводного складноэфірного розчинника, який здатний змішуватися з касторовою олією, і спирту дивним чином полегшує розчинення фульвестранту до концентрації щонайменше 50мгмл⁻¹ - див. таблицю 3, нижче. Це відкриття дивне, оскільки розчинність фульвестранту в не-

водних складноєфірних розчинниках - див. таблицю 2, вище - значно нижче розчинності фульвестранту в спирті. Розчинність фульвестранту також нижче в неводних складноєфірних розчинниках, ніж розчинність фульвестранту в касторовій олії.

Таким чином, автори пропонують як винахід фармацевтичну композицію, що включає в себе фульвестрант (переважно фульвестрант присутній в кількості 3-10%мас./об., 4-9%мас./об., 4-8%мас./об., 4-7%мас./об., 4-6%мас./об., і, найбільш переважно в кількості приблизно 5% мас./об.) в рицинолеатному носії, фармацевтично прийнятний неводний складноєфірний розчинник і фармацевтично прийнятний спирт; вказана композиція адаптована для внутрішньом'язового введення і підтримує терапевтично значущу концентрацію фульвестранту в плазмі крові протягом щонайменше 2 тижнів.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає в себе фульвестрант, яка адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції людині і яка здатна після ін'єкції підтримувати терапевтично значущу концентрацію фульвестранту в плазмі крові протягом щонайменше 2 тижнів.

Інші аспекти даного винаходу включають в себе фармацевтичну композицію, адаптовану для внутрішньом'язової ін'єкції, яка включає в себе фульвестрант, 30% або менше маси фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% маси фармацевтично прийнятного неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції, здатної після ін'єкції підтримувати терапевтично значущу концентрацію фульвестранту в плазмі крові протягом щонайменше 2 тижнів.

Інші аспекти даного винаходу включають в себе фармацевтичну композицію, адаптовану для внутрішньом'язової ін'єкції, яка включає в себе фульвестрант, 35% (переважно 30% і, в ідеалі, 25%) або менше маси фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% (переважно щонайменше 5% або, в ідеалі, 10%) маси фармацевтично прийнятного неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мгмл⁻¹. Щоб уникнути будь-яких сумнівів при використанні терміну "% маси на об'єм композиції" для складових компонентів композиції автори під вказаним терміном мають на увазі, що в одиниці об'єму композиції буде представлений певний процент складового компонента за масою, наприклад, 1% маси на об'єм композиції буде містити в 100мл об'єму композиції 1г складового компонента. Для ілюстрації:

% компонента × на об'єм композиції	маса компонента × в 1мл композиції
30%	300мг
20%	200мг
10%	100мг
5%	50мг
1%	10мг

Переважними фармацевтичними композиціями згідно з винаходом є композиції, описані вище, в яких:

1. Загальний об'єм композиції складає 6мл або менше, а концентрація фульвестранту складає щонайменше 45мгмл⁻¹.

2. Загальна кількість фульвестранту в композиції становить 250мг або більше, а загальний об'єм композиції складає 6мл або менше.

3. Загальна кількість фульвестранту в композиції становить 250мг, а загальний об'єм композиції становить 5-5,25мл.

Цінно, що в композицію можна включити додаткову кількість композиції, щоб дати можливість лікуючому лікареві або особі, що здійснює догляд за хворим, вводити дозу, що вимагається. Отже, коли потрібна доза 5мл, буде оцінений той факт, що в композиції буде також надлишок до 0,25мл, переважно до 0,15мл. Звичайно композиція буде знаходитися у флаконі або заздалегідь наповненому шприці, переважно в заздалегідь наповненому шприці, що містить стандартну дозу композиції, як описано в цьому документі, що також являє собою аспекти даного винаходу.

Переважні концентрації фармацевтично прийнятного спирту, присутнього в будь-якій з описаних вище композицій, складають щонайменше 3%мас./об., щонайменше 5%мас./об., щонайменше 7%мас./об., щонайменше 10%мас./об., щонайменше 11%мас./об., щонайменше 12%мас./об., щонайменше 13%мас./об., щонайменше 14%мас./об., щонайменше 15% мас./об, і, переважно, щонайменше 16%мас./об. Переважні максимальні концентрації фармацевтично прийнятного спирту в композиції становлять 28% мас./об, або менше, 22% мас./об, або менше і 20% мас./об, або менше. Переважні межі концентрації фармацевтично прийнятного спирту, присутнього в будь-якій з описаних вище композицій, вибираються з будь-якої мінімальної або максимальної величини, описаної вище, і, переважно становлять 3-35%мас./об., 4-35%мас./об., 5-35%мас./об., 5-32%мас./об., 7-32%мас./об., 10-30% мас./об., 12-28% мас./об., 15-25% мас./об., 17-23% мас./об., 18-22% мас./об, і, в ідеалі, 19-21%мас./об.

Фармацевтично прийнятний спирт може складатися з одного спирту або суміші двох або більше спиртів, переважно з суміші двох спиртів. Переважними фармацевтично прийнятними спиртами для парентерального введення є етанол, бензиловий спирт або суміш етанолу і бензинового спирту; переважно етанол і бензиловий спирт присутні в композиції в тих же мас./об, кількостях. Переважно суміш спиртів містить 10% мас./об, етанолу і 10% мас./об, бензинового спирту.

Фармацевтично прийнятний неводний складноєфірний розчинник може складатися з одного або суміші двох або більше фармацевтично прийнятних неводних складноєфірних розчинників, переважно з одного. Переважно фармацевтично прийнятний неводний складноєфірний розчинник для парентерального введення вибирають з бензилбензоату, етил олеату, ізопропілміристату, ізопропілпальмітату або будь-якої їх суміші.

Рицинолеатний носій переважно повинен бути представлений в композиції в пропорції щонайме-

нше 30% маси на об'єм композиції, в ідеалі, щонайменше 40% або щонайменше 50% маси на об'єм композиції.

Фахівцеві буде зрозуміло, що фармацевтично прийнятний спирт повинен бути такої якості, яка відповідає стандартам фармакопеї (таким, які описані в фармакопеях США, Великобританії, Європі і Японії), і як такий буде містити деяку кількість води і, можливо, інших органічних розчинників, наприклад, етанол в Фармакопеї США містить не менше 94,9% за об'ємом і не більше 96,0% за об'ємом етанолу, за результатами вимірювання при 15,56°C. Збезводнений спирт в Фармакопеї США містить не менше 99,5% етанолу за об'ємом, за результатами вимірювання при 15,56°C.

Переважні концентрації фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, присутнього в будь-якій з описаних вище композицій, складають щонайменше 5%мас./об., щонайменше 8%мас./об., щонайменше 10%мас./об., щонайменше 11%мас./об., щонайменше 12%мас./об., щонайменше 13%мас./об., щонайменше 15%мас./об., щонайменше 16%мас./об., щонайменше 17%мас./об., щонайменше 18%мас./об., щонайменше 19%мас./об., і щонайменше 20%мас./об. Переважні максимальні концентрації фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника становлять 60% мас./об. або менше, 50% мас./об. або менше, 45% мас./об. або менше, 40% мас./об. або менше, 35% мас./об. або менше, 30% мас./об. або менше і 25% мас./об. або менше. Переважні межі концентрації фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, присутнього в будь-якій з описаних вище композицій, вибираються з будь-якої мінімальної або максимальної величини, описаної вище, і, переважно становлять 5-60%мас./об., 7-55%мас./об., 8-50%мас./об., 10-50%мас./об., 10-45%мас./об., 10-40%мас./об., 10-35%мас./об., 10-30%мас./об., 10-25%мас./об., 12-25%мас./об., 12-22%мас./об., 12-20%мас./об., 12-18%мас./об., 13-17%мас./об., і, в ідеалі, 14-16%мас./об. Переважно складноефірний розчинник являє собою бензилбензоат, найбільш переважно з концентрацією 15%мас./об.

Фахівцеві буде зрозуміло, що фармацевтично прийнятний неводний складноефірний розчинник повинен бути такої якості, яка відповідає стандартам фармакопеї (таким, які описані в фармакопеях США, Великобританії, Європі і Японії).

Переважні комбінації фармацевтично прийнятного спирту і фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника в композиції перераховані нижче:

Фармацевтично прийнятний спирт (%мас./об.)	Фармацевтично прийнятний неводний складний ефір (%мас./об.)
10-30	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 і, в ідеалі, 14-16
17-23	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 і, в ідеалі, 14-16
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22 і, в ідеалі, 19-21	10-35
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-	12-18

22 і, в ідеалі, 19-21	
етанол і бензиловий спирт, найбільш переважно кожний приблизно 1 0%	бензилбензоат, найбільш переважно приблизно 15%

Використовуючи термін "рицинолеатний носій", автори мають на увазі масло, яке має як частину (щонайменше, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% або 95%мас./об.) свого складу тригліцериди рицинолеїнової кислоти. Рицинолеатний носій може являти собою синтетичне масло або, що зручно, являє собою касторову олію, в ідеалі, відповідне стандартам фармакопеї, як описано вище.

Автори даного винаходу несподівано встановили, що описані вище композиції згідно з винаходом після внутрішньом'язової ін'єкції забезпечують задовільне вивільнення фульвестранту протягом тривалого періоду часу.

Це відкриття було несподіваним з наступних причин.

1. Раніше заявники вивчали внутрішньом'язові ін'єкції фульвестранту у вигляді водної суспензії. Автори виявили обширне місцеве подразнення тканин в місці ін'єкції, а також погане вивільнення. Вважають, подразнення/запалення тканин відбувається через присутність фульвестранту у формі твердих частинок. Профіль вивільнення, як представляється, визначався поширеністю запалення/подразнення в місці ін'єкції, яка була мінливою і важко контролюваною. Також швидкість вивільнення фульвестранту була недостатньо високою, щоб бути клінічно значущою.

2. Дослідження авторів з використанням бензилового спирту, міченого ¹⁴C, показали, що він швидко розсіюється з місця ін'єкції і видалється з організму протягом 24 годин після введення.

Очікувалося, що етанол буде щонайменше так само швидко розсіюватися, якщо не швидше, з місця ін'єкції.

Відомо, що бензилбензоат метаболізується печінкою людини шляхом кон'югації з гліцином з утворенням гіпурової кислоти і виділяється з сечею - Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 32-е видання, сторінка 1103, і, отже, малоімовірно, що бензилбензоат присутній в місці ін'єкції протягом усього збільшеного періоду вивільнення.

Автори даного винаходу встановили, що незважаючи на швидку елімінацію додаткових солюбілізуючих наповнювачів, тобто, спирту і фармацевтично прийнятного неводного складноефірного розчинника, з носія композиції і місця ін'єкції після ін'єкування композиції, продовжене вивільнення фульвестранту на терапевтично значущих рівнях протягом збільшеного періоду часу все одно досягається за допомогою композиції за даним винаходом.

Використовуючи термін "терапевтично значущі рівні", автори мають на увазі, що у пацієнта досягаються концентрації фульвестранту в плазмі крові щонайменше 2,5нгмл⁻¹, в ідеалі, щонайменше, 3нгмл⁻¹, щонайменше, 8,5нгмл⁻¹, і до 12нгмл⁻¹. Переважні рівні в плазмі крові повинні складати менше 15нгмл⁻¹.

Використовуючи термін "продовжене вивільнення", автори мають на увазі, що досягається безперервне вивільнення фульвестранту протягом

щонайменше двох тижнів, щонайменше, трьох тижнів, і, переважно щонайменше, чотирьох тижнів. У переважному аспекті даного винаходу продовжене вивільнення досягається протягом 36 днів. Переважно продовжене вивільнення фульвестранту складає щонайменше 2-5 тижнів, і, більш переважно протягом наступних періодів часу (тижнів) 2,5-5, 2,5-4, 3-4, 3,5-4 і, найбільш переважно протягом щонайменше біля 4 тижнів.

Потрібно розуміти, що лікуючий лікар може побажати ввести внутрішньом'язову ін'єкцію розділеними дозами, тобто 5мл композиції вводяться послідовно у вигляді двох окремих ін'єкцій по 2,5мл, що складає ще один аспект даного винаходу.

Просте розчинення фульвестранту в рідкій композиції на масляній основі ще не забезпечує хороший профіль вивільнення або відсутність осадження лікарського засобу після ін'єкції в місці ін'єкції.

У таблиці 3 показана розчинність фульвестранту в касторовій олії як носії, який додатково містить спирти етанол і бензиловий спирт, з бензилбензоатом або без нього. Результати ясно показують позитивний вплив бензилбензоату на розчинність фульвестранту в касторовій олії, незважаючи на те, що фульвестрант має більш низьку розчинність в бензилбензоаті, ніж в спирті або касторовій олії.

Таблиця 3

Вплив бензилбензоату на розчинність фульвестранту в касторовій олії при 25°C

% мас/об.								
Етанол (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
Бензиловий спирт	5	5	5	5	10	10	15	15
Бензилбензоат		15		15		15		15
Касторова олія	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100
Розчинність Фульвестранту [мгмл ⁻¹]	27	36	46	54	45	65	76	102

У наступній таблиці 4 показана розчинність фульвестранту в ряді композицій на масляній основі, які містять одні і ті ж кількості спирту і бензилбензоату, але в яких вміст масла змінюється. Ці дані показують також розчинність фульвестранту після видалення спиртів.

Таблиця 4

Порівняння розчинності фульвестранту в композиціях на масляній основі, зі спиртами і без спиртів

Композиція (a)	Розчинність фульвестранту мг мл ⁻¹ @ 25°C	
	Повний носій	Носій мінус спирти
На основі касторової олії	81,2	12,6
На основі мігліолу 812-N	86,8	1,7
На основі кунжутного масла/касторової олії (1:1)	70,1	4,4
На основі кунжутного масла	45,7	0,7
На основі арахісового масла	40,2	<0,2

(a) Композиції повного носія включали в себе етанол [96%] (10%), бензиловий спирт (10%) і бензилбензоат (15%), приведений до певного об'єму за допомогою вказаного масла. До кожної суміші розчинників додавали надлишок фульвестранту і визначали розчинність.

Вплив композиції на осадження фульвестранту в місці ін'єкції

Композиція ^a	Дні						
	2	3	4	7	10	30	51
Композиція F1 на основі касторової олії	0	0	0	0	0	0	0
Композиція F2 на основі мігліолу 812-N	++ ^b	+++	+++	+++	+++	++	0
Композиція F3 на основі Кунжутного масла/касторової олії	+ ^c	++	++	+/-	++	+	+

0, +, ++, +++ = Міра осадження (не визначається, легка, помірна, сильна)

^a Композиції включали в себе фульвестрант (5%), етанол [96%] (10%), бензиловий спирт (10%) і бензилбензоат (15%), приведений до певного об'єму за допомогою вказаного масла.

^b Головним чином, великі голчасті кристали

^c Малі голчасті кристали або пучок кристалів

Осадження фульвестранту і профіль вивільнення визначали з використанням вказаних вище композицій і досліджень на кроликах *in vivo*.

На Фіг.1 показаний профіль вивільнення *in vivo* чотирьох композицій з другої частини таблиці 4 і показано вплив компонента жирного масла на профіль фульвестранту в плазмі крові протягом 5 днів після внутрішньом'язової ін'єкції кроликам (дані стандартизовані до 50мг на 3кг; дана середня величина; кількість тварин на кожний відрізок часу =8; зразки плазми аналізували на вміст фульвестранту за допомогою Іс-мс/мс, з подальшою екстракцією розчинника). Як можна бачити, композиція касторової олії показала особливо рівномірний профіль вивільнення, без ознак осадження фульвестранту в місці ін'єкції.

Таким чином, заявники представляють як ще одну ознаку даного винаходу фармацевтичну композицію з продовженим вивільненням, адаптовану для внутрішньом'язової ін'єкції, яка включає в себе фульвестрант; 35% (переважно 30% і, в ідеалі, 25%) або менше маси фармацевтично прийняттого спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% (переважно щонайменше 5% або, в ідеалі, 10%) маси фармацевтично прийняттого неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, з урахуванням додавання будь-яких додаткових необов'язкових фармацевтично прийнятних наповнювачів, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією фульвестранту щонайменше 45мгмл⁻¹.

Ще однією ознакою даного винаходу є фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, як описано вище, для використання при лікуванні людини.

Ще однією ознакою даного винаходу є спосіб лікування доброякісних або злоякісних захворювань молочної залози або статевих шляхів, переважно лікування рака молочної залози, шляхом введення людині, яка потребує вказаного лікування, за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції, фармацевтичної композиції з продовженим вивільненням на основі рицинолеатного носія, що включає в себе щонайменше 45мгмл⁻¹ фульвестранту; 35% (переважно 30% і, в ідеалі, 25%) або менше маси фармацевтично прийняттого спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% (переважно щонайменше

5% або, в ідеалі, 10%) маси фармацевтично прийнятного неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції.

Переважно при внутрішньом'язовій ін'єкції вводять об'єм 5мл.

Ще однією ознакою даного винаходу є застосування фульвестранту для виготовлення фармацевтичної композиції, як описано вище, для лікування доброякісного або злоякісного захворювання молочної залози або статевих шляхів, переважно для лікування рака молочної залози.

Для виготовлення композиції можна використати додаткові наповнювачі, які звичайно використовуються в даній області, наприклад, антиоксидантний консервант, барвник або поверхнево-активний агент. Переважним необов'язковим наповнювачем є поверхнево-активний агент.

Як описано вище, фульвестрант є придатним для лікування за естроген-залежними показаннями, таким як рак молочної залози і гінекологічні стани, такий як ендометріоз.

У цей час, крім фульвестранту, на стадії клінічного вивчення знаходиться інша молекула подібного типу. SH-646 (11 β -фтор-7 α -(14,14,15,15,15-пентафтор-6-метил-10-тіа-6-азапентадецил)естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол) приблизно також являє собою сполуку з тією ж дією, що і у фульвестранту, і має дуже схожу з ним хімічну будову. Вважають, що вказана сполука буде також володіти такими ж, як у фульвестранту, фізичними властивостями, і, отже, даний винахід також знайде застосування і для цієї сполуки.

Ще однією ознакою даного винаходу є фармацевтична композиція, адаптована для внутрішньом'язової ін'єкції, яка включає в себе 11 β -фтор-7 α -(14,14,15,15,15-пентафтор-6-метил-10-тіа-6-азапентадецил)естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол; 35% або менше маси фармацевтично прийнятного спирту на об'єм композиції, щонайменше 1% маси фармацевтично прийнятного неводного складноєфірного розчинника, здатного змішуватися з рицинолеатним носієм, на об'єм композиції, і таку кількість рицинолеатного носія, якої досить для виготовлення композиції з концентрацією 11 β -фтор-7 α -(14,14,15,15,15-пентафтор-6-метил-10-тіа-6-азапентадецил)естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діолу щонайменше 45мгмл⁻¹.

Інші ознаки теперішнього часу винаходи такі ж, як описано вище, але в них фульвестрант замінений на SH-646.

Приклад композиції

Фульвестрант змішували зі спиртом і бензиловим спиртом і перемішували до повного розчинення. Додавали бензилбензоат, і до кінцевої маси розчин доводили касторовою олією і перемішували (для зручності використали масу, а не об'єм, з використанням співвідношення маси і об'єму). Маса розчину тримали в атмосфері азоту. Розчин стерилізували фільтруванням з використанням одного або двох фільтрів з порозністю 0,2мкм. Стерильний фільтрат тримали під шаром азоту протягом всього процесу наповнення вказаним фільтратом в асептичних умовах промитих і депірогенозованих стерильних первинних контейнерів, наприклад, флаконів або шприців. У первинну упаковку вміщували надлишок вмісту для полегшення збирання потрібного об'єму дози. Перед тим як герметично запечатати первинні упаковки в асептичних умовах, їх вміщували під шар стерильного азоту.

Див. також діаграму протікання процесу, нижче.

Кількості кожного компонента композиції вибирають відповідно до опису потрібної композиції; приклади описані вище. Наприклад, наступні кількості кожного компонента додають для виготовлення композиції, яка містить

10% маси на об'єм бензилового спирту

10% маси на об'єм етанолу

15% маси на об'єм бензилбензоату

250мг фульвестранту на кожні 5мл кінцевої композиції і кількість, що залишилася у вигляді касторової олії

Література:

1. Bowler J., Lilley T.J., Pittam J.D., Wakeling A.E. Novel Steroidal pure antioestrogens. Steroids 1989; 54:71-99.

2. Wakeling A.E. Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects. American New York Academy Science 1990a; 595: 348-56.

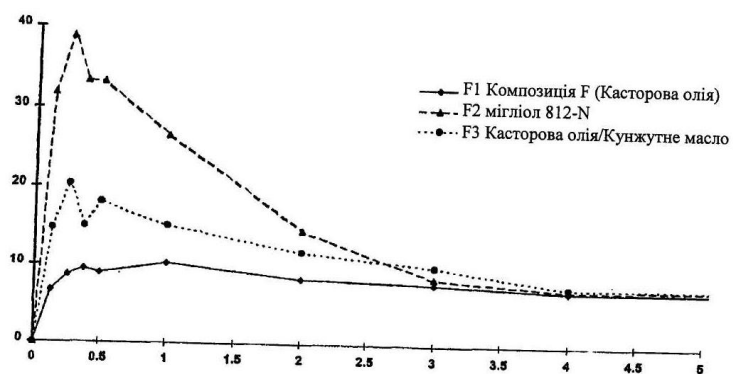
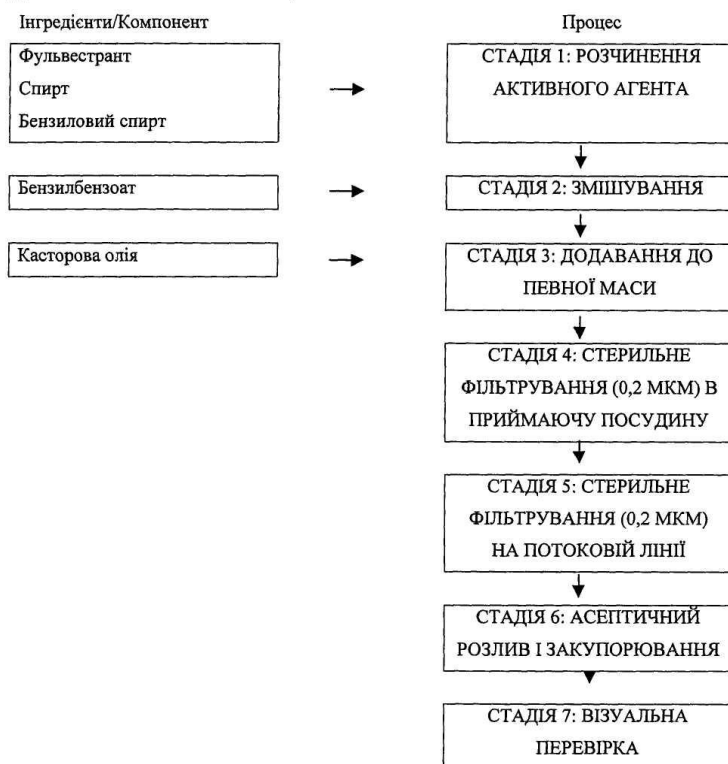
3. Wakeling A.E. Steroidal pure antioestrogens. In Lippman M., Dickson R., editors. Regulatory mechanisms in breast cancer. Boston: Kluwer Academic, 1990b: 239-57.

4. Wakeling A.E. Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer. Journal Steroid Biochemistry 1990c; 37: 771-5.

5. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. Journal Endocrinology 1987; 112: R7-10.

6. Wakeling A.E., Bowler J. Biology and mode of action of pure antioestrogens. Journal Steroid Biochemistry 1988; 3:141-7.

ДІАГРАМА ПРОТІКАННЯ ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ



Фіг. 1