

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036836**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.25

(21) Номер заявки
201790027

(22) Дата подачи заявки
2015.06.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ АБСОРБЦИИ ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПОСЛЕ ЕДЫ И НАТОЩАК

(31) 14173067.1

(32) 2014.06.19

(33) EP

(43) 2017.05.31

(86) PCT/EP2015/063606

(87) WO 2015/193380 2015.12.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СОЛУРАЛ ФАРМА АПС (DK)

(72) Изобретатель:
Хойгаард Бент (DK)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-2013303495
US-A1-2011160168
WO-A1-9524893
WO-A1-0009093
WO-A1-2014096139

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обеспечивающей достижение лимфатической абсорбции терапевтически активного липофильного соединения как после еды, так и натощак, содержащей терапевтически активное липофильное соединение, имеющее log P по меньшей мере 5, и самоэмульгирующуюся основу, при этом самоэмульгирующаяся основа содержит (а) жировой компонент в количестве по меньшей мере 500 мг, достаточном для достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, и (b) гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) 10 или выше, при этом массовое отношение (а):(b) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:2.

B1

036836

036836

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства, способную доставлять и контролировать всасывание через лимфу соединений, имеющих $\log P$ по меньшей мере 5, и предназначенную для перорального применения.

В изобретении предложен способ контроля всасывания таких соединений для улучшения абсорбции и в тоже время уменьшения вариабельности абсорбции, тем самым обеспечивая преимущество, что их можно принимать как после еды, так и натощак, с пониженным влиянием или с отсутствием влияния пищи на всасывание соединения.

Самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства необязательно может быть приготовлена в виде твердой пероральной лекарственной формы с дополнительным модифицированием высвобождения, что приводит к лучшей всасываемости через лимфу по сравнению с известными пероральными твердыми лекарственными формами указанных соединений. В изобретении предложена композиция твердой пероральной лекарственной формы, содержащая самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства может частично содержаться в ядре таблетки для улучшения прессуемости указанной таблетки.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим продуктам, а также к биологически активным добавкам.

Уровень техники

В то время как твердые пероральные лекарственные формы (гранулы, таблетки или капсулы и т.д.) представляют собой наиболее удобный и гибкий путь введения, но также остается фактом то, что многие соединения имеют очень плохие и вариабельные характеристики пероральной абсорбции. Пероральное введение данных соединений делает их непригодными для получения достаточно высоких уровней в плазме для наличия терапевтической активности, или достаточно стабильных уровней в плазме крови в пределах терапевтического окна для поддержания терапевтического эффекта и для того, чтобы избежать пиковых токсических уровней. Проблемы абсорбции, как правило, относятся к категории очень низкой растворимости или низкой проницаемости. Низкая растворимость приводит к тому, что соединения проходят через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), не растворяясь и, следовательно, без всасывания. Проблемы проницаемости возникают тогда, когда соединение растворяется, но не всасывается в достаточной степени для получения каких-либо значимых уровней в крови. Данные проблемы с проницаемостью могут быть связаны со множеством факторов, наиболее часто с (1) метаболической неустойчивостью в желудочно-кишечном тракте, с (2) экстенсивным метаболизмом при прохождении барьера желудочно-кишечного тракта (типичный CYP-метаболизм), с (3) пресистемным метаболизмом при попадании из воротной вены в печень и с (4) субстратом для эффлюксного насоса Р-гликопротеина (Р-рр) в желудочно-кишечном тракте.

Пептиды являются примером класса молекул, которые, как правило, показывают плохую пероральную абсорбцию из-за экстенсивного метаболизма в желудочно-кишечном тракте, прежде всего из-за ферментативного разложения в желудке и верхних отделах кишечника.

Паклитаксел является еще одним примером соединения, имеющего проблемы с проницаемостью. Паклитаксел представляет собой таксан, применяемый для лечения онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы и рак яичников, и имеющий $\log P$ 3,6. В настоящее время паклитаксел доступен только для внутривенных инфузий из-за очень низкой и вариабельной пероральной абсорбции, которая не может обеспечить соответствующие терапевтические концентрации лекарственного средства. Паклитаксел является молекулой с очень низкой растворимостью ($<0,05$ мг/мл). CYP3A4 метаболизм в кишечнике и печени, а также Р-рр-опосредованная эффлюксная активность являются важными препятствиями для пероральной абсорбции паклитаксела, как описано Kruijer и др. (The Oncologist 7, 516-530, 2002) и Jong Soo Woo и др. (Pharm. Res. 20, 24-30, 2003)).

Еще одним примером может служить внутривенное введение лекарственного средства пропофола, так из-за чрезмерного пресистемного метаболизма при пероральном введении он имеет биодоступность только 3% или ниже. На сегодняшний день пропофол (2,6-диизопропилфенол) является наиболее широко применяемым общим анестетиком - седативным агентом, но его применение ограничено внутривенным введением, требующим применения только лишь в медицинских учреждениях. Тем не менее пропофол имеет большой спектр фармакологических свойств, которые можно лучше использовать, если сделать пероральную лекарственную форму достаточно биодоступной. Пропофол является мощным антиоксидантом, и было показано, что он стимулирует протеинкиназу С, ингибирует поступление кальция в мышечные клетки и увеличивает чувствительность к кальцию миофиламентов в миоцитах желудочков. Пропофол также является мощным прямым сосудорасширяющим и бронхолитическим средством и обладает противовоспалительными и противосудорожными свойствами.

Лимфатический путь является альтернативным путем относительно пероральной абсорбции, с помощью которого высоколипофильные соединения могут получать доступ в системный кровоток посредством всасывания в хиломикронах, секретируемых тонким кишечником, и таким образом транспортироваться в лимфу. Кроме того, данный путь имеет преимущество, заключающееся в избегании пресистемного метаболизма в печени.

Лимфатическая абсорбция представляет собой сложный процесс, на который влияет как состав, так и прием пищи, во время приема дозы препарата. В литературе описано, что липофильные соединения с высокими значениями $\log P$ могут всасываться в энтероциты и могут включаться в липопротеины внутри энтероцитов. Соединение должно раствориться в желудочно-кишечном тракте и пройти через непроницаемый слой воды перед всасыванием в энтероциты. Для достижения этого лекарственные средства можно "спрятать" в мицеллы, образованные либо из продуктов липидного расщепления и желчи, либо из поверхностно-активных веществ, присутствующих в препарате.

Жирные кислоты и моноглицериды поглощаются одновременно и вновь синтезируются в триглицериды, которые образуют центр липопротеинов. Затем эти липопротеины подвергаются экзоцитозу из энтероцитов в полость и должны диффундировать в лимфу. Данный транспорт соединения можно увеличить за счет увеличения потока липопротеинов, который опять-таки будет зависеть от количества липидов в кишечнике.

Поскольку жирные кислоты и моноглицериды имеют решающее значение для данного механизма абсорбции, они должны поступать или из пищи, или из композиции соединения. Они могут быть в виде жиров, триглицеридов, моноглицеридов или жирных кислот. Для всасывания жиры должны быть переварены ферментами в желудке и кишечнике до жирных кислот и моноглицеридов. Хорошая дисперсия до мелких капель помогает расщеплению за счет увеличения поверхности жировых частиц, давая доступ ферментам. В литературе описаны различные комбинации жиров, глицеридов или жирных кислот, которые протестированы на влияние на лимфатическую абсорбцию. Не было достигнуто общего согласия, какая из комбинаций является оптимальной, но из литературных источников четко видно, что жировая композиция играет важную роль, также как и принятое количество жира. Khoo и др. (Pharm.Res., 20, 1460-1464, 2003) продемонстрировали, что было достаточно всего 600 мг приготовленной жировой композиции для запуска метаболизма липидов в желудочно-кишечном тракте и индукции высокой лимфатической абсорбции соединения галофантрина у собак натошак. Кроме того, было показано, что экзогенные липиды, поставляемые в препарате, вызывают транспорт эндогенных липидов, так как было обнаружено 5-кратное увеличение потока липидов, транспортируемого к лимфе, по сравнению с липидами из препарата.

Чтобы быть успешным препаратом-кандидатом в состав лекарственной формы для направленной лимфатической абсорбции, соединение должно иметь $\log P$ по меньшей мере 5 и высокую растворимость в липидах. Для выполнения данных требований может потребоваться химическая модификация соединения для прикрепления липофильного фрагмента к исходной молекуле для увеличения липофильных свойств соединения до такой степени, что будет возможен лимфатический транспорт. Модифицированное соединение после всасывания преобразуется обратно в исходное соединение путем ферментативного расщепления или в кровяном русле, или на месте действия. Однако выбор соединения, удовлетворяющего этим требованиям, сделает его подходящим для лимфатической абсорбции, но не обязательно ограничит вариabельность биодоступности при пероральном введении, если соединение не будет принято вместе с пищей с высоким содержанием жира.

Тестостерона ундеканат является примером такого соединения, используемого для лечения мужского гипогонадизма. При пероральном введении тестостерон подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму, как во время всасывания в ЖКТ, так и в печени. Поэтому тестостерон не доступен в качестве коммерческого перорального продукта. Поэтому было разработано производное тестостерона, такое как тестостерона ундеканат, и продаваемое для пероральной доставки. Тестостерона ундеканат (ТУ) представляет собой липофильный эфир пролекарства тестостерона, имеющего $\log P$ примерно 8,7. Тестостерона ундеканат получают в касторовом масле/пропиленгликольмонолаурате (смесь 293 мг) в мягких желатиновых капсулах, таких как капсулы Андриол®. Однако было показано, что лимфатическая абсорбция ТУ из данного состава очень сильно зависит от потребления пищевых жиров. Поэтому данный препарат всегда следует принимать с нормальным количеством пищи для обеспечения абсорбции тестостерона ундеканата. Поскольку абсорбция сильно зависит от приема пищи, то абсорбция становится очень вариabельной и часто недостаточной. Согласно инструкции Андриола® при пероральном введении биодоступность тестостерона ундеканата у пациента после еды более чем в 50 раз выше, чем натошак. Из-за данного пищевого эффекта пероральный тестостерон ундеканат является не подходящим средством для пациентов, которые имеют низкое потребление пищи или низкое потребление жиров, например как у многих пожилых пациентов. Таким образом, одним из основных недостатков данной пероральной лекарственной формы является вариabельность абсорбции и тем самым ненадежная биодоступность при пероральном введении, и колебания уровней в сыворотке крови становятся ниже терапевтического уровня, что приводит к ненадежной эффективности.

Абиратерона ацетат применяется для лечения метастатического рака предстательной железы. Данный АФИ имеет низкую растворимость в воде и $\log P$ 5,1. Соединение имеет низкую проницаемость, что приводит к вариabельности абсорбции. АФИ продается как пероральный препарат Зитига®, который принимают на пустой желудок, так как абсорбция АФИ сильно варьируется и повышается при приеме пищи. Поэтому прием пищи увеличивает риск серьезных побочных эффектов лекарственного средства.

Омега-3 масла, такие как триглицериды, этиловые эфиры, свободные жирные кислоты и их производные, применяемые для фармацевтических препаратов и биологически активных добавок, имеют широкий спектр биологических преимуществ. Омега-3 масла характеризуются наличием высоких значений $\log P \geq 5$ и высокой растворимости в липидах. Тем не менее, когда они изготовлены в виде капсул, такие масла часто показывают неполную и вариабельную абсорбцию при ряде различных путей абсорбции в ЖКТ.

Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что определенная жировая композиция, содержащая моноглицериды длинноцепочечных жирных кислот и/или триглицериды длинноцепочечных жирных кислот, может оказывать содействие соединению, имеющему $\log P$ по меньшей мере 5, для достижения лимфатической абсорбции соединения как после еды, так и натощак, а также дополнительно для достижения высокой биодоступности при пероральном введении и в то же время низкой вариабельности абсорбции.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обеспечивающей достижение лимфатической абсорбции терапевтически активного липофильного соединения как после еды, так и натощак, содержащей терапевтически активное липофильное соединение, имеющее $\log P$ по меньшей мере 5, и самоземульгирующуюся основу, при этом самоземульгирующаяся основа содержит (а) жировой компонент в количестве по меньшей мере 500 мг, достаточном для достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих,

при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот,

при этом длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и

(b) гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) 10 или выше,

при этом массовое отношение (а):(b) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:2.

Такая композиция, как правило, выбрана из жидкости, геля, гранулы, капсулы или таблетки.

В еще одном варианте реализации композиции жировой компонент содержит моноглицерид и триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, в котором массовое отношение триглицеридов к моноглицеридам находится в диапазоне примерно от 2,8:1 примерно до 1:5.

В еще одном варианте реализации композиции количество жирового компонента составляет от 500 до 1200 мг.

В еще одном варианте реализации композиции массовое отношение (а):(b) находится в диапазоне примерно от 4:1 примерно до 1:2.

В еще одном следующем варианте реализации композиции длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из линоленовой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, линолевой кислоты и стеариновой кислоты.

В еще одном варианте реализации композиции длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из линоленовой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, линолевой кислоты и стеариновой кислоты.

В еще одном следующем варианте реализации композиции жировой компонент, содержащий триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, выбран из масла природного происхождения. В одном варианте реализации масло природного происхождения выбрано из соевого масла, оливкового масла, кунжутного масла, сафлорового масла, арахисового масла (arachidis oil), рапсового масла, подсолнечного масла, кокосового масла, кукурузного масла, масла из семян подсолнечника, хлопкового масла, пальмового масла и арахисового масла (peanut oil), а также любой их комбинации.

В еще одном варианте реализации композиции жировой компонент выбран из оливкового масла, соевого масла, смеси оливкового масла и моноолеата глицерина, и смеси соевого масла и моноолеата глицерина. В одном варианте реализации жировой компонент не содержит какого-либо триглицерида, а содержит только моноглицерид, такой как моноолеат глицерина.

В еще одном варианте реализации композиция при разбавлении в очищенной воде образует капли, у которых d_{50} менее чем примерно 200 мкм. В одном варианте реализации капли имеют d_{50} менее чем примерно 150 мкм, такие как менее чем примерно 100 мкм, такие как менее чем примерно 40 мкм, менее чем примерно 20 мкм, менее чем примерно 10 мкм или менее чем примерно 5 мкм.

В еще одном следующем варианте реализации композиции терапевтически активное липофильное соединение находится в твердом ядре, таком как ядро таблетки. В одном варианте реализации основа адсорбирована внутри твердого ядра. В еще одном варианте реализации основа адсорбирована внутри ядра таблетки. В другом варианте реализации терапевтически активное липофильное соединение растворено в самоземульгирующейся основе и адсорбировано внутри твердого ядра. В еще одном следующем варианте реализации терапевтически активное липофильное соединение растворено в самоземульгирующейся основе и адсорбировано внутри ядра таблетки.

В еще одном варианте реализации композиция представляет собой таблетку, имеющую твердое ядро, содержащее терапевтически активное липофильное соединение и самоэмульгирующуюся основу, адсорбированную в твердом ядре,

при этом терапевтически активное липофильное соединение растворено в самоэмульгирующейся основе и адсорбировано внутри твердого ядра или при этом терапевтически активное липофильное соединение частично или полностью входит в состав твердого ядра, и тогда самоэмульгирующаяся основа адсорбирована внутри твердого ядра,

при этом твердое ядро имеет пористость по меньшей мере 30% от объема, в частности по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%,

при этом твердое ядро содержит диоксид кремния в количестве по меньшей мере 40% по массе от общей массы композиции без терапевтически активного липофильного соединения, и

при этом жировой компонент присутствует в количестве, достаточном для усиления или стимулирования кишечного лимфатического транспорта соединения при пероральном введении как натощак, так и после еды, по сравнению с композицией без компонента самоэмульгирующейся основы в указанном твердом ядре.

В еще одном варианте реализации композиции гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из этоксилатов гидрогенизированного касторового масла, полисорбатов и любой их комбинации.

В еще одном следующем варианте реализации композиции терапевтически активное липофильное соединение выбрано из абиратерона ацетата, ацитретина, аллилэстренола, альфа-токоферола, амидарона, апрепитанта, аторвастатина, бексаротена, бромкриптина, кандесартана, цинакальцета, кломифена, диэтилстилбестрола, дигомо-гамма-линолевой кислоты, эбастина, эргокальциферола, фенофибрата, фузидиевой кислоты, галофантрина, ирбесартана, изотретиноина, итраконазола, лапатиниба, лираглутида, лоратидина, нандролона деканоата, нелфинавира, олмесартана, орлистата, позаконазола, пробуккола, ралоксифена, ритонавира, тамоксифена, телмисартана, тепренона, типранавири, валсартана и зуклопентиксола. Каждое из этих соединений представляет собой отдельные варианты реализации и может быть выбрано в качестве конкретного липофильного соединения в любом из указанных выше вариантов реализации и аспектов настоящего изобретения, как, например, абиратерона ацетат.

В еще одном варианте реализации композиции терапевтически активное липофильное соединение выбрано из соединения, модифицированного путем присоединения липофильного фрагмента для повышения липофильности липофильного соединения до $\log P$ по меньшей мере 5, делая его пригодным для лимфатического всасывания. Как правило, соединение представляет собой пролекарство, например как эфир или амид. Примеры таких пролекарств выбраны из паклитаксела докозагексаеноата, паклитаксела ундеканоата, паклитаксела олеата и паклитаксела стеарата; октреотида, ковалентно связанного с жирной кислотой с по меньшей мере 20 атомами углерода в амидной форме; лейпролида, ковалентно связанного с эфиром жирной кислоты с помощью алифатических или ароматических гидроксильных групп, присутствующих в пептиде; пропופола, ковалентно связанного с эфиром жирной кислоты с помощью фенольной ароматической гидроксильной группы; и тестостерона ундеканоата. Каждое из этих модифицированных соединений представляет собой отдельные варианты реализации и может быть выбрано в качестве конкретного липофильного соединения в любом из указанных выше вариантов реализации и аспектов настоящего изобретения, как, например, паклитаксела докозагексаеноата.

Другие объекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Предполагают, что эффективную лимфатическую абсорбцию липофильных соединений с высоким $\log P$ и высокой растворимостью в триглицеридах можно достичь с небольшими количествами липидов, что имеет значение для составов с однократной дозой.

Улучшение лимфатической абсорбции липофильных соединений может быть достигнуто двумя путями.

Солюбилизацию жировых компонентов в мицеллы можно достичь за счет правильного выбора поверхностно-активных веществ. Солюбилизация улучшит скорость расщепления жира и количество жира и липофильного соединения, транспортируемого через неперемешиваемый слой воды. Солюбилизация липофильного соединения и состав препарата является частью технологической концепции настоящего изобретения.

Кроме того, правильный выбор жировых компонентов, которые запускают метаболизм липидов в желудочно-кишечном тракте и индуцируют высвобождение липофильного соединения в лимфатическую систему, является частью технологической концепции настоящего изобретения. Контраст между данными, сообщаемыми Khoo и др. (Pharm. Res., 20, 1460-1464, 2003) и Schnabel и др. (Clin Endocrin. 66, 579-585, 2007), дал авторам настоящего изобретения возможность понять, что жировая композиция и количество жира являются важными параметрами, если система должна контролировать лимфатическое поглощение. Количество жира вызывает сложности, особенно если липофильное соединение принимают натощак, и если жировая композиция не является оптимальной или количество слишком низкое, то вариативность абсорбции будет ожидаемым результатом.

Наиболее вероятно, что эффективный состав основан на включении большего количества выбранных солюбилизаторов и жиров, что приведет к повышению биодоступности снижения и/или снижению вариабельности по сравнению с существующими составами липофильных соединений. Кроме того, наличие состава для контроля лимфатического всасывания устранил необходимость одновременного приема пищи.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, имеющее $\log P$ по меньшей мере 5, и основу, при этом основа содержит (а) жировой компонент в количестве, достаточном для контроля и достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот.

Примеры соединений с $\log P$ по меньшей мере 5, которые могут подходить для состава согласно настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются) следующие: абиратерона ацетат, ацитретин, аллилэстренол, альфа-токоферол, амидарон, апрепитант, аторвастатин, бексаротен, бромокриптин, кандесартан, цинакальцет, кломифен, диэтилстилбестрол, дигомо-гамма-линолевую кислоту, эбастин, эргокальциферол, фенофибрат, фузидиевую кислоту, галофантрин, ирбесартан, изотретиноин, итраконазол, лапатиниб, лираглутид, лоратидин, нандролон деканоат, неффинавир, олмесартан, орлистат, позаконазол, пробукол, ралоксифен, ритонавир, такролимус, тамоксифен, телмисартан, тепренон, типранавир, валсартан, зуклопентиксол.

Липофильное соединение, которое может быть в форме свободной кислоты, свободного основания или в форме соли и смеси липофильных соединений, может применяться там, где оно терапевтически эффективно.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, которое должно быть модифицировано путем, например, присоединения липофильного фрагмента для повышения липофильности соединения до $\log P$ по меньшей мере 5, делая его пригодным для лимфатического всасывания. Такой липофильный фрагмент может быть в виде сложного эфира или амида. При последующей абсорбции связь фрагмента расщепляется при помощи эндогенных пептидаз или гидролизуетеся при помощи гидроксилаз, тем самым высвобождая активную молекулу в кровяном русле или на месте терапевтического действия. Композиция дополнительно содержит основу, при этом основа содержит (а) жировой компонент в количестве, достаточном для контроля и достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот, и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот.

Паклитаксел является примером соединения, имеющего $\log P$ менее 5, которое можно этерифицировать для получения достаточно высокой липофильности для лимфатической абсорбции в указанной композиции. Примерами таких сложных эфиров являются без ограничения докозагексаеноат, ундеканоеат, олеат и стеарат.

Пропофол представляет собой другой пример соединения, которое может быть этерифицировано с получением сложного эфира жирной кислоты, такого как, без ограничения, пропофоллацетат, пропофолундеканоат, пропофолпальмитат, пропофололеат, пропофолдокозагексаеноат и пропофолэйкозапентаеноат.

Тестостерон является примером другого соединения, имеющего $\log P$ менее 5, которое можно этерифицировать для получения достаточно высокой липофильности для лимфатической абсорбции в указанной композиции. Примерами таких сложных эфиров без ограничения являются ундеканоеат, пальмитат и олеат.

Еще одной группой соединений, которые необходимо модифицировать, являются пептиды, которые могут быть липофильно модифицированы сложным эфиром или амидом. Размер и длину липофильного фрагмента, прикрепленного к пептиду, можно варьировать для получения достаточной липофильности указанного соединения. Октреотид является примером относительно гидрофильного небольшого пептида, имеющего $\log P$ около 1. Путем присоединения жирной кислоты по меньшей мере с 20 атомами углерода в амидной форме получают соединение с $\log P$ по меньшей мере 5. Другим примером может служить нонапептид лейпролид, имеющий $\log P$ примерно 3, где сложный эфир жирной кислоты можно получить на алифатических или ароматических гидроксильных группах, присутствующих в пептиде, с получением $\log P$ по меньшей мере 5.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит соединение, которое представляет собой омега-3 или омега-6 масло или их смесь, например как триглицериды, свободные омега-3-жирные кислоты, этиловые эфиры омега-3-жирных кислот, соли или их производные, имеющие $\log P$ по меньшей мере 5. Композиция дополнительно содержит основу, при этом основа содержит (а) жировой компонент в количестве, достаточном для контроля и достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот, и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот.

Примерами омега-3-жирных кислот являются, но не ограничиваются, альфа-линоленовая кислота

(АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК), и примером омега-6-жирной кислоты является гамма-линоленовая кислота (ГЛК). Примерами этиловых эфиров омега-3-жирных кислот являются, но не ограничиваются, этиловый эфир ЭПК: этиловый эфир (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты, этиловый эфир ДГК: этиловый эфир (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаеновой кислоты. Каждое из этих омега-3 масел представляет собой отдельные варианты реализации и может быть выбрано в качестве конкретного липофильного соединения или омега-3 масла в любом из указанных выше вариантов реализации и аспектов настоящего изобретения, как, например, АЛК. Каждое из этих омега-6 масел представляют собой отдельные варианты реализации и может быть выбрано в качестве конкретного липофильного соединения или омега-6 масла в любом из указанных выше вариантов реализации и аспектов настоящего изобретения, таком как, например, ГЛА.

В одном варианте реализации основа дополнительно содержит (b) гидрофильное поверхностно-активное вещество, при этом массовое отношение (a):(b) составляет примерно от 10:1 примерно до 1:2, например, как примерно от 4:1 примерно до 1:2. Массовое отношение (a):(b) может находиться в диапазоне примерно от 40:60 примерно до 80:20, например, как примерно от 50:50 примерно до 70:30. В одном варианте реализации отношение (a):(b) находится в диапазоне примерно от 55:45 примерно до 65:35, таким как примерно 60:40.

Гидрофильное поверхностно-активное вещество может быть любым из описанных в настоящем документе. Подходящие гидрофильные поверхностно-активные вещества включают этоксилаты гидрогенизированного касторового масла (такое как полиоксил 35 касторового масла), полисорбаты (такой как полисорбат 80) или любое другое гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) 10 или выше и любые комбинации из вышеперечисленного.

В другом варианте реализации жировой компонент дополнительно содержит триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, в котором массовое отношение триглицеридов к моноглицеридам находится в диапазоне примерно от 2,8:1 примерно до 1:5. Когда один или более триглицеридов присутствует в жировом компоненте, отношение триглицерида к моноглицериду может находиться, например, в диапазоне примерно от 2:1 примерно до 1:5, например, как примерно от 3:2 примерно до 1:4. В одном варианте реализации отношение составляет примерно от 1:1 примерно до 1:3.

В еще одном варианте реализации жировой компонент присутствует в количестве, достаточном для усиления или стимулирования кишечного лимфатического транспорта липофильного соединения при пероральном введении как натощак, так и после еды, по сравнению с композицией без жирового компонента.

В еще одном варианте реализации количество жирового компонента составляет по меньшей мере примерно 500 мг, например, как по меньшей мере 600 мг, по меньшей мере 700 мг, по меньшей мере 800 мг, по меньшей мере 1000 мг, например, как примерно от 500 примерно до 1000 мг.

В еще одном варианте реализации композиции количество жирового компонента составляет от 500 мг до 10 г. Например от 1500 мг до 10 г, 2000 мг до 8 г, 3000 мг до 7 г, 4000 мг до 6 г или от 2000 мг до 6 г.

Специалисту в данной области техники известно, что большие количества жира возможно придется вводить в более чем одной композиции, при этом становится ясно, что, например, 2400 мг жира, возможно, предпочтительно вводить в виде 6 доз по 400 мг жира каждая или в виде 3 доз по 800 мг каждая. Поэтому композиция согласно настоящему изобретению подразумевает одну или более композиций, содержащих, как правило, по меньшей мере 500 мг жира в общем, например 5 капсул, содержащих по 100 мг жира каждая, или, например, 6 капсул, содержащих по 400 мг жира каждая.

В еще одном следующем варианте реализации композиция демонстрирует $AUC_{(0-inf)}(натощак)/AUC_{(0-inf)}(после\ еды)$ по меньшей мере примерно 0,4. Настоящая композиция демонстрирует повышенную биодоступность и пониженный эффект приема пищи. Не будучи связанными или ограниченными теорией, авторы полагают, что препарат достигает данный результат путем контроля и усиления абсорбции липофильного соединения кишечной лимфатической системой, а не через порталное кровообращение. В предпочтительном варианте реализации композиция демонстрирует $AUC_{0-inf}(натощак)/AUC_{0-inf}(после\ еды)$ (т.е. $AUC_{(0-inf)}(натощак)/AUC_{(0-inf)}(после\ еды)$) по меньшей мере примерно 0,4. В других предпочтительных вариантах реализации состав демонстрирует $AUC_{0-inf}(натощак)/AUC_{0-inf}(после\ еды)$ по меньшей мере примерно 0,6, по меньшей мере примерно 0,7 или по меньшей мере примерно 0,8.

Длина длинноцепочечных жирных кислот в моноглицеридах и триглицеридах может находиться в диапазоне от 14 до 24 атомов углерода.

В еще одном варианте реализации длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, таких как от 16 до 20 атомов углерода.

В еще одном следующем варианте реализации длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, таких как от 16 до 20 атомов углерода.

Подходящие жирные кислоты для моноглицеридов и триглицеридов включают, но не ограничиваются, (А) линолевую кислоту (18:2), (В) олеиновую кислоту (18:1), (С) пальмитиновую кислоту (16), (D) линолевую кислоту (18:3) и (Е) стеариновую кислоту (18:0). Первое число в круглых скобках в предыдущем предложении относится к числу атомов углерода в цепи жирной кислоты, а второе число отно-

сится к степени ненасыщенности (например, 1 указывает на 1 двойную связь).

Когда в жировом компоненте присутствуют триглицериды, они могут, как правило, присутствовать в виде масел. В еще одном варианте реализации жировой компонент, содержащий триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, выбран из масла, такого как соевое масло, оливковое масло, кунжутное масло, сафлоровое масло или любой их комбинации.

Иногда жировой компонент не содержит какого-либо триглицерида, а содержит только моноглицерид, такой как моноолеат глицерина.

В другом варианте реализации жировой компонент содержит моноглицериды и триглицериды.

В еще одном варианте реализации жировой компонент выбран из оливкового масла.

В еще одном следующем варианте реализации жировой компонент выбран из соевого масла.

В еще одном следующем варианте реализации жировой компонент выбран из омега-3 масла.

В еще одном варианте реализации жировой компонент выбран из смеси оливкового масла и моноолеата глицерина.

В еще одном следующем варианте реализации жировой компонент выбран из смеси соевого масла и моноолеата глицерина.

В еще одном следующем варианте реализации жировой компонент выбран из омега-3 масла и моноолеата глицерина.

Состав основы может представлять собой жидкость, и он также может быть самоэмульгирующимся при введении в водные среды. В некотором варианте реализации композиция при разбавлении в очищенной воде образует капли, у которых d_{50} менее чем примерно 50 μm . В еще одном варианте реализации композиция при разбавлении в очищенной воде образует капли, у которых d_{50} менее чем примерно 200 мкм, такие как менее чем примерно 150 мкм, такие как менее чем примерно 100 мкм, такие как менее чем примерно 40 мкм, такие как менее чем примерно 20 мкм, менее чем примерно 10 мкм или менее чем примерно 5 мкм, например, как капли, имеющие d_{50} в диапазоне примерно от 0,01 примерно до 200 μm , например, как примерно от 0,1 примерно до 40 μm .

В еще одном варианте реализации липофильное соединение находится в твердом ядре, таком как ядро таблетки.

В еще одном следующем варианте реализации основа адсорбирована внутри твердого ядра. Когда композиция представлена в форме таблетки, липофильное соединение необязательно может быть растворено в основе или липофильное соединение необязательно может быть полностью или частично включено в ядро таблетки перед адсорбцией основы. В одном варианте реализации липофильное соединение растворено в основе и адсорбировано внутри твердого ядра.

Когда лекарственная форма является твердой, она может представлять собой прессованную или формованную таблетку, имеющую твердость примерно от 20 примерно до 150 N.

В еще одном варианте реализации липофильное соединение (имеющее $\log P$ по меньшей мере 5) представляет собой пролекарство, такое как сложный эфир или амид.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть выбрана из жидкости, геля, гранулы, капсулы или таблетки. В одном варианте реализации композиция, например пероральная, может представлять собой жидкость. В таком случае липофильное соединение солюбилизировано в основе. В другом варианте реализации композиция, например пероральная, представляет собой капсулу, и в таком случае липофильное соединение солюбилизировано в основе и помещено в мягкие или твердые капсулы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, такой как твердая пероральная лекарственная форма, содержащей фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. Композиция может быть включена в твердую пероральную лекарственную форму, содержащую сорбент, как описано ниже. Соединение может быть солюбилизировано в основе или оно может быть полностью или частично добавлено в композицию перед прессованием в таблетку.

Кроме того, абсорбция в твердом ядре, таком как ядро таблетки, может иметь преимущества в системе замедленного высвобождения SEED в желудочно-кишечном тракте. Когда самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства изготовлена в виде капсулы, самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства, как правило, немедленно высвобождается после перорального приема, в то время как самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства адсорбирована в ядре таблетки, растворение самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства модифицировано и замедлено в некоторой степени. Этот эффект можно наблюдать при сравнении профилей растворения самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства из капсулы или таблетки. Неожиданно оказалось, что таблетки снижают скорость высвобождения самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства, также помогая снижению вариабельности абсорбции, таким образом, способствуя профилю абсорбции в дальнейшем почти не зависеть от приема пищи. Это особенно важное и полезное свойство для соединений, имеющих узкое терапевтическое окно.

Также было показано преимущество наличия ядра таблетки в лекарственной форме, даже без активного соединения, первоначально растворенного в самоэмульгирующейся системе доставки лекарственного средства. Это особенно выгодно для применения, когда соединение представляет собой жид-

кость и требуется высокая нагрузка соединения в лекарственной форме, и особенно для омега-3 жирных кислот, триглицеридов, этиловых эфиров и их производных, где высокую абсорбцию и более низкую вариабельность и устранение вкуса рыбы или неприятного запаха (burbs) можно достичь за счет дозирования масла, абсорбированного в таблетке, по сравнению с дозированием в обычной капсуле.

Еще один вариант реализации представляет собой таблетки для перорального применения, содержащие (i) адсорбирующее вспомогательное вещество, (ii) необязательно связывающее вещество или агент, усиливающий высвобождение, (iii) необязательно разрыхлитель или другие стандартные вспомогательные вещества для таблеток, (iv) композицию согласно настоящему изобретению.

Твердая пероральная лекарственная форма может быть получена путем приготовления гранулята из адсорбирующего вспомогательного вещества и необязательно (а) связывающего(их) вещества (веществ), и путем приготовления таблетки, содержащей адсорбирующее вспомогательное вещество, необязательно связывающее вещество, необязательно агент, усиливающий высвобождение, необязательно разрыхлитель и необязательно другие обычные вспомогательные вещества для таблеток (связывающие вещества, лубриканты, усилители текучести и т.д.), и путем адсорбирования смеси соединения в основе в таблетках, до тех пор, пока липофильное соединение адсорбируется, например, примерно до 50% или более (например, 70% или более) адсорбционной емкости.

Адсорбцию можно выполнять путем помещения таблетки в избыточное количество липофильного в соединения в основе в течение достаточного количества времени. В одном варианте реализации адсорбцию выполняют под давлением. Период адсорбции соединения может составлять примерно от 15 мин примерно до 10 ч.

Еще один вариант реализации представляет собой способ доставки соединения в системный кровоток через систему лимфатического транспорта при пероральном введении в организм млекопитающего твердой пероральной лекарственной формы или перорального фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, твердая пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере примерно 300 мг (например, по меньшей мере примерно 400 мг, по меньшей мере примерно 500 мг, по меньшей мере примерно 550 мг или по меньшей мере примерно 600 мг) длинноцепочечных липидов, которые представляют собой моноглицерид длинноцепочечных жирных кислот, триглицерид длинноцепочечных жирных кислот или моно- и триглицерид длинноцепочечных жирных кислот.

В еще одном варианте реализации суммарное содержание длинноцепочечных липидов в твердой пероральной лекарственной форме находится в диапазоне примерно от 600 примерно до 800 мг, например, такой как примерно от 600 примерно до 700 мг.

В типичном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма содержит (A) твердый носитель, содержащий адсорбент диоксид кремния; и (b) смесь, содержащую липофильное соединение в основе, содержащей (a) жировой компонент в количестве, достаточном для достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, при этом жировой компонент содержит моноглицерид длинноцепочечных жирных кислот, и (ii) необязательно, одно или более гидрофильных поверхностно-активных веществ, при этом (ai) смесь адсорбирована в пористом диоксиде кремния и (bi) твердая пероральная лекарственная форма содержит примерно от 600 примерно до 1000 мг длинноцепочечных липидов (например, примерно от 600 примерно до 800 мг).

Как описано в настоящем документе, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить таким образом, чтобы избежать необходимости перорального введения соединения после еды.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения композиции согласно настоящему изобретению, включающему получение липофильного соединения с основой, при этом основа содержит (a) жировой компонент в количестве по меньшей мере 500 мг, достаточном для достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих, при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот, при этом длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и (b) гидрофильное поверхностно-активное вещество, в котором массовое отношение (a):(b) составляет примерно от 10:1 примерно до 1:2, таким образом, что пероральное введение композиции после еды или натощак облегчает доставку соединения в системный кровоток через систему лимфатического транспорта.

Твердая пероральная лекарственная форма согласно настоящему изобретению может обеспечивать ряд преимуществ по сравнению с традиционными способами доставки соединения субъекту. Например, твердые пероральные лекарственные формы, содержащие композицию согласно настоящему изобретению, могут обеспечивать достаточную биодоступность при пероральном введении липофильного соединения и в то же время низкую вариабельность абсорбции независимо от того, находится ли субъект в сытом или голодном состоянии. Соответственно, в описанных способах лечения, твердые пероральные лекарственные формы можно вводить после еды или натощак.

Это особое выгодно при введении лекарственных средств с узким терапевтическим индексом (липофильные соединения), где вариабельность абсорбции из-за пищи может приводить к риску серьезных побочных эффектов или недостаточных уровней лекарственного средства. Это также является преимуществом при лечении пожилых пациентов, которые, как правило, не употребляют достаточного количества жира для достижения удовлетворительной абсорбции лекарственного средства, которая зависит от приема пищи.

Твердые пероральные лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут в значительной степени избегать попадания соединения в печень через портальное кровообращение.

Это имеет преимущества для соединений, подвергающихся экстенсивному метаболизму при прохождении барьера ЖКТ или являющихся субстратами для эффлюксного насоса P-GP и, следовательно, не абсорбирующихся через воротную вену в достаточном количестве для достижения терапевтических уровней лекарственного средства, или лекарственных средств, имеющих высокий пресистемный метаболизм, что делает невозможным достаточную абсорбцию.

Состав в форме таблетки может иметь несколько преимуществ, включая снижение эффекта приема пищи, возможность включения функциональных покрытий, защиту от кислорода, целевое высвобождение, применение вспомогательных веществ, не совместимых с капсулами, более простой процесс производства, а также использование стандартного оборудования.

Соединение

Липофильное соединение может представлять собой пролекарство или соль лекарственного средства, как описано выше. Соединение должно иметь $\log P$ по меньшей мере 5.

Как описано выше, соединение может солюбилизировано в основе перед адсорбцией на твердом адсорбенте твердой пероральной лекарственной формы или соединение может солюбилизировано в основе перед помещением в капсулы.

В типичном варианте реализации пероральная лекарственная форма содержит соединение, частично или полностью включенное в ядро с таблетки вместе адсорбентом и основой, адсорбированном в этом ядре таблетки, с получением твердой пероральной лекарственной формы. Адсорбированная основа может быть с наличием или отсутствием солюбилизированного соединения.

В еще одном варианте реализации соединение само по себе не солюбилизировано в основе, адсорбированной на твердой пероральной лекарственной форме. Это особенно выгодно для применения, когда АФИ (липофильное соединение) представляет собой жидкость, и требуется высокая нагрузка соединения в лекарственной форме, особенно для соединений, например, как для омега-3 жирные кислоты, триглицериды, этиловые эфиры и их производные, где высокую абсорбцию и более низкую вариабельность и устранение вкуса рыбы или неприятного запаха можно достичь за счет дозирования масла, адсорбированного в таблетке, по сравнению с дозированием в обычной капсуле.

Основа

Основа может состоять из липидов (моно- и/или триглицеридов) и необязательно гидрофильных поверхностно-активных веществ, как описано в настоящем документе.

Термин липиды, если не указано иное, относится к насыщенным, моновенасыщенным и полиненасыщенным жирным кислотам и их производным. Производные включают сложные эфиры, такие как моно-, ди- и триглицериды, а также фосфолипиды или другие сложные эфиры глицерина.

Липиды могут состоять из длинноцепочечных жирных кислот от C_{14} до C_{24} или их производных, с наличием от 14 атомов углерода в цепи жирной кислоты до 24 атомов углерода в цепи жирной кислоты. Жирная кислота может быть насыщенной, моновенасыщенной или полиненасыщенной жирной кислотой или ее производным. Каждая цепь в жирной кислоте или в глицериде может иметь, например, 0, 1, 2 или 3 двойных связи. Термин "длинноцепочечный липид" относится к жирной кислоте с длинной цепью (т.е. C_{14} или более, такой как C_{14} - C_{24} или C_{16} - C_{18}), а также к производным длинноцепочечных жирных кислот. Примеры подходящих липидов для основы включают те липиды, которые стимулируют выработку эндогенных липидов, такие как описаны в патенте США № 6096338, полное содержание которого включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Липиды могут быть приготовлены с липофильным соединением в виде масла природного происхождения, такого как соевое масло, оливковое масло, арахисовое масло, рапсовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, масло из семян подсолнечника, хлопковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, омега-3 масла или их комбинаций. Другие подходящие липиды включают, но не ограничиваются, моно- и ди-глицериды вышеуказанных масел, моноолеат глицерина, монолинолеат глицерина и любые сочетания из вышеперечисленного.

Липид(ы) могут применяться отдельно или в сочетании с одним или более. В одном варианте реализации липиды сами по себе или в комбинации с поверхностно-активным веществом стимулируют выработку эндогенного липида или иным образом усиливают или стимулируют лимфатический транспорт лекарственного средства или производного лекарственного средства. Например, основа может быть выбрана из длинноцепочечных липидов и длинноцепочечных липидов в сочетании с гидрофильным поверхностно-активным веществом.

Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут подходить для применения, включают

сложные эфиры моно- или диглицеридов (такие как сложные эфиры уксусной, янтарной, молочной, лимонной или винной кислоты), пропиленгликоль, моно- или диэфиры жирных кислот, сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот, кислоты и сложные эфиры этоксилатов жирных кислот, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, продукты переэтерификации триглицеридов и полиалкиленполиола природного или гидрогенизированного растительного масла, этоксилаты спиртов, сополимеры полиоксиэтилена или полиоксипропилена, фосфолипиды, производные на основе полиоксиэтиленасорбита и жирных кислот (такие как полисорбаты, например, полисорбат 80), касторовое масло или этоксилаты гидрогенизированного касторового масла, например, полиоксил 35 касторового масла/Cremophor EL™, анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия или олеат натрия, алкилфенольные поверхностно-активные вещества, а также смеси таких поверхностно-активных веществ. В таких комбинациях поверхностно-активное вещество может действовать так, чтобы способствовать всасыванию жирных кислот из просвета кишечника. В одном варианте реализации гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением ГЛБ >10, такое как Cremophor EL™, необязательно применяют в сочетании с дополнительным поверхностно-активным веществом, которое может представлять собой гидрофобное поверхностно-активное со значением ГЛБ <10.

Как правило, основа содержит липид, выбранный из оливкового масла, соевого масла, омега-3 масла, моноолеата глицерина и любых комбинаций из вышеперечисленного. В одном варианте реализации основа содержит оливковое масло и моноолеат глицерина. В другом варианте реализации основа содержит соевое масло и моноолеат глицерина. В еще одном варианте реализации основа содержит омега-3 масло и моноолеат глицерина.

Когда основа содержит поверхностно-активное вещество, оно, как правило, выбрано из полисорбата 80, полиоксила 35 касторового масла, а также любого сочетания из вышеперечисленного.

В одном варианте реализации основа содержит (а) липиды оливкового масла и моноолеат глицерина и (b) поверхностно-активное вещество полиоксил 35 касторового масла.

В предпочтительном варианте реализации основа содержит (а) липиды соевого масла и моноолеат глицерина и (b) поверхностно-активное вещество полиоксил 35 касторового масла.

В другом предпочтительном варианте реализации основа содержит (а) липиды оливкового масла и моноолеат глицерина и (b) поверхностно-активные вещества полисорбат 80 и полиоксил 35 касторового масла.

В еще одном варианте реализации основа содержит смесь (а) длинноцепочечных липидов и (b) поверхностно-активные вещества (гидрофильные поверхностно-активные вещества). Массовое отношение (а):(b) может находиться в диапазоне примерно от 8:1 примерно до 1:6. Например, массовое отношение (а):(b) может составлять примерно от 4:1 примерно до 1:2. В одном варианте реализации массовое отношение (а):(b) находится в диапазоне примерно от 3:1 примерно до 1:2. В другом варианте реализации массовое отношение (а):(b) находится в диапазоне примерно от 2:1 примерно до 1:1. В одном предпочтительном варианте реализации массовое отношение (а):(b) составляет примерно 3:2.

Основа предпочтительно присутствует в количестве, достаточном для усиления или стимулирования лимфатического транспорта липофильного соединения. См. Porter и др., Pharm. Res. 20(9): 1460-1465 (2003). В одном варианте реализации жировой компонент присутствует в количестве по меньшей мере примерно 500 мг. Например, количество может составлять примерно от 0,05 примерно до 4 г, например, как примерно от 0,1 примерно до 1 г, что соответствует количеству, которое легко можно включить в твердую дозированную пероральную лекарственную форму. В другом варианте реализации жировой компонент присутствует в количестве, которое составляет по меньшей мере примерно 600 мг, например, примерно от 600 примерно до 1200 мг или примерно от 600 примерно до 1000 мг. В еще одном варианте реализации жировой компонент присутствует в количестве, которое составляет по меньшей мере от 500 мг до 10 г. Например, как от 1500 мг до 10 г, 2000 мг до 8 г, 3000 мг до 7 г, 4000 мг до 6 г или от 2000 мг до 6 г.

Основа может быть приготовлена в виде эмульсий на основе липидов, или микроэмульсий, или самоэмульгирующихся микроэмульсионных составов. Самоэмульгирующимися и самоэмульгирующимися микроэмульсионными составами являются такие составы, которые самопроизвольно образуют эмульсии или микроэмульсии при контакте содержимого твердой пероральной лекарственной формой с желудочными или кишечными жидкостями, и их обычно называют самоэмульгирующимися системами доставки лекарственных средств (SEDDS) или самоэмульгирующимися микроэмульсионными системами доставки лекарственных средств (SMEDDS).

Предполагается, что липофильное соединение сольбилизовано в основе до или после адсорбции основы в пероральной лекарственной форме.

Твердый носитель

Твердый носитель, который представляет собой гранулят, может быть спрессован в виде таблетки, которая содержит адсорбирующее вспомогательное вещество, а именно диоксид кремния, и необязательно связывающее(ие) вещество(а) и/или разрыхлитель. Твердая таблетка может быть инертной, или альтернативно твердая таблетка может включать липофильное соединение частично или полностью. Твердый носитель может быть в виде таблетки. Твердый носитель способен адсорбировать основу.

Когда твердый носитель находится в форме гранул, медианный размер частиц гранул может находиться в диапазоне примерно от 5 примерно до 600 мкм, например примерно от 10 примерно до 300 мкм. Гранулы могут быть спрессованы для получения таблетки, которую используют в качестве твердого носителя.

Адсорбирующее вспомогательное вещество

Адсорбирующее вспомогательное вещество, как правило, формирует основной объем твердого носителя. Адсорбирующее вспомогательное вещество (и твердый носитель) имеет пористость, например, более примерно 10% об./об., такую как более примерно 15% об./об., более примерно 20% об./об., более примерно 30% об./об. или более чем примерно 30% об./об.. В предпочтительном варианте реализации, пористость составляет более примерно 30% об./об., например примерно от 30 примерно до 50% об./об.. В другом варианте реализации пористость составляет вплоть до примерно 97% (например, примерно от 90 примерно до 94%) (например, Zeofree 5170 или Aeroperl 300).

Адсорбирующее вспомогательное вещество может иметь медианный размер частиц примерно от 5 примерно до 600 мкм, например, примерно от 10 примерно до 300 мкм. В одном варианте реализации пористое вспомогательное вещество может иметь размер частиц примерно от 10 примерно до 150 мкм.

Твердый носитель может содержать адсорбирующее вспомогательное вещество в концентрации примерно 20% мас./мас. или более, такой как примерно 25% мас./мас. или более, примерно 30% мас./мас. или более, примерно 35% мас./мас. или более, примерно 40% мас./мас. или более, примерно 45% мас./мас. или более, примерно 50% мас./мас. или более, примерно 60% мас./мас. или более, примерно 70% или более, примерно 80% или более, примерно 90% или более, примерно 95% или более или примерно 98% или более. В дополнительных вариантах реализации, адсорбирующее вспомогательное вещество присутствует в концентрации примерно от 20 примерно до 95% мас./мас., например, как примерно от 30 примерно до 90% мас./мас., примерно от 50 примерно до 90% мас./мас., примерно от 60 примерно до 90% мас./мас., примерно от 70 примерно до 90% мас./мас., примерно от 65 примерно до 85% мас./мас., примерно от 75 примерно до 85% мас./мас. или примерно от 70 примерно до 80% мас./мас. в расчете на 100% общей массы твердого носителя.

Многие адсорбирующие вспомогательные вещества находятся в группе оксидов металлов и силикатов металлов. Было установлено, что диоксид кремния более инертный по отношению к добавленным активным ингредиентам по сравнению с другими адсорбирующими вспомогательными веществами.

Однако диоксид кремния недостаточно хорошо прессуется, и даже специалистам нелегко производить таблетки с высокими уровнями диоксида кремния. Требуются высокие уровни адсорбирующего вспомогательного вещества для адсорбции количества жидкости, необходимого согласно настоящему изобретению. Поэтому часть настоящего изобретения посвящена выбору подходящих вспомогательных веществ для улучшения плохой прессуемости диоксида кремния, чтобы иметь возможность получать таблетки с высоким содержанием диоксида кремния без растрескивания и кэппинга. Для достижения данной цели на соответствующих уровнях протестировали очень длинный список связывающих вспомогательных веществ. Из большинства этих составов получали таблетки с кэппингом и плохими когезивными свойствами, что приводило к разрушению таблеток. Примеры твердых носителей, приведенные в данном документе, показывают предпочтительные связывающие вспомогательные вещества для использования с диоксидом кремния.

В предпочтительном варианте реализации адсорбирующее вспомогательное вещество представляет собой диоксид кремния, такое как Zeofree 5170 (доступен у J.M. Huber Corporation) или Aeroperl (доступен у Evonik industries).

Дополнительные вспомогательные вещества

Твердое ядро пероральной лекарственной формы, такой как таблетка, может дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры таких вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются, наполнители, разбавители, связывающие вещества, лубриканты, вещества, способствующие скольжению, усилители, смачивающие агенты, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, поглотители металлов, регуляторы pH, подкисляющие агенты, подщелачивающие агенты, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, стабилизирующие агенты, красители, комплексообразователи, эмульгирующие и/или солюбилизующие агенты, усилители абсорбции, модификаторы высвобождения, вкусовые агенты, агенты, маскирующие вкус, увлажнители и подсластители.

Примеры подходящих наполнителей, разбавителей и/или связывающих веществ включают лактозу (например, высушенную распылением лактозу, α -лактозу, β -лактозу), микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, сахарозу, агарозу, сорбит, маннит, декстрины, мальтодекстрины, крахмалы или модифицированные крахмалы (включая картофельный крахмал, кукурузный крахмал и рисовый крахмал), фосфат кальция (например, основной фосфат кальция, гидрофосфат кальция, дикальция фосфат гидрат), сульфат кальция, карбонат кальция и гидрофосфат калия.

Примеры поглотителей металлов включают (но не ограничиваются) винную кислоту, лимонную

кислоту, щавелевую кислоту, ЭДТК и ее соли, ДТПА (диэтилентриаминопентауксусную кислоту) и ее соли.

Примеры антиоксидантов включают (но не ограничиваются) бутилгидрокситолуол (ВНТ), бутилгидроксанизол (ВНА), пропилгаллат, токоферолы, ТВНҚ (трет-бутилгидрохинон) и аскорбилпальмитат.

Примеры разбавителей включают (но не ограничиваются) карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраны, декстрин, декстозу, фруктозу, каолин, лактозу, маннит, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, сахарозу и сахар.

Примеры связывающих веществ включают (но не ограничиваются) аравийскую камедь, альгиновую кислоту, агар, кальций каррагинан, натрий карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, гуаровую камедь, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, пектин, ПЭГ, повидон, мальтодекстрин и прежелатинизированный крахмал.

Примеры веществ, способствующих скольжению, и лубрикантов включают (но не ограничиваются) стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция или другие стеараты металлов, тальк, воски и глицериды, легкое минеральное масло, ПЭГ, глицерилбегенат, коллоидный диоксид кремния, гидрированные растительные масла, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоли, алкилсульфаты, бензоат натрия и натрия ацетат.

Примеры антиоксидантов включают (но не ограничиваются) аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, фосфорноватистую кислоту, моноиоглицерол, метабисульфит калия, пропилгаллат, формальдегидсульфоксидат натрия, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, диоксид серы, токоферол, токоферола ацетат, токоферола гемисукцинат и ТПГС или другие производные, токоферола. Концентрация антиоксиданта и/или стабилизирующего агента в таблетке может составлять, например, примерно от 0,1 примерно до 5% мас./мас. (в расчете на 100% общей массы таблетки без адсорбированного вещества и липидов/основы).

Примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваются, кроскармеллозу натрия, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (Л-ГПЦ), полакрилин калия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал или прежелатинизированный крахмал.

Твердая пероральная лекарственная форма

Количество твердого носителя в твердой пероральной лекарственной форме может варьировать в зависимости от его пористости, а также жидкого состава. Твердая лекарственная форма предпочтительно содержит по меньшей мере 600 мг жиров (липидов) и достаточное количество поверхностно-активных веществ для обеспечения лимфатической абсорбции натошак.

Так как твердая пероральная лекарственная форма, такая как таблетки или капсулы, предназначен для перорального приема млекопитающим, например человеком, твердая пероральная лекарственная форма предпочтительно имеет массу примерно от 50 примерно до 5000 мг, например, как примерно от 200 примерно до 2000 мг или примерно от 600 примерно до 1500 мг. В одном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма имеет массу примерно от 700 примерно до 1200 мг.

Твердая пероральная лекарственная форма (например, таблетки для перорального применения), описанная в настоящем документе, может необязательно содержать одно или более покрытий, такие как субпокрытия и/или покрытия с модифицированным высвобождением (кишечнорастворимые покрытия). Субпокрытие может представлять собой, например, Opadray AMB OY-B. Кишечнорастворимое покрытие может содержать, например, Acryl EZE, диметикон и триэтилцитрат.

В одном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма не имеет покрытия. В предпочтительном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма не имеет кишечнорастворимого покрытия. В другом варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма не имеет покрытия с модифицированным высвобождением. В предпочтительном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает немедленное высвобождение лекарственного средства или производного лекарственного средства. В еще одном варианте реализации твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного средства или производного лекарственного средства.

Твердая пероральная лекарственная форма может быть в виде таблетки. В одном варианте реализации таблетка представляет собой прессованную или формованную таблетку, например, имеющую твердость примерно от 20 примерно до 150 N. Твердость таблетки может составлять примерно от 30, 40 или 50 N примерно до 70, 80, 90 или 100 N.

Таблетки для перорального применения могут содержать одно или более вспомогательных веществ, таких как те, которые упомянуты выше, включая (но не ограничиваются) вкусоароматические вещества, лубриканты, связывающие вещества, консерванты и разрыхлители.

В другом варианте реализации твердая лекарственная форма содержит гранулы твердого носителя, липофильное соединение в основе и необязательно другие вспомогательные вещества. Гранулы, например, могут быть помещены в капсулу, которую вводят.

Получение твердых пероральных лекарственных форм

Твердые пероральные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены путем (i) приготовления твердого носителя, (ii) приготовления основы, (iii) адсорбции основы на твердом носителе и заполнения капсулы гранулами.

В одном варианте реализации таблетки согласно настоящему изобретению изготавливают путем (ix) приготовления твердого носителя, (iix) прессования твердого носителя и необязательно разрыхлителей и/или других вспомогательных веществ для таблеток в таблетки для адсорбции, (iiix) приготовления основы, (ivx) адсорбции основы на таблетках для загрузки.

В одном варианте реализации соединение является частью носителя, в другом варианте реализации соединение солюбилизировано в основе и в третьем варианте реализации частично в носителе и частично солюбилизировано в основе.

Соединение и основа вместе образуют самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SEDDS) или самоэмульгирующуюся микроэмульсионную систему доставки лекарственных средств (SMEDDS).

Стадию (ix) можно осуществлять путем смешивания связывающего вещества или распылением раствора связывающего вещества на гранулы пористого вспомогательного вещества, гранулированием смеси в смесителе с высоким усилием сдвига и сушки гранул с получением гранулята.

Носитель-гранулят может быть смешан со вспомогательными веществами для таблеток, например разрыхлителями, лубрикантами и т.д., и необязательно производными лекарственного средства и прессован в виде таблеток.

Получение основы можно выполнять путем смешиванием компонентов и необязательно липофильного соединения до получения прозрачного раствора.

Адсорбцию осуществляют путем погружения таблетки в основу с избытком соединения, регулируют период времени для адсорбции производного лекарства и он может находиться в диапазоне примерно от 30 мин примерно до 5 ч, например, как примерно от 30 мин примерно до 1 ч. Адсорбцию также можно проводить путем заливки рассчитанного количества масляной смеси на слой таблеток, например, во вращающемся в той или иной степени барабане.

Во всех приведенных выше способах гранулят, содержащий адсорбирующее вспомогательное вещество и агент, усиливающий высвобождение, может быть спрессован, т.е. прессован или формован с получением таблетки, которая имеет подходящую твердость, такую как твердость примерно 20 N или более, примерно 25 N или более, примерно 30 N или более, примерно 35 N или более, примерно 40 N или более, примерно 45 N или более, примерно 50 N или более, примерно 60 N или более, примерно 70 N или более, примерно 90 N или более, примерно 100 N или более. В одном варианте реализации твердость таблетки составляет примерно от 30 примерно до 150 N, например, как примерно от 30 примерно до 100 N.

Определения

Термин "без влияния пищи" и "отсутствие влияния пищи" на биодоступность при пероральном введении указывает на то, когда 90%-ный доверительный интервал (CI) для соотношения среднегеометрических значений в популяции между обработками в сытом и голодном состоянии, на основании логарифмически преобразованных данных, находится в пределах эквивалентности 80-125% для AUC_{0-inf} (AUC_{0-4} в соответствующих случаях) и C_{max} .

Термин "натощак" относится к состоянию субъекта, такого как млекопитающее или человек, при котором в кишечнике субъекта присутствуют только липиды, если таковые имеются, за исключением возможно включенных в состав в соответствии с изобретением, которые являются эндогенными липидами. Указание на пероральное введение субъекту лекарственного средства или состава согласно настоящему изобретению "натощак" является указанием на пероральное введение в пищеварительную систему субъекта, при котором во время всасывания в лимфатическую систему терапевтически эффективного количества лекарственного средства, субъект находится в голодном состоянии. Это как правило означает, что субъект не принимал пищу в течение по меньшей мере от 3 до 4 ч до введения и, в зависимости от скорости всасывания и эффективности лекарственного средства, не принимал какой-либо пищи в течение от 1 до 6 ч после приема пищи.

Термин "после еды", применяемый в настоящем документе, относится к любому состоянию субъекта, кроме "натощак", как описано выше.

Термин "log P" относится к коэффициенту распределения вещества, log P вещества представляет собой десятичный логарифм отношения растворимости вещества в n-октанолу к растворимости вещества в воде.

Термин "ГЛБ" или "значение ГЛБ" для поверхностно-активного вещества относится к гидрофильно-липофильному балансу и является мерой степени, в которой оно является гидрофильным или липофильным, и определяется путем вычисления значений для различных участков молекулы. Для неионных поверхностно-активных веществ с $ГЛБ = 20 \times Mh/M$, где M представляет собой молекулярную массу всей молекулы и Mh представляет собой молекулярную массу гидрофильной части молекулы. Значение ГЛБ 0 соответствует полностью липофильной/гидрофобной молекуле, а значение 20 соответствует

полностью гидрофильной/липофобной молекуле. Значения ГЛБ ≥ 10 описывают гидрофильное поверхностно-активное вещество.

Термин "продукция эндогенного липида", применяемый в настоящем документе, относится к биосинтезу липидов из биопредшественников во всасывающих клетках кишечника, включая моно-, ди- или триглицериды и фосфолипиды, при этом биопредшественники сами по себе могут представлять собой липиды или липидные конъюгаты, такие как триглицериды. Например, биосинтез может включать в себя преобразование видов липидов, неспособных стимулировать транспорт лекарственного средства в систему лимфатического транспорта, в виды, который могут это делать. Термин "продукция эндогенного липида" может также относиться к транслокации видов липидов в энтероцитах откуда бы то ни было так, что вид липидов или их липидный метаболит способен стимулировать транспорт лекарственного средства в систему лимфатического транспорта.

Термины "млекопитающее" или "субъект, являющийся млекопитающим", применяемые в настоящем документе (являются взаимозаменяемыми), относятся ко всем видам млекопитающих, таким как люди, лошади, свиньи, собаки, кошки, овцы, и т.д.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, процитированные в документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно указана, что она включена в качестве ссылки и изложена в полном объеме в настоящем документе.

Все заголовки и подзаголовки применяются в настоящем документе только для удобства и не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Любая комбинация вышеописанных элементов во всех их возможных вариантах охватывается изобретением, если в данном документе не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту.

В данном документе указание диапазонов значений предназначено просто для использования в качестве краткого способа индивидуальной ссылки на каждую отдельную величину, попадающую в диапазон, если в настоящем документе не указано иного, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было индивидуально указано в настоящем документе. Если не указано иное, то все точные значения, представленные в настоящем документе, отражают соответствующие приближенные значения (например, все точные иллюстративные величины, приведенные в отношении конкретного фактора или измерения, также можно считать как обеспечивающие соответствующее приближенное измерение, модифицированное словом "примерно" там, где это применимо).

Все способы, описанные в настоящем документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту.

Термины для форм единственного числа и аналогичные обозначения, применяемые в контексте описания изобретения, следует толковать как охватывающее единственное и множественное число, если в данном документе не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту. Таким образом, формы единственного числа могут означать по меньшей мере один, или один или более.

Использование любого и всех примеров или оборотов речи для примера (например, "такой как") в настоящем документе предназначено только для лучшего освещения изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, если не указано иное. Ни один из оборотов речи в описании не следует истолковывать, как указание на то, что какой-либо элемент имеет важное значение для применения на практике настоящего изобретения, если это явно не указано.

Цитирование и включение патентных документов в настоящий документ сделано только для удобства и не отражает точку зрения о валидности, патентоспособности и/или правового обеспечения таких патентных документов.

Приведенное в данном документе описание любого аспекта или варианта реализации настоящего изобретения с использованием терминов, таких как "составляющий", "имеющий", "включающий" или "содержащий", со ссылкой на элемент или элементы предназначено для обеспечения поддержки подобного аспекта или варианта реализации настоящего изобретения, который "состоит из", "в основном состоит из", или "по существу содержит" этот конкретный элемент или элементы, если не указано иное или явно не противоречит контексту (например, композицию, описанную в данном документе, как содержащую определенный элемент, следует также понимать, как композицию, состоящую только из данного элемента, если не указано иное или явно не противоречит контексту).

Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, изложенные в аспектах или формуле настоящего изобретения, в максимально возможной степени, разрешенной действующим законодательством.

Особенности, раскрытые в приведенном выше описании, могут по отдельности или в любой комбинации быть материалом для реализации изобретения в различных его формах.

Примеры

Дальнейшее описание настоящего изобретения будет сделано с помощью следующих не ограничивающих примеров. Следует четко понимать, что данные примеры служат только для иллюстрации настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобрете-

ния каким-либо образом, поскольку много вариаций и эквивалентов, охватываемые настоящим изобретением, станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего описания.

Пример 1. Получение пероральных SEDDS составов для лимфатического таргетинга.

Получали шесть пероральных SEDDS составов, как представлено в табл. 1.

Таблица 1. SEDDS составы для лимфатического таргетинга

Состав	Перечень компонентов
S1	Оливковое масло: моноолеат глицерина 1:3 с полисорбатом 80: полиоксидом 35 касторового масла 1:1, 60% жира
S2	Соевое масло: моноолеат глицерина 1:1 с полиоксидом 35 касторового масла, 60% жира
S3	Соевое масло: моноолеат глицерина 1:1 с полиоксидом 35 касторового масла, 80% жира
S4	Оливковое масло: моноолеат глицерина 65:35 с полисорбатом 80: полиоксидом 35 касторового масла 1:1, 60% жира
S5	Моноолеат глицерина с полиоксидом 35 касторового масла, 60% жира
S6	Соевое масло: моноолеат глицерина 1:1 с полиоксидом 35 касторового масла, 70% жира

Получали шесть различных SEED систем, как показано ниже в табл. 2.

Таблица 2. Плацебо SEDDS композиции

Ингредиент	Состав					
	S1	S2	S3	S4	S5	S6
SEDDS						
Оливковое масло	9,00	-	-	34,4	-	-
Соевое масло	-	54,0	18,0	-	-	54,0
Моноолеат глицерина	27,0	54,0	18,0	12,6	36,0	54,0
Полисорбат 80	12,0	-	-	-	-	-
Полиоксид 35 касторового масла	12,0	72,0	9,0	24,0	24,0	46,3
Сумма	60,0	180,0	45,0	60,0	60,0	154,3

В каждом случае масляные компоненты диспергировали и перемешивали с получением прозрачной монофазной системы основы-плацебо. В плацебо SEDD составы добавляли активное липофильное соединение и растворяли.

Пример 2. Твердые составы таблеток. Твердый носитель.

Твердый носитель получали путем смешивания диоксида кремния (Zeofree 5170) с микрокристаллической целлюлозой (Avicel PH 301) или низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой (L-ГПЦ LH-21) и затем смесь гранулировали с раствором мальтодекстрина (Lycatab DSH) с добавлением достаточного количества воды в смеситель с высоким усилием сдвига. После грануляции гранулы сушили в кипящем слое и просеивали.

Композиция носителя приведена в табл. 3.

Таблица 3. Твердые носители

Сырье	Масса носителя А %	Масса носителя В %	Масса носителя С %	Носитель Д мг/на таблетку	Носитель Е мг/на таблетку	Носитель F мг/на таблетку
Диоксид кремния (Zeofree 5170)	80,0	75,0	75,0	80,0	60,0	60,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH301)	5,0	10,0	-	-	-	10,0
L-ГПЦ LH-21	-	-	5,0	5,0	-	-
Мальтодекстрин (Lycatab DSH)	15,0	15,0	20,0	15,0	40,0	30,0
Сумма	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Неактивные таблетки-носители.

Твердый носитель, полученный, как описано ранее, смешивали с от 5 до 15% разрыхлителя в течение 10 мин. Затем добавляли 0,5% стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин. Смесь прессовали в таблетки в овальной пресс-форме 10×22 мм с применением таблеточного пресса Diaf. Масса таблетки составляла от 800 до 1200 мг для соответствия требуемому размеру и сорбционной емкости таблеток. Композиция таблетки приведена в табл. 4. Твердость таблетки составляла от 25 до 50N.

Таблица 4. Таблетки-носители

Сырье	Масса %	Масса %	Масса %	Масса %	Масса %	Масса %
Твердый носитель А	84,5	-	-	-		
Твердый носитель В	-	89,5	-	-		
Твердый носитель С	-	-	89,5	-		
Твердый носитель D	-	-	-	84,5		
Твердый носитель Е					89,5	
Твердый носитель F						84,5
L-ГПЦ LH-11	15,0	10,0	10,0	15,0	-	-
Кроскармеллоза натрия (AcDiSol)	-	-	-	-	10,0	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	-	-	-	-	-	10,0
Стеарат магния	0,50	5,00	0,50	0,50	0,50	0,50
Сумма	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Пример 3. Твердые пероральные лекарственные формы.

Все твердые лекарственные формы получали с содержанием 600 мг длинноцепочечного липида.

(а) Таблетки-носители. Адсорбцию на таблетке достигали путем погружения таблеток-носителей в SEDDS основу. Для обеспечения однородности отсортировывали 20 таблеток каждого состава и проводили адсорбцию в 3 л стакане так, чтобы таблетки плавали в избытке SEDDS основы, позволяя основе абсорбироваться в таблетку. Адсорбцию продолжали до тех пор, пока не адсорбировалось необходимое количество SEDDS. (1000 мг SEDDS для SEDDS составов с 60% жира и 750 мг SEDDS для 8 для SEDDS составов с 80% жира).

(б) Капсулы. Активные SEDDS с помощью пипетки разливали в пустые желатиновые капсулы и закрывали капсулы.

Пример 4. Составы таблеток-носителей. Твердый носитель.

Твердый носитель получали путем смешивания коллоидного диоксида кремния (Aeroperl 300) с 10% микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101) и 5% гипромеллозы (Metolose 90SH-100SR), затем смесь гранулировали с раствором 5% гипромеллозы (Metolose 90SH-100SR) с добавлением достаточного количества воды в смеситель с высоким усилием сдвига. После грануляции гранулы сушили в кипящем слое и просеивали.

В случае когда для стабилизации адсорбируемого активного ингредиента необходим антиоксидант, антиоксидант добавляют (в виде 0,2% раствора в этаноле) к раствору связывающего вещества до добавления его к грануляции.

Композиция носителя приведена в табл. 5.

Таблица 5. Твердые носители

Сырье	Масса носителя G %	Масса носителя H %	Масса носителя I %	Масса носителя J %
Диоксид кремния (Aeroperl 300)	80,0	70,0	69,95	69,95
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	10,0	20,0	20,0	20,0
Гипромеллоза (Metolose 90SH-100SR)	10,0	10,0	10,0	10,0
Аскорбилпальмитат	-	-	0,05	-
Бутилированный гидрокситолуол	-	-	-	0,05
Сумма	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблетки-носители.

Твердый носитель, полученный, как описано ранее, перемешивали с микрокристаллической целлюлозой и/или с 2-5% кроскармеллозой натрия в течение 10 мин. Затем добавляли 0,5% стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин. Смесь прессовали в таблетки в овальной пресс-форме 10×22 мм с применением таблеточного пресса Diaf. Композиция таблетки приведена в табл. 6. Твердость таблетки составляла 34N.

Таблица 6. Композиции таблеток-носителей

Сырье	Масса %	Масса %	Масса %	Масса %
Твердый носитель G	70,0		-	-
Твердый носитель H	-	97,5	-	-
Твердый носитель I	-	-	70,0	-
Твердый носитель J	-	-	-	97,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	24,5	-	24,5	-
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,0	2,0	5,0	2,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5
Сумма	100%	100%	100%	100%

Таблетки-носители загружали SEDDS, как описано в примере 3.

Пример 5. Таблетки, содержащие активный ингредиент.

Активный твердый носитель.

Активный твердый носитель получали путем растворения абиратерона ацетата в SEDDS S2 (см. табл. 9) (5% концентрация), смешивая с диоксидом кремния (Zeofree 5170) с 40% мальтодекстрина (Lycatab DSH) и увлажняя смесь раствором абиратерона ацетата и достаточным количеством воды в смеси-теле с высоким усилием сдвига. После грануляции гранулы сушили на поддонах и просеивали.

Композиция носителя приведена в табл. 7.

Таблица 7. Твердые носители

Сырье	Активный твердый носитель	
	Масса %	мг/на таблетку
Диоксид кремния (Zeofree 5170)	54,8	526,2
Мальтодекстрин (Lycatab DSH)	36,5	350,8
Абиратерона ацетат	0,4	4,0
SEDDS S2	8,3	80,0
Сумма	100,0	961,0

Таблетки, содержащие абиратерона ацетат.

Для полного количества абиратерона ацетата, загружаемого в ядро таблетки, твердый носитель E, полученный как описано в пример 2, смешивали с 2% кроскармеллозы натрия и абиратерона ацетата в течение 10 мин. Затем добавляли 0,5% стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин. Смесь прессовали в таблетки в овальной пресс-форме 10×22 мм с применением таблеточного пресса Diaf.

Для частичного количества абиратерона ацетата, загружаемого в ядро таблетки, активный твердый носитель, полученный как описано ранее, смешивали с 2% кроскармеллозы натрия в течение 10 мин. Затем добавляли 0,5% стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин. Смесь прессовали в таблетки в овальной пресс-форме 10×22 мм с применением таблеточного пресса Diaf.

Таблица 8. Таблетки для загрузки (Loadable tablets)

Сырье	Абиратерона ацетат полностью в ядре таблетки		Абиратерона ацетат частично в ядре таблетки	
	Масса %	мг/на таблетку	Масса %	мг/на таблетку
Гранулят твердого носителя	93,40	877,0		
Гранулят активного твердого носителя			97,77	961,0
Кроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	1,87	17,54	1,78	17,54
Абиратерона ацетат	4,26	40,00		
Стеарат магния	0,47	4,39	0,45	4,39
Сумма	100%	938,9	100%	982,9

SEDDS основы.

Получали две SEDDS основы (S2 и S2A) для адсорбции в таблетках-носителях, как показано ниже в табл. 9.

Таблица 9. SEDDS составы

Ингредиент	S2	S2A
Оливковое масло		
Соевое масло	18,0	18,0
Моноолеат глицерина	18,0	18,0
Полисорбат 80		
Полиоксил 35 касторового масла	24,0	24,0
Абиратерона ацетат	-	1,60
Сумма	60,0	61,60
Конц. АФИ в SEDDS	-	3,85%

В каждом случае масляные компоненты диспергировали и перемешивали с получением прозрачной монофазной системы основы-плацебо. Для S2A основы абиратерона ацетат диспергировали и растворили в системе основы в течение ночи.

Твердая пероральная лекарственная форма.

Все твердые лекарственные формы получали с содержанием 40 мг абиратерона ацетата и 600 мг длинноцепочечного липида. Твердые лекарственные формы получали следующим образом.

Таблетки для загрузки.

Адсорбцию на таблетке достигали путем погружения таблетки для загрузки в SEDDS основу. Для обеспечения однородности отсортировывали 20 таблеток каждого состава и проводили адсорбцию в 3 л стакане так, чтобы таблетки плавали в избытке SEDDS основы, позволяя основе абсорбироваться в таблетку.

Таблица 10. Активные твердые пероральные лекарственные формы

Ингредиент	Состав для твердой лекарственной формы	
	A1	A2
Активный SEDDS S2A	956 мг	
Неактивный SEDDS S2		1000 мг
Частично активные таблетки для загрузки	1 таблетка	
Активные таблетки для загрузки		1 таблетка

Пример 6. Исследование стабильности диоксида кремния по сравнению с алюмометасиликатом магния.

В двойных экспериментах 1 мл SEEDS на основе соевого масла (что соответствует S2 в пример 1), содержащий 40 мг тестостерона ундеcanoата, добавляли к образцам алюмометасиликата магния (гранулы Neusilin NS2N) или диоксида кремния. Образцы в закрытых стеклянных флаконах помещали на 1 месяц в климатическую камеру при 40°C/75OB. После хранения в условиях для исследования стабильности образцы растворяли в 3 мл гептана, затем 3 мл 2-пропанола и доводили метанолом до 25 мл. Образцы анализировали с помощью ВЭЖХ с применением колонки Kinetex C18 (50×4,6 мм) 5 μm, температуры колонки 30°C, подвижной фазы: 5% воды в метаноле, скорости потока 1,5 мл/мин и при длине волны 260 нм. На хроматограммах были получены две (2) родственные примеси тестостерона ундеcanoата, которых было значительно больше в образцах алюмометасиликата магния по сравнению с диоксидом кремния.

Таблица 11. Родственные примеси тестостерона после хранения при 40°C/75OB в течение 1 месяца в двух разных вспомогательных веществах для таблеток - в диоксиде кремния и алюмометасиликате магния

	Примесь время уд. RT 3,75	Примесь время уд. RT 3,95
SEEDS в диоксиде кремния. Образец № 1.	0,29	0,15
SEEDS в диоксиде кремния. Образец № 2.	0,39	0,19
Среднее (n=2)	0,34	0,17
SEEDS в алюмометасиликате магния. Образец № 1.	1,39	1,35
SEEDS в алюмометасиликате магния. Образец № 2.	1,37	1,34
Среднее (n=2)	1,38	1,35

Пример 7. Таблетки, содержащие абиратерона ацетат.

Твердый носитель получали путем смешивания коллоидного диоксида кремния (Aeroperl 300) с бутилированным гидрокситолуолом и затем смесь гранулировали с раствором 12,5% мальтодекстрина (Lycatab DSH) с добавлением достаточного количества воды в смеситель с высоким усилием сдвига. После грануляции гранулы сушили в кипящем слое и просеивали. Объем партии составлял 700 г для 6 л смесителя с высоким усилием сдвига.

Композиция носителя приведена в табл. 7.

Таблица 12. Твердый носитель К

Сырье	Масса твердого носителя К %
Диоксид кремния (Aeroperl 300)	79,9
Мальтодекстрин (Lycatab DSH)	20,0
Бутилированный гидрокситолуол	0,1
Вода очищенная	сколько потребуется
Сумма	100,0

Таблетки-носители.

Твердый носитель, полученный, как описано ранее, смешивали с L-ГПЦ LH11 в течение 10 мин. Затем добавляли 0,5% стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин. Смесь прессовали в таблетки в овальной пресс-форме 10×22 мм с применением таблеточного пресса Diaf. Композиция таблетки приведена в табл. 6. Масса таблетки составляла приблизительно 850 мг и твердость составляла 30N.

Таблица 13. Композиция таблеток-носителей

Сырье	Масса %
Твердый носитель К	94,5
L-ГПЦ LH11	5,0
Стеарат магния	0,5
Сумма	100%

SEDDS основа.

SEDDS основа для адсорбции в таблетках-носителях, как показано в табл. 9.

Таблица 14. SEDDS составы

Ингредиент	
Соевое масло	18,0
Моноолеат глицерина	18,0
Полиоксил 35 касторового масла	24,0
Абиратерона ацетат	1,025
Сумма	61,0
Конц. АФИ в SEDDS	2,5%

В каждом случае масляные компоненты диспергировали и перемешивали с получением прозрачной монофазной системы основы-плацебо. Затем абиратерона ацетат диспергировали и растворили в системе основы в течение ночи.

Твердая пероральная лекарственная форма.

Все твердые лекарственные формы получали с содержанием 16,7 мг абиратерона ацетата и 400 мг длинноцепочечного липида. Твердые лекарственные формы получали следующим образом.

Таблетки для загрузки.

Адсорбцию на таблетке достигали путем погружения таблетки для загрузки в SEDDS основу. Для обеспечения однородности отсортировывали 20 таблеток каждого состава и проводили адсорбцию в 3 л стакане, так чтобы таблетки плавали в избытке SEDDS основы, позволяя основе абсорбироваться в таблетку.

Капсулы.

Капсулы заполняли раствором SEDDS с помощью пипетки.

Таблица 15. Активные твердые пероральные лекарственные формы

Ингредиент	Состав для твердой лекарственной формы	
	A3	A4
Активный SEDDS S2A	683 мг	683 мг
Неактивные таблетки для загрузки		1 таблетка
Твердые желатиновые капсулы	1 капсула	

Пример 8. Исследование влияния добавок на стабильность препарата с использованием диоксида кремния.

Используя приведенные выше составы диоксида кремния, SEDDS на основе соевого масла и тестостерона ундеcanoата, изучали вопрос дальнейшей стабилизации системы путем добавления антиоксидантов (альфа-токоферола, аскорбилпальмитата) и/или поглотителей металлов (ЭДТК). 0,1% Динатриевую соль ЭДТК растворяли в гранулирующей жидкости и вводили в носитель (носитель К, табл. 5) и, таким образом, в таблетку-носитель (табл. 6); 0,02% альфа-токоферол и 0,025% аскорбилпальмитат растворяли в SEDDS вместе с 40 мг тестостерона ундеcanoата/1000 мг SEDDS (что соответствует S2 в примере 1). Образцы в закрытых ПЭВП емкостях помещали на 2 месяца в климатическую камеру при

30°C/65ОВ. После хранения в условиях для исследования стабильности образцы анализировали при помощи ВЭЖХ, как описано в примере 6, и на пероксиды в соответствии с Европейской Фармакопеей.

Таблица 16. Влияние добавок на стабильность с использованием диоксида кремния

	Относит. время удерж. примеси RRT 0,53	Относит. время удерж. примеси RRT 0,59	Перекисно е число
SEEDS в диоксиде кремния. Без антиоксидантов	0,47	0,47	45,3
SEEDS в диоксиде кремния. ЭДТК 0,1%, токоферол 0,02%	0,04	0,04	1,9
SEEDS в диоксиде кремния. ЭДТК 0,1%, токоферол 0,02% аскорбилпальмитат 0,025%	0,04	0,05	1,3
SEEDS в диоксиде кремния. Токоферол 0,04% аскорбилпальмитат 0,025%	0,14	0,12	29,2
SEEDS в диоксиде кремния. Токоферол 0,02% аскорбилпальмитат 0,05%	0,13	0,09	28,6

Пример 9. Синтез С11-паклитаксела и ДГК-паклитаксела.

700 мг паклитаксела растворяют в 500 мл дихлорметана. В этот раствор добавляли 100 мг диметиламинопиридина и 210 мг диизопропилкарбодиимида. Раствор перемешивали и продували инертным газом, например азотом или аргонном. К полученному раствору добавляли либо 186 мг ундекановой кислоты или 328 мг докозагексаеновой кислоты и раствор перемешивали в атмосфере инертного газа в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до 2-5 мл и наносили на 30 г силикагелевую колонку для хроматографической очистки с использованием в качестве элюента смеси 1:1 гексана и этилацетата. Каждую фракцию элюата приблизительно 5 мл собирали и анализировали с помощью ВЭЖХ на содержание этерифицированного продукта. Фракции с высоким содержанием продукта реакции объединяли и выпаривали досуха в атмосфере инертного газа. Выделенные продукты немедленно растворяли в SEEDS и хранили в атмосфере инертного газа до розлива в капсулы. Каждая капсула содержала производное паклитаксела в количестве, соответствующем 10 или 12,5 мг исходного соединения, т.е. паклитаксела. Продукты использовали для фармакокинетических исследований на собаках породы бигль, как описано в примере 12.

Пример 10. Фармакокинетическое исследование с однократной дозой на собаках породы бигль натошак для С11-паклитаксела и ДГК-паклитаксела.

Исследование представляло собой рандомизированное, сбалансированное, перекрестное исследование с однократной дозой на собаках породы бигль для сравнения фармакокинетики натошак для демонстрации повышенной биодоступности, пониженной вариабельности абсорбции С11-паклитаксела и ДГК-паклитаксела.

Продукты С11-паклитаксел и ДГК-паклитаксел, полученные, как описано в примере 9, сравнивали с пероральным раствором инфузионного концентрата паклитаксела, являющегося препаратом сравнения. Суммарная пероральная доза составляла 75 мг в пересчете на исходное соединение.

Собак лишали пищи ближе к вечеру за день до дозирования. Пентагастрин вводили внутримышечно (6 мкг/кг, 200 мкг/мл в воде) за 30 мин до введения. Пентагастрин вводили для обеспечения низкого уровня pH в желудке собак, у которых в противном случае не было бы такого низкого pH, как в желудке человека. pH в желудке измеряли непосредственно перед введением пентагастрина и непосредственно перед введением составов абиратерона ацетата.

Капсулу помещали непосредственно на вход в гортань для гарантии того, чтобы таблетку не разжевывали, а проглатывали целиком. Собаки получали в сумме 100 мл воды непосредственно после введения дозы.

У каждого животного в каждом случае дозирования отбирали образцы крови (приблизительно ~0,5 мл) в 10 временных точках вплоть до 24 ч после введения дозы, включая точку до введения препарата.

Рассчитываемые фармакокинетические параметры представляли собой суммарное воздействие или площадь под кривой концентрация-время (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t}), пиковое воздействие (C_{max}) и время до пикового воздействия (T_{max}).

Пример 11. Фармакокинетическое исследование с однократной дозой на собаках породы бигль натошак и после еды для таблеток, содержащих абиратерона ацетат в SEDDS.

Исследование представляло собой рандомизированное, сбалансированное, перекрестное исследование с однократной дозой на собаках породы бигль для сравнения фармакокинетики натошак и после еды, соответственно для демонстрации повышенной биодоступности, пониженной вариабельности абсорбции, а также пониженного влияния или отсутствия влияния пищи на таблетки с абиратерона ацетатом в SEDDS.

Таблетки, содержащие абиратерона ацетат в SEDDS, сравнивали с таблетками Зитига® (препаратом сравнения). Собаки получали однократную дозу каждого продукта. При исследовании "натошак", собак лишали пищи ближе к вечеру за день до дозирования. В разделе исследования "после еды", собак кормили за 5 мин до введения дозы.

Пентагастрин вводили внутримышечно (6 мкг/кг, 200 мкг/мл в воде) за 30 мин до введения. Пентагастрин вводили для обеспечения низкого уровня pH в желудке собак, у которых в противном случае не было бы такого низкого pH, как в желудке человека. pH в желудке измеряли непосредственно перед введением пентагастрина и непосредственно перед введением составов абиратерона ацетата.

Таблетку помещали непосредственно на вход в гортань для гарантии того, чтобы таблетку не разжевывали, а проглатывали целиком. Для обеспечения полного получения пероральной дозы собаки получали 100 мл воды непосредственно после введения таблетки.

У каждого животного в каждом случае дозирования отбирали образцы крови (приблизительно ~0,5 мл) в 10 временных точках вплоть до 24 ч после введения дозы, включая точку до введения препарата.

Рассчитываемые фармакокинетические параметры представляли собой суммарное воздействие или площадь под кривой концентрация-время (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t}), пиковое воздействие (C_{max}) и время до пикового воздействия (T_{max}). Рассчитывали варьирование абсорбции и сравнивали с Зитига для режимов после еды и натощак.

Пример 12. Фармакокинетическое исследование с однократной дозой на собаках породы бигль натощак для C11-паклитаксела и ДГК-паклитаксела, вводимых в SEDDS составе S2 в капсуле

Исследование представляло собой рандомизированное, сбалансированное, исследование в параллельных группах с однократной дозой на собаках породы бигль для сравнения фармакокинетики натошак капсул, содержащих C11-паклитаксел и ДГК-паклитаксел, соответственно в SEDDS составе S2 (см. табл. 1).

Продукты C11-паклитаксел и ДГК-паклитаксел, полученные как описано в примере 8, сравнивали с пероральным раствором 2 мг/мл инфузионного концентрата паклитаксела, являющегося препаратом сравнения. Доза в каждой капсуле составляла 12,5 мг эквивалентов паклитаксела для капсул с C-11 паклитакселом и 10 мг эквивалентов паклитаксела для ДГК-паклитаксела. Суммарная пероральная доза составляла 75 мг в пересчете на исходное соединение для паклитаксела и C11-паклитаксела, соответственно, и 60 мг в пересчете на исходное соединение для ДГК-паклитаксела.

Собак лишали пищи ближе к вечеру за день до дозирования. Капсулу помещали непосредственно на вход в гортань для гарантии того, что капсулу не разжевывали, а проглатывали целиком. Все собаки получали в сумме 100 мл воды непосредственно после введения дозы.

У каждого животного в каждом случае дозирования отбирали образцы крови (приблизительно ~0,5 мл) в 10 временных точках вплоть до 24 ч после введения дозы, включая точку до введения препарата.

Рассчитываемые фармакокинетические параметры представляли собой суммарное воздействие или площадь под кривой концентрация-время (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t}), пиковое воздействие (C_{max}), время до пикового воздействия (T_{max}), период полувыведения в конечной фазе $t_{1/2}$ и коэффициент конверсии (conversion rate) из пролекарства в исходное соединение.

Таблица 17. Краткое описание основных фармакокинетических параметров пролекарства или исходного соединения после пероральной дозы 75 мг эквивалентов паклитаксела/на животное (паклитаксела и паклитаксела ундеканата) или 60 мг эквивалентов паклитаксела/на животное (паклитаксел-ДГК) на самцах собак породы бигль (N=4).

ФК параметры	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
Единицы	нг/мл	ч	ч	ч*нг/мл	ч*нг/мл
Группа лечения					
ФК параметры пролекарства					
Паклитаксела ундеканат	422 ^{a)}	2,00	6,44	1778 ^{b)}	1882 ^{c)}
Паклитаксел-ДГК	63,8 ^{d)}	4,50	6,33	402 ^{e)}	643 ^{f)}

Паклитаксела ундеканат.

^{a)}Соответствует 352 нг/мл паклитаксела.

^{b)}Соответствует 1485 ч*нг/мл паклитаксела.

^{c)}Соответствует 1572 ч*нг/мл паклитаксела.

Паклитаксел-ДГК.

^{d)}Соответствует 46,8 нг/мл паклитаксела.

^{e)}Соответствует 295 ч*нг/мл паклитаксела.

^{f)}Соответствует 471 ч*нг/мл паклитаксела.

ФК параметры	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$\frac{AUC_{0-\infty}}{AUC_{0-t}}$ (исходное) / (пролекарств о)
Единицы	нг/мл	ч	ч	ч*нг/мл	ч*нг/мл	%
Группа лечения	ФК параметры паклитаксела					
Паклитаксел	148	2,50	13,7	771	973	NA
Паклитаксела ундеканат	2,26	8,00	19,6	24,3	52,0	1,48
Паклитаксел-ДГК	10,4	2,25	11,6	73,3	97,2	22,3

Пример 13. Фармакокинетическое исследование с однократной дозой на собаках породы бигль натошак и после еды для таблеток и капсул, содержащих абиратерона ацетат в SEDDS составе S2.

Исследование представляло собой рандомизированное, сбалансированное, перекрестное исследование с однократной дозой на собаках породы бигль для сравнения фармакокинетики натошак и после еды, соответственно, для демонстрации пониженной вариабельности абсорбции, а также пониженного влияния или отсутствия влияния пищи на таблетки и капсулы, соответственно, содержащих абиратерона ацетат в SEDDS составе S2 (см. табл. 1).

Собаки получали 6 капсул или таблетку 16,7 мг в виде однократной дозы, что соответствовало 100 мг абиратерона ацетата. При исследовании "натошак", собак лишали пищи ближе к вечеру за день до дозирования. В разделе исследования "после еды" собак кормили за 30 мин до введения дозы.

Пентагастрин вводили внутримышечно (6 мкг/кг, 200 мкг/мл в воде) за 30 мин до введения. Пентагастрин вводили для обеспечения низкого уровня pH в желудке собак, у которых в противном случае не было бы такого низкого pH, как в желудке человека. pH в желудке измеряли непосредственно перед введением пентагастрина и непосредственно перед введением составов абиратерона ацетата.

Таблетки или капсулы помещали непосредственно на вход в гортань для гарантии того, что продукты не разжевывали, а проглатывали целиком. Для обеспечения полного получения пероральной дозы собаки получали 100 мл воды непосредственно после введения дозы.

У каждого животного в каждом случае дозирования отбирали образцы крови (приблизительно ~0,5 мл) в 10 временных точках вплоть до 24 ч после введения дозы, включая точку до введения препарата.

Рассчитываемые фармакокинетические параметры представляли собой суммарное воздействие или площадь под кривой концентрация-время (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t}), пиковое воздействие (C_{max}), время до пикового воздействия (T_{max}) и период полувыведения в конечной фазе $t_{1/2}$. Варьирование абсорбции рассчитывали после еды и натошак.

Таблица 18. Краткое описание основных фармакокинетических параметров абиратерона после пероральной дозы абиратерона ацетата в количестве 100 мг/на животное (N=4/временная точка) натошак и вместе с пищей

ФК параметры	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
Единицы	нг/мл	ч	ч	ч*нг/мл	ч*нг/мл
Группа лечения	ФК параметры абиратерона				
Таблетка-натошак	38,0	2,63	3,83	193	202
Капсула-натошак	440	1,25	4,34	1218	1233
Таблетка-после еды	20,4	3,63	1,37	74,9	98,9
Капсула-после еды	541	1,13	3,68	1132	1138

CV% для C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для капсул составил 23,4%, 10,4% и 10,5% натошак и 33,6%, 19,3% и 19,2 % после еды, соответственно.

CV% для C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для таблеток составил 21,7%, 16,1% и 16,6% натошак и 45,0%, 43,2% и 10,0 % после еды, соответственно.

Пример 14. Синтез амида октреотида докозагексаеновой кислоты.

400 мг октреотида и 45 мг диметиламинопиридина растворяли в 7 мл ДМФ. Добавляли 200 мл диизопропилкарбодиимида. 163 мг гексакозановой кислоты растворяли в 9 мл слегка нагретого хлороформа. Растворы смешивали и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и наносили на 15 г диоксида кремния для колоночной хроматографии с применением смеси гексан/этилацетат 1/1. Продукт дополнительно очищали путем фильтрации через колонку с 3 г диоксида кремния с применением смеси гексан/этилацетат 1/1 и элюат собирали и концентрировали досуха. Суммарный выход составил 440 мг октреотида церотата, что соответствует приблизительно 80% общему выходу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обеспечивающая достижение лимфатической абсорбции терапевтически активного липофильного соединения как после еды, так и натощак, содержащая терапевтически активное липофильное соединение, имеющее $\log P$ по меньшей мере 5, и самоэмульгирующуюся основу,

при этом самоэмульгирующаяся основа содержит

(а) жировой компонент в количестве по меньшей мере 500 мг, достаточном для достижения лимфатической абсорбции у млекопитающих,

при этом жировой компонент выбран из моноглицерида длинноцепочечных жирных кислот, триглицерида длинноцепочечных жирных кислот и моно- и триглицерида длинноцепочечных жирных кислот,

при этом длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из жирных кислот с цепью, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, и

(b) гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) 10 или выше,

при этом массовое отношение (а):(b) составляет от примерно 10:1 до примерно 1:2.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что жировой компонент содержит моноглицерид и триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, в котором массовое отношение триглицеридов к моноглицеридам находится в диапазоне от примерно 2,8:1 до примерно 1:5.

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что количество жирового компонента составляет от 500 мг до 1200 мг.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что массовое отношение (а):(b) находится в диапазоне примерно от 4:1 примерно до 1:2.

5. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что длинноцепочечные жирные кислоты в моноглицеридах выбраны из линоленовой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, линолевой кислоты или стеариновой кислоты.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что длинноцепочечные жирные кислоты в триглицеридах выбраны из линоленовой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, линолевой кислоты или стеариновой кислоты.

7. Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что жировой компонент, содержащий триглицерид длинноцепочечных жирных кислот, выбран из масла природного происхождения, такого как соевое масло, оливковое масло, кунжутное масло, сафлоровое масло, арахисовое масло (arachidis oil), рапсовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, масло из семян подсолнечника, хлопковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло (peanut oil) или любой их комбинации.

8. Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что жировой компонент выбран из оливкового масла, соевого масла, смеси оливкового масла и моноолеата глицерина и смеси соевого масла и моноолеата глицерина.

9. Композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что жировой компонент не содержит какого-либо триглицерида, а содержит только моноглицерид, такой как моноолеат глицерина.

10. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что композиция при разбавлении очищенной водой образует капли, у которых d_{50} менее чем примерно 200 мкм, в частности менее чем примерно 40 мкм, менее чем примерно 20 мкм, менее чем примерно 10 мкм или менее чем примерно 5 мкм.

11. Композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что терапевтически активное липофильное соединение полностью или частично находится в твердом ядре, таком как ядро таблетки.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что терапевтически активное липофильное соединение растворено в самоэмульгирующейся основе и адсорбировано внутри твердого ядра.

13. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция представляет собой таблетку, имеющую твердое ядро, содержащее терапевтически активное липофильное соединение и самоэмульгирующуюся основу, адсорбированную в твердом ядре,

при этом терапевтически активное липофильное соединение растворено в самоэмульгирующейся основе и адсорбировано внутри твердого ядра или при этом терапевтически активное липофильное соединение частично или полностью входит в состав твердого ядра, и тогда самоэмульгирующаяся основа адсорбирована внутри твердого ядра,

при этом твердое ядро имеет пористость по меньшей мере 30% от объема, в частности по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%,

при этом твердое ядро содержит диоксид кремния в количестве по меньшей мере 40% по массе от общей массы композиции без терапевтически активного липофильного соединения, и

при этом жировой компонент присутствует в количестве, достаточном для усиления или стимулирования кишечного лимфатического транспорта соединения при пероральном введении как натощак, так и после еды, по сравнению с композицией без компонента самоэмульгирующейся основы в указанном твердом ядре.

14. Композиция по п.1 представленная в форме жидкости, геля, гранулы, капсулы или таблетки.

15. Композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из этоксилатов гидрогенизированного касторового масла, полисорбатов и любой их комбинации.

16. Композиция по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что терапевтически активное липофильное соединение выбрано из абиратерона ацетата, ацитретина, аллилэстрола, альфа-токоферола, амида-рона, апрепитанта, аторвастатина, бексаротена, бромокриптина, кандесартана, цинакальцета, кломифена, диэтилстилбестрола, дигомо-гамма-линолевой кислоты, эбастина, эргокальциферола, фенофибрата, фузидиевой кислоты, галофантрина, ирбесартана, изотретиноина, итраконазола, лапатиниба, лираглутида, лоратидина, нандролон деканоата, нелфинавира, олмесартана, орлистата, позаконазола, пробукола, ралоксифена, ритонавира, тамоксифена, телмисартана, тепренона, типранавири, валсартана и зуклопентиксола.

17. Композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что терапевтически активное липофильное соединение выбрано из соединения, модифицированного путем присоединения липофильного фрагмента для повышения липофильности липофильного соединения до $\log P$ по меньшей мере 5, делая его пригодным для лимфатического всасывания.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что терапевтически активное липофильное соединение выбрано из паклитаксела докозагексаеноата, паклитаксела ундеканата, паклитаксела олеата и паклитаксела стеарата; октреотида, ковалентно связанного с жирной кислотой по меньшей мере с 20 атомами углерода в амидной форме; лейпролида, ковалентно связанного с эфиром жирной кислоты с помощью алифатических или ароматических гидроксильных групп, присутствующих в пептиде; пропофола, ковалентно связанного с эфиром жирной кислоты с помощью фенольной ароматической гидроксильной группы; и тестостерона ундеканата.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
