(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 029274 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.03.30

(21) Номер заявки
201490544

(22) Дата подачи заявки
2012.08.31

(51) Int. Cl. ***A61K 9/48*** (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

(31) **61/529,989**
(32) **2011.09.01**
(33) **US**
(43) **2014.08.29**
(86) **PCT/US2012/053533**
(87) **WO 2013/033642 2013.03.07**

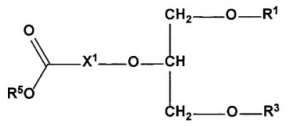
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАСКЬЮЛАР БАЙОДЖЕНИКС ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Шер Наамит (IL), Янг Виктор М., Макнотон Алин, Бакхсхаее Массуд, Уилдинг Иан Роберт (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010041242
WO-A1-2010052718
WO-A1-2011083469
LOMBARDIN P. ET AL.: "Study of thixotropic bases for the filling of hard capsules", S.T.P. PHARMA SCIENCES 2000 FR, vol. 10, no. 6, 2000, pages 429-437, XP009164624, ISSN: 1157-1489, the whole document
US-A-4450877

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим окисленный фосфолипид, имеющий структуру формулы (I), терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент, причем массовое соотношение указанного антиадгезивного агента и указанного окисленного фосфолипида составляет от около 1:5 до около 5:1. Терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер или полиэтиленгликоль и имеет температуру плавления от около 40°C до около 100°C, и антиадгезивный агент выбирают из группы, состоящей из талька и стеарата магния. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения фармацевтических композиций. Настоящее изобретение дополнительно относится к заполняемым жидкостью капсулам, содержащим указанные фармацевтические композиции. В объем настоящего изобретения также входят способы лечения воспалительных заболеваний и нарушений с применением таких фармацевтических композиций и капсул.



(I)

029274 B1

029274 B1

Уровень техники и область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области фармакологии и, в частности, но не исключительно, к новым пероральным лекарственным формам на основе окисленных фосфолипидов.

Окисленные фосфолипиды ранее были признаны полезными при лечении таких клинических состояний как, например, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, воспалительные заболевания и нарушения.

В международной заявке на патент № PCT/IL 2004/000453 (публикация № WO 04/106486), принадлежащей правопреемнику настоящей заявки на патент, описаны окисленные липиды, предназначенные для профилактики и лечения воспаления, ассоциированного с эндогенными окисленными липидами. Типичное соединение, описанное в научной литературе и известное как CI-201 (1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин), также определяется в данной области как VB-201. Установлено, что VB-201 является перорально активным лекарственным средством, пригодным для лечения воспалительных нарушений, таких как атеросклероз, псориаз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника.

В международной заявке на патент № PCT/IL 01/010980 (публикация № WO 02/41827), принадлежащей правопреемнику настоящей заявки на патент, описаны окисленные липиды, предназначенные для профилактики и лечения атеросклероза и родственных заболеваний.

В данной связи можно назвать международные заявки на патент №№ PCT/IL 05/000735 (публикация № WO 06/006161), PCT/IL 02/00005 (публикация № WO 02/053092) и PCT/IL 08/000013 (публикация № WO 08/084472), которые также принадлежат правопреемнику настоящей заявки на патент).

Все приведенные выше публикации полностью включены в настоящее описание изобретения в качестве ссылки.

В настоящее время с учетом многообещающего терапевтического действия VB-201 были проведены клинические исследования с целью оценки токсичности, эффективности и фармакокинетических параметров перорально вводимого VB-201. Полученные результаты показали, что суточные дозы, равные 80 мг VB-201 в сутки или меньше, являются безопасными, хорошо переносятся и эффективно ингибируют воспалительные процессы, при этом значительное количество VB-201 в процентном выражении абсорбируется в кровотоке и концентрация VB-201 в плазме является относительно устойчивой при введении VB-201 один раз в сутки, как описано в международной заявке на патент PCT/IL 2011/000008, поданной 5 января 2011 г., которая полностью включена в настоящее описание изобретения в качестве ссылки.

С учетом потенциального терапевтического действия окисленных фосфолипидов (например, VB-201) возникает необходимость в промышленно производимых и фармацевтически приемлемых препаратах, содержащих в качестве активного ингредиента окисленные фосфолипиды, такие как VB-201.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые включают окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), имеющий структуру, представленную в настоящем описании изобретения (см., например, формулы (I), (II) и (III)), и терморазмягчающийся носитель. Указанные композиции пригодны для использования в качестве жидких композиций, предназначенных для заполнения фармацевтических емкостей, таких как капсулы (например, желатиновые капсулы с твердой оболочкой). Установлено, что определенные окисленные фосфолипиды по настоящему изобретению являются адгезивными (то есть липкими) и необязательно гигроскопичными. Указанные физические свойства могут возникать вследствие фазового перехода при относительно низкой температуре (например, около 25-30°C). Данное явление затрудняет создание унифицированных лекарственных форм на основе окисленных фосфолипидов, таких как таблетки или капсулы, заполненные жидкими композициями. Типичным окисленным фосфолипидом является 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-201).

Капсулы являются одной из основных дозирующих форм для фармацевтических и диетических пищевых продуктов. Процесс получения заполняемых жидкостью капсул обычно связан с разными трудностями. Например, в композициях, предназначенных для введения в мягкие капсулы, активный ингредиент должен находиться в растворенном состоянии в растворяющей смеси. Получение приемлемого раствора фармацевтически активного вещества может быть проблематичным. Часто невозможно растворить фармацевтически активное вещество в растворителе, объем которого является достаточно малым для получения капсулы соответствующего размера с точки зрения экономичности и приемлемости для субъекта. Кроме того, сам растворитель, носитель или наполнитель должен обладать достаточной растворяющей способностью, чтобы растворить фармацевтически активное вещество в количестве, необходимом для получения требуемого концентрированного раствора, и при этом не гидролизовать, не растворить или не обесцветить оболочку капсулы. При этом композиция в целом должна быть химически совместима с материалом капсулы и не вызывать разрушения указанного материала после инкапсуляции, также как материал капсулы должен быть инертным или минимально уменьшать вредное химическое взаимодействие с активным ингредиентом. Биологическая активность активного ингредиента не должна быть существенно ослаблена. Таким образом, при сбалансировании всех указанных характери-

стик могут возникнуть трудности с получением лекарственных препаратов, принимая во внимание химическую природу активного ингредиента.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что капсулы, содержащие окисленные фосфолипиды в жидком носителе, являются недостаточно устойчивыми (например, возможна утечка и растрескивание капсулы).

Технология создания заполняемых жидкостью твердых капсул была разработана для преодоления значительных трудностей, связанных с получением коммерчески пригодного препарата на основе окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219). Твердые капсулы обычно изготавливают из желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) или другого приемлемого материала и заполняют в специализированных высокоскоростных заполняющих машинах. Капсулы могут быть заполнены такими веществами, как порошки, гранулы, другие капсулы, жидкости, полутвердые вещества или термореактивные вещества.

Установлено, что технология создания заполняемых жидкостью твердых капсул пригодна для получения препаратов на основе окисленных фосфолипидов. Были выполнены эксперименты по введению окисленных фосфолипидов в жидкие композиции, содержащие терморазмягчающийся носитель. При более высокой температуре, например, выше 60°C, фармацевтическая композиция является достаточно жидкой (текучей) для введения в фармацевтические емкости, такие как капсулы. После охлаждения композиция отверждается в достаточной степени для сохранения гомогенности и предотвращения утечки и растрескивания емкости (например, капсулы). После охлаждения отвержденная композиция образует твердую или полутвердую матрицу капсулы.

Авторы настоящего изобретения далее обнаружили, что гомогенность фармацевтической композиции, заполняющей капсулу композиции и следовательно партий капсул, содержащих окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), можно существенно улучшить, смешивая окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с антиадгезивным агентом, например, до контактирования окисленного фосфолипида с расплавленным терморазмягчающимся носителем. Например, весьма удивительным является то, что использование антиадгезивного агента, который плохо или вообще не растворяется (например, в расплавленном терморазмягчающемся носителе), повышает гомогенность конечного препарата, поскольку добавление такого агента обычно предполагает уменьшение гомогенности жидкой композиции (например, осаждение и/или коагуляцию).

В некоторых вариантах осуществления изобретения вышеуказанные фармацевтические композиции далее включают антиадгезивный агент. Гомогенность фармацевтической композиции может быть улучшена путем измельчения или размалывания окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с антиадгезивным агентом с образованием порошкообразной смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) смешивают (например, размалывают вместе) с антиадгезивным агентом до контактирования окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем. Например, размалывание окисленного фосфолипида с антиадгезивным агентом повышает гомогенность отвержденной фармацевтической композиции в отношении пространственного распределения окисленного фосфолипида в конечной композиции.

Далее было обнаружено, что введение в фармацевтическую композицию (то есть жидкую композицию) тиксотропного агента еще больше повышает гомогенность конечного препарата. Таким образом, в некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает также тиксотропный агент или гелеобразователь. Добавление в фармацевтическую композицию тиксотропного агента или гелеобразователя увеличивает вязкость композиции и повышает гомогенность фармацевтической композиции, предотвращая разделение ингредиентов до отверждения композиции в процессе охлаждения. Тиксотропные агенты особенно полезны в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, так как делают композицию "гелеобразной" после окончания перемешивания и позволяют выдерживать композицию до введения в капсулы и окончательного охлаждения. Тиксотропные агенты также обеспечивают более быстрое отверждение композиции после введения в капсулу, что улучшает гомогенность препарата.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и твердую или полутвердую матрицу, содержащую терморазмягчающийся носитель. Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и твердую или полутвердую матрицу, содержащую терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент. Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и твердую или полутвердую матрицу, содержащую терморазмягчающийся носитель, антиадгезивный агент и тиксотропный агент.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула имеет оболочку из материала, выбираемого из группы, состоящей из желатина, пуллулана, крахмала и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения материалом оболочки является желатин.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-201) и твердую или полутвердую матрицу, включающую терморазмягчающийся носитель.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения температура плавления терморазмягчающегося носителя находится в диапазоне от около 40°C до около 100°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель выбирают из группы, состоящей из полиалкиленгликоля, производного полиалкиленгликоля и воска. В терморазмягчающийся носитель может быть добавлено масло.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полиалкиленгликоль выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля и их сополимеров.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения молекулярная масса полоксамера находится в диапазоне от около 2000 до около 18000 дальтон.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения молекулярная масса полоксамера находится в диапазоне от около 7000 до около 10000 дальтон.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полоксамер включает от около 40 до около 90 мас.% полиэтиленгликоля.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полоксамер является полоксамером 188.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полиэтиленгликолем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения молекулярная масса полиэтиленгликоля находится в диапазоне от около 1500 до около 8000 дальтон.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения молекулярная масса полиэтиленгликоля равна примерно 6000.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения антиадгезивный агент является тальком.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения соотношение количества антиадгезивного агента и количества VB-201 находится в диапазоне от около 1:5 до 5:1 (например, от около 1:4 до 5:1, от около 1:4 до около 1:1 или от около 1:3 до около 5:1).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции или матрице находится в диапазоне от около 1 до около 30 мас.%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения фармацевтическая композиция или матрица капсулы далее включает тиксотропный агент и/или гелеобразователь.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения фармацевтическая композиция или матрица включает тиксотропный агент.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения тиксотропный агент является белой сажей.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения концентрация тиксотропного агента в фармацевтической композиции или матрице находится в диапазоне от около 0,25 мас.% до около 10 мас.%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула включает от около 1 мг до около 100 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула включает от около 2 0 мг до около 8 0 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула включает 20 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула включает 40 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула включает 80 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула имеет 0 размер.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения фармацевтической композиции, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и терморазмягчающийся носитель. Указанный способ включает нагревание терморазмягчающегося носителя до температуры выше температуры плавления и контактирование окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем с образованием фармацевтической композиции. Способ по настоящему изобретению далее может включать контактирование (например, смешивание или размалывание) окисленного фосфо-

липида с антиадгезивным агентом, например, до контактирования окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем. Данный способ может включать смешивание терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом, например, до контактирования окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения заполняемой жидкостью капсулы, содержащей 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-201), который включает заполнение оболочки капсулы жидкой композицией, содержащей VB-201 и терморазмягчающийся носитель, с образованием капсулы.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу получения жидкой композиции, содержащей VB-201, который включает смешивание VB-201 с терморазмягчающимся носителем при температуре выше комнатной температуры с образованием жидкой композиции.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, полученной вышеуказанным способом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсулу заполняют при температуре выше комнатной температуры, при этом жидкая композиция образует твердую или полутвердую матрицу при охлаждении до комнатной температуры.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание VB-201 с носителем с образованием композиции, содержащей VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание VB-201 с антиадгезивным агентом до смешивания VB-201 с носителем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения антиадгезивный агент смешивают с VB-201 в отношении от около 1:5 до около 5:1 (например, от около 1:4 до около 1:1 или от около 1:3 до около 5:1).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения конечная концентрация антиадгезивного агента в композиции находится в диапазоне от 1 до 30 мас.%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание тиксотропного агента и/или гелеобразователя с носителем и VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание тиксотропного агента с носителем и VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание с жидкой композицией тиксотропного агента и/или гелеобразователя.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание с жидкой композицией тиксотропного агента.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения тиксотропный агент добавляют в таком количестве, что конечная концентрация тиксотропного агента в композиции находится в диапазоне от 0,25 мас.% до 10 мас.%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения температура плавления носителя находится в диапазоне от 40°C до 100°C, при этом смешивание производят при температуре выше температуры плавления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению предназначена для использования при лечении воспалительного заболевания или нарушения.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения воспалительного заболевания или нарушения, который включает введение нуждающемуся субъекту фармацевтической композиции или капсулы по настоящему изобретению.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения воспалительное заболевание или нарушение ассоциировано с эндогенным окисленным липидом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения воспалительное заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из идиопатического воспалительного заболевания или нарушения, хронического воспалительного заболевания или нарушения, острого воспалительного заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, инфекционного заболевания или нарушения, воспалительного злокачественного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, обусловленного трансплантацией, воспалительного дегенеративного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения, ассоциированного с аллергией, воспалительного сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, воспалительного цереброваскулярного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения периферических сосудов, воспалительного заболевания или нарушения желез, воспалительного заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта, воспалительного кожного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения печени, воспалительного неврологического заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения

костно-мышечной системы, воспалительного заболевания или нарушения почек, воспалительного заболевания или нарушения репродуктивной системы, воспалительного системного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения соединительной ткани, вызывающей воспаление опухоли, некроза, воспалительного заболевания или нарушения, связанного с имплантом, воспалительного процесса, связанного со старением, заболевания или нарушения, обусловленного иммунодефицитом, пролиферативного заболевания или нарушения и воспалительного заболевания или нарушения легких.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, атеросклероза и воспаления артерии.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическому препарату, включающему VB-201, который при пероральном введении человеку в виде однократной пероральной дозы, равной примерно 40 мг VB-201, обеспечивает достижение средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 в плазме от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл при среднем времени достижения средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 в плазме от около 5 ч до около 10 ч.

За исключением особо оговоренных случаев все технические и/или научные термины, использованные в настоящем описании изобретения, имеют значения, известные специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Хотя при осуществлении или тестировании вариантов осуществления изобретения могут быть использованы методы и материалы, подобные или аналогичные рассмотренным в настоящем описании изобретении, ниже приведены типичные методы и/или материалы. В случае возникновения противоречия приоритетным правом пользуется описание изобретения и использованные в нем определения терминов. Кроме того, материалы, методы и примеры носят только иллюстративный характер и не ограничивают объем изобретения.

Краткое описание чертежей

Некоторые варианты осуществления изобретения описаны только в виде примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. Ссылаясь на подробное описание чертежей, следует отметить, что конкретные детали приведены только в качестве примера и для иллюстрации вариантов осуществления изобретения. Из вышеизложенного следует, что описание изобретение в сочетании с чертежами показывает специалистам в данной области возможности осуществления на практике вариантов настоящего изобретения.

На фиг. 1A и 1B представлены графики, показывающие поглощение воды окисленным фосфолипидом VB-201 при разных значениях относительной влажности по результатам гравиметрического анализа сорбции пара. На фиг. 1A приведены кинетические данные, показывающие поглощение в мас.% (Wt(% d.b.) и относительную влажность (RH (%)) в зависимости от времени. На фиг. 1B приведены равновесные значения поглощения в мас.% в зависимости от относительной влажности в процессе сорбции (Iso 01 Sorp) и десорбции (Iso 01 Desorp).

На фиг. 2 представлен график, показывающий результаты изотермической калориметрии 88 мг VB-201.

На фиг. 3 представлен график, показывающий результаты изотермической калориметрии 262 мг лаурогликоля FCC.

На фиг. 4 представлен график, показывающий результаты изотермической калориметрии 88 мг VB-201 в смеси с 262 мг лаурогликоля FCC в виде сорбционной силы в зависимости от времени.

На фиг. 5 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии, полученная в результате нагревания (сплошная линия) и последующего охлаждения (пунктирная линия) VB-201 со скоростью 10°C/мин.

На фиг. 6 представлен график, показывающий профиль уноса массы VB-201, полученный при нагревании VB-201 со скоростью 10°C/мин.

На фиг. 7 представлен график, показывающий модуль накопления VB-201 в зависимости от температуры при максимальном вытеснении 0,05 мм при 1, 10 и 30 Гц и скорости нагрева 2°C/мин.

На фиг. 8 представлен график, показывающий параметр демпфирования (tanδ) VB-201 в зависимости от температуры при максимальном вытеснении 0,05 мм при 1, 10 и 30 Гц и скорости нагрева 2°C/мин.

На фиг. 9 представлен график, показывающий концентрации (нг/мл) VB-201 в плазме после перорального введения людям однократной дозы VB-201, равной 40 мг, в виде препарата 10 по примеру 13 и препарата 4 по примеру 11.

Описание конкретных вариантов осуществления изобретения

Принципы осуществления настоящего изобретения могут быть лучше поняты со ссылкой на фигуры и прилагаемое описание.

Прежде чем приступить к подробному описанию по меньшей мере одного варианта осуществления изобретения следует отметить, что настоящее изобретение не ограничено деталями, рассмотренными в нижеследующем описании или проиллюстрированными в примерах. Настоящее изобретение включает другие варианты осуществления или может быть реализовано на практике разными способами. Кроме того, следует отметить, что фразеология и терминология использованы в настоящем описании изобрете-

ния только для описания и не ограничивают объем изобретения.

Авторы настоящего изобретения проделали большую работу по выявлению и преодолению многочисленных препятствий на пути создания препарата на основе окисленных фосфолипидов, таких как VB-201, в виде унифицированной лекарственной формы, удобной для введения, которая может быть легко изготовлена при низких затратах и является безопасной, долговечной и надежной. Выявление и решение нескольких проблем описано в разделе "Примеры".

VB-201 (также определяемый в настоящем описании изобретения и в данной области как CI-201) продемонстрировал многообещающие результаты в качестве терапевтически активного агента в разных моделях in vitro и животных моделях in vivo воспалительных состояний. В настоящее время VB-201 проходит клинические испытания на стадии II в отношении лечения разных воспалительных состояний.

Пытаясь облегчить лечение с помощью VB-201 и других окисленных фосфолипидов, авторы настоящего изобретения предложили приемлемые препараты и унифицированные лекарственные формы для таких соединений.

На чертежах, фиг. 12A и 1B, показано, что определенные окисленные фосфолипиды, такие как VB-201, являются гигроскопичными и абсорбируют значительные количества воды из окружающей среды особенно при относительной влажности 40% или выше.

На фиг. 2 представлены данные изотермической калориметрии, показывающие, что VB-201 подвержен фазовому переходу под воздействием окружающей среды. На фиг. 3 и 4 представлены данные изотермической калориметрии, показывающие, что лаурогликоль FCC (неполярный растворитель) не подвержен такому фазовому переходу и способен предотвращать фазовый переход растворенного в нем VB-201. На фиг. 2-4 приведены данные, подтверждающие гигроскопичность VB-201 и позволяющие предположить, что абсорбцию воды окисленным фосфолипидом VB-201 можно предотвратить путем создания безводной среды.

На фиг. 5 представлены данные дифференциальной сканирующей калориметрии, показывающие, что VB-201 подвержен фазовому переходу при нагревании до температуры выше примерно 25°C. На фиг. 6 показано, что наблюдаемый фазовый переход не связан с удалением летучего соединения из образца VB-201.

На фиг. 7 показано, что модуль накопления VB-201 значительно уменьшается при нагревании VB-201 до около 30°C.

На фиг. 8 показано, что параметр демпфирования (tanδ) VB-201 достигает максимального значения при нагревании VB-201 до температуры около 25°C и температура, при которой параметр демпфирования достигает максимального значения, зависит от частоты колебаний.

На фиг. 5-8 показано, что VB-201 подвержен фазовому переходу при температуре около 25-30°C. Данные, представленные на фиг. 7 и 8, позволяют предположить, что фазовый переход является стеклованием. Полученные результаты подтверждают визуальные наблюдения, свидетельствующие о том, что VB-201 становится липким и клейкими при 25-30°C.

Так как определенные окисленные фосфолипиды по настоящему изобретению (например, VB-201) являются липкими и клейкими при комнатной температуре, использование указанных веществ (например, VB-201) невозможно при промышленном производстве унифицированных твердых лекарственных форм для перорального введения (например, таблетки или капсул, содержащих порошкообразную смесь). Поэтому были проведены исследования по созданию капсул, заполняемых растворенным лекарственным средством (которое остается жидким), или капсул, заполняемых расплавленным носителем, который становится твердым или полутвердым после охлаждения.

Как указано в экспериментальных примерах, приведенных в нижеследующем разделе «Примеры», типичный окисленный фосфолипид VB-201 является устойчивым в жидком носителе, но такой препарат вызывает утечку и растрескивание капсулы, содержащей VB-201 в жидком носителе. Неустойчивость жидкого препарата в капсуле может быть вызвана гигроскопичностью VB-201.

Как указано в настоящем описании изобретения, проблемы утечки и растрескивания капсулы были преодолены путем инкапсуляции окисленного фосфолипида (например, VB-201) путем заполнения в жидком состоянии с расплавленным носителем, отверждающимся при комнатной температуре с образованием твердой матрицы (терморазмягчающийся носитель). Однако однородность содержания VB-201 в капсулах не была оптимальной.

После выполнения многочисленных экспериментов авторы настоящего изобретения обнаружили, что липкость и клейкость определенных окисленных фосфолипидов (например, VB-201) уменьшает однородность капсул при смешивании окисленного фосфолипида (например, VB-201) с расплавленным носителем. Липкость и клейкость окисленного фосфолипида (например, VB-201) также делает менее предпочтительным метод инкапсуляцию окисленного фосфолипида (например, VB-201) путем заполнения в твердом состоянии (например, при использовании порошкообразного VB-201).

Как показано в разделе "Примеры", авторы настоящего изобретения предложили новую методику преодоления липкости и клейкости окисленных фосфолипидов (например, VB-201), что сделало возможным получение препаратов на основе окисленного фосфолипида (например, VB-201), характеризующихся высокой однородностью. В некоторых примерах улучшенные препараты представляют собой капсу-

лы, содержащие твердую или полутвердую матрицу. Матрица уменьшает абсорбцию воды окисленным фосфолипидом (например, VB-201), предотвращая таким образом вредное воздействие абсорбции, в частности растрескивание капсулы и утечку.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям (например, жидким композициям), включающим окисленный фосфолипид в качестве активного фармацевтического ингредиента (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и терморазмягчающийся носитель. В настоящем описании изобретения представлены окисленные фосфолипиды и терморазмягчающийся носитель, пригодные для использования в вышеуказанных фармацевтических композициях. В одном примере показана фармацевтическая композиция, пригодная для введения в фармацевтическую емкость, такую как капсула (например, заполняемая жидкостью капсула с твердой оболочкой), при нагревании, в результате чего образуется жидкая композиция.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к фармацевтическим композициям (например, жидким композициям), включающим окисленный фосфолипид в качестве активного фармацевтического ингредиента (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент по настоящему изобретению.

Другие варианты осуществления изобретения относятся к фармацевтическим композициям (например, жидким композициям), включающим окисленный фосфолипид в качестве активного фармацевтического ингредиента (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), терморазмягчающийся носитель, антиадгезивный агент и тиксотропный агент по настоящему изобретению.

Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей VB-201 и терморазмягчающийся носитель. В настоящем описании изобретения представлен типичный терморазмягчающийся носитель.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей VB-201, терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент. В настоящем описании изобретения представлены типичные терморазмягчающиеся носители и антиадгезивные агенты. В объем настоящего изобретения входит любая комбинация терморазмягчающихся носителей и антиадгезивных агентов.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей VB-201, терморазмягчающийся носитель, антиадгезивный агент и тиксотропный агент. В настоящем описании изобретения представлены типичные терморазмягчающиеся носители, антиадгезивные агенты и тиксотропные агенты. В объем настоящего изобретения входит любая комбинация терморазмягчающихся носителей, антиадгезивных агентов и тиксотропных агентов.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей

терморазмягчающийся носитель;

тиксотропный агент в концентрации от около 0,25 мас.% до около 10 мас.% по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента;

окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) в концентрации от около 0,1 мас.% до около 25 мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции; и

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) от около 1:5 до около 5:1.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей

терморазмягчающийся носитель;

тиксотропный агент в концентрации от около 0,5 мас.% до около 5 мас.% (например, от около 1 мас.% до около 3 мас.%) по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента;

окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) в концентрации от около 4 мас.% до около 18 мас.% по отношению к общей массе фармацевтической композиции; и

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) от около 1:4 до около 2:1.

Заполняемые жидкостью капсулы

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату, например, заполняемой жидкостью капсуле, содержащей твердую или полутвердую матрицу, которая включает терморазмягчающийся носитель и окисленный фосфолипид по настоящему изобретению. Заполняемая жидкостью капсула может далее включать антиадгезивный агент по настоящему изобретению и необязательно тиксотропный агент по настоящему изобретению.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

терморазмягчающийся носитель (например, полоксамер 188);

окисленный фосфолипид (например, VB-201) от около 1 мг до около 100 мг (например, от около 20

мг до около 80 мг);

антиадгезивный агент в массовом соотношении (антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида (например, VB-201)) от около 1:5 до 5:1; и

тиксотропный агент (например, белую сажу) в концентрации по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента от около 0,25 мас.% до около 10 мас.% (например, от 1 мас.% до около 3 мас.%).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

терморазмягчающийся носитель (например, полоксамер 188);

VB-201 от около 1 мг до около 100 мг (например, от около 20 мг до около 80 мг);

тальк в массовом соотношении от около 1:5 до 5:1 (тальк:VB-201);

тиксотропный агент (например, белую сажу) в концентрации по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента от около 0,5 мас.% до около 5 мас.% (например, от около 1 мас.% до около 3 мас.%).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относится к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

терморазмягчающийся носитель, выбираемый из полоксамера (например, полоксамера 188) и полиэтиленгликоля с молекулярной массой от около 6000 до около 8000;

VB-201 от около 1 мг до около 100 мг (например, от около 20 мг до около 80 мг);

тальк в массовом соотношении от около 1:4 до около 1:1 (тальк:VB-201); и

тиксотропный агент (например, белую сажу) в концентрации по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента от около 0,5 мас.% до около 5 мас.% (например, от около 1 мас.% до около 3 мас.%).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

терморазмягчающийся носитель, выбираемый из полоксамера (например, полоксамера 188) и полиэтиленгликоля с молекулярной массой от около 6000 до около 8000;

VB-201 от около 20 мг до около 100 мг (например, от около 20 мг до около 80 мг);

тальк в массовом соотношение от около 1:4 до около 1:1 (тальк:VB-201); и

тиксотропный агент (например, белую сажу) в концентрации по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента от около 1 мас.% до около 3 мас.%.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей от около 400 мг до около 600 мг твердой или полутвердой матрицы, состоящей из

VB-201 от около 20 мг до около 100 мг (например, от около 20 мг до около 80 мг);

антиадгезивного агента (например, талька) от около 5 мг до около 100 мг (например, от около 10 мг до около 80 мг);

тиксотропного агента (например, белой сажи) от около 2 мг до около 20 мг (например, от около 4 мг до около 12 мг); и

терморазмягчающегося носителя, добавляемого до 100%.

Терморазмягчающийся носитель может быть выбран из полоксамера (например, полоксамера 188) и полиэтиленгликоля с молекулярной массой от около 6000 до около 8000.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей оболочку и заполняющую композицию (матрицу), которая включает

терморазмягчающийся носитель;

окисленный фосфолипид в концентрации от около 0,1 мас.% до около 25 мас.%;

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида от около 1:5 до около 5:1; и

тиксотропный агент в концентрации от около 0,25 мас.% до около 10 мас.% по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей оболочку и заполняющую композицию (матрицу), которая включает

терморазмягчающийся носитель;

VB-201 в концентрации от около 0,1 мас.% до около 25 мас.%;

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:VB-201 от около 1:5 до около 5:1; и

тиксотропный агент в концентрации от около 0,25 мас.% до около 10 мас.% по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей оболочку и заполняющую композицию (матрицу), которая включает

терморазмягчающийся носитель;

VB-201 в концентрации от около 4 мас.% до около 25 мас.%;

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:VB-201 от около 1:4 до около 2:1; и

тиксотропный агент в концентрации от около 1 мас.% до около 5 мас.% по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента.

Капсула необязательно содержит от около 400 мг до около 600 мг заполняющей композиции, включающей вышеуказанные ингредиенты. Капсула необязательно содержит от около 440 мг до около 600 мг заполняющей композиции, включающей вышеуказанные ингредиенты. Капсула необязательно содержит от около 440 мг до около 480 мг заполняющей композиции, включающей вышеуказанные ингредиенты. Капсула необязательно содержит от около 560 мг до около 600 мг заполняющей композиции, включающей вышеуказанные ингредиенты.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения общая масса терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента (при его наличии) в капсуле составляет около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения такая капсула включает от около 1 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соотношение антиадгезивного агента (например, талька) и VB-201 равно 1:1, то есть капсула включает, например, по 20 мг VB-201 и антиадгезивного агента, по 40 мг VB-201 и антиадгезивного агента, по 80 мг VB-201 и антиадгезивного агента или по 100 мг VB-201 и антиадгезивного агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает 20 мг VB-201, 20 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 440 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 40 мг VB-201, 40 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 480 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 80 мг VB-201, 80 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 560 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 100 мг VB-201, 100 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 600 мг заполняющей композиции/капсулу).

В других вариантах осуществления изобретения соотношение антиадгезивного агента (например, талька) и VB-201 равно 1:2, то есть капсула включает, например, 20 мг VB-201 и 10 мг антиадгезивного агента, 40 мг VB-201 и 20 мг антиадгезивного агента, 60 мг VB-201 и 30 мг антиадгезивного агента, 80 мг VB-201 и 40 мг антиадгезивного агента или 100 мг VB-201 и 50 мг антиадгезивного агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает 20 мг VB-201, 10 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 430 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 40 мг VB-201, 20 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 460 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 60 мг VB-201, 30 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 490 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 80 мг VB-201, 40 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 520 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 100 мг VB-201, 50 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 550 мг заполняющей композиции/капсулу).

В других вариантах осуществления изобретения соотношение антиадгезивного агента (например, талька) и VB-201 равно 1:4, то есть капсула включает, например, 20 мг VB-201 и 5 мг антиадгезивного агента, 40 мг VB-201 и 10 мг антиадгезивного агента, 60 мг VB-201 и 15 мг антиадгезивного агента, 80 мг VB-201 и 20 мг антиадгезивного агента или 100 мг VB-201 и 25 мг антиадгезивного агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает 20 мг VB-201, 5 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 425 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 40 мг VB-201, 10 мг антиадгезивного агента (то есть талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 450 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 60 мг VB-201, 15 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 475 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 80 мг VB-201, 20 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 500 мг заполняющей композиции/капсулу). В других вариантах осуществления изобретения капсула включает 100 мг VB-201, 25 мг антиадгезивного агента (например, талька) и 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом (например, 525 мг заполняющей композиции/капсулу).

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения носитель является полоксамером (например, полоксамером 188). Носитель необязательно является полиэтиленгликолем с молекулярной массой около 6000 (например, ±10%).

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула, содержащая примерно 400 мг терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента, включает, например, 20 мг VB-201, 20 мг антиадгезивного агента и в общей сложности 440 мг заполняющей композиции/капсулу; 40 мг VB-201, 40 мг антиадгезивного агента и 480 мг заполняющей композиции/капсулу; или 80 мг VB-201, 80 мг антиадгезивного агента и 560 мг заполняющей композиции/капсулу. Носитель необязательно является полоксамером (например, полоксамером 188). Носитель необязательно является полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 (±10%). 400 мг терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом могут состоят, например, из 12 мг тиксотропного агента и 388 мг носителя, 10 мг тиксотропного агента и 390 мг носителя или 4 мг тиксотропного агента и 396 мг терморазмягчающегося носителя.

Тиксотропный агент (например, белая сажа) необязательно составляет от около 1 до около 5 мас.%, например, от около 1 до около 3, от около 2 до около 3, от около 2,5 до около 3 мас.% по отношению к объединенной массе тиксотропного агента и терморазмягчающегося носителя. Например, заполняющая композиция может содержать 12 мг тиксотропного агента и 388 мг терморазмягчающегося носителя, 10 мг тиксотропного агента и 390 мг терморазмягчающегося носителя, 9 мг тиксотропного агента и 351 мг размягчающегося носителя или 7 мг тиксотропного агента и 273 мг терморазмягчающегося носителя. В других примерах заполняющая композиция может содержать 9 мг тиксотропного агента и 391 мг терморазмягчающего носителя, 8 мг тиксотропного агента и 392 мг терморазмягчающегося носителя, 7 мг тиксотропного агента и 393 мг терморазмягчающегося носителя, 6 мг тиксотропного агента и 394 мг терморазмягчающегося носителя, 5 мг тиксотропного агента и 395 мг терморазмягчающегося носителя, 4 мг тиксотропного агента и 396 мг терморазмягчающегося носителя или 3 мг тиксотропного агента и 397 мг терморазмягчающегося носителя.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полиэтиленгликолевым носителем и заполняющая композиция включает примерно 2,5 мас.% тиксотропного агента (например, белой сажи), например, 390 мг полиэтиленгликолевого носителя (например, PEG 6000) и 10 мг тиксотропного агента. В других вариантах осуществления изобретения заполняющая композиция включает полиэтиленгликолевый носитель (например, PEG 6000) и около 1 мас.% тиксотропного агента (например, белой сажи), например, 396 мг носителя и 4 мг тиксотропного агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером (например, полоксамером 188) и заполняющая композиция включает примерно 3 мас.% тиксотропного агента (например, белой сажи), например, 388 мг носителя и 12 мг тиксотропного агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером (например, полоксамером 188) и заполняющая композиция включает примерно 1 мас.% тиксотропного агента (например, белой сажи), например, 396 мг терморазмягчающегося носителя и 4 мг тиксотропного агента.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

VB-201 в концентрации от 0,1 мас.% до 25 мас.%;

антиадгезивный агент в массовом соотношении антиадгезивного агента:B-201 от 1:3 до 5:1;

тиксотропный агент в концентрации от 0,25 мас.% до 10 мас.%;

терморазмягчающийся носитель до достижения равновесного состояния.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

от около 20 мг до около 100 мг VB-201;

от 5 мг до около 100 мг антиадгезивного агента;

от 2 мг до около 12 мг тиксотропного агента; и

от 388 мг до около 398 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

20 мг VB-201;

20 мг антиадгезивного агента;

12 мг тиксотропного агента и

388 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

20 мг VB-201;

20 мг талька;

12 мг белой сажи и

388 мг полоксамера 188.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

40 мг антиадгезивного агента;

12 мг тиксотропного агента и

388 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

40 мг талька;

12 мг белой сажи и

388 мг полоксамера.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

40 мг талька;

12 мг белой сажи и

388 мг полоксамера 188.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

10 мг антиадгезивного агента;

4 мг тиксотропного агента и

396 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

10 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

40 мг VB-201;

10 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера 188.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

60 мг VB-201;

15 мг антиадгезивного агента;

4 мг тиксотропного агента и

396 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

60 мг VB-201;

15 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

60 мг VB-201;

15 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера 188.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

80 мг VB-201;

80 мг антиадгезивного агента;

12 мг тиксотропного агента и

388 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей

80 мг VB-201;
80 мг талька;
12 мг белой сажи и
388 полоксамера 188.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей
80 мг VB-201;
20 мг антиадгезивного агента;
4 мг тиксотропного агента и
396 мг терморазмягчающегося носителя.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей
80 мг VB-201;
20 мг талька;
4 мг белой сажи и
396 мг полоксамера.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, включающей
80 мг VB-201;
20 мг талька;
4 мг белой сажи и
396 мг полоксамера 188.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к капсуле, включающей VB-201 и терморазмягчающийся носитель.

Жидкие заполняющие композиции

Жидкая заполняющая композиция является фармацевтической композицией по настоящему изобретению, пригодной для введения в фармацевтическую емкость (например, заполняемую жидкостью капсулу). Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к жидкой заполняющей композиции, включающей VB-201, VB-208, VB-219 и/или VB-221, терморазмягчающийся носитель и необязательно один или несколько ингредиентов, выбираемых из антиадгезивного агента, тиксотропного агента и/или гелеобразователя по настоящему изобретению. Жидкая заполняющая композиция является жидкой только при температуре выше комнатной температуры (то есть выше 25°C). Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к жидкой заполняющей композиции, включающей VB-201, терморазмягчающийся носитель и необязательно один или несколько ингредиентов, выбираемых из антиадгезивного агента, тиксотропного агента и/или гелеобразователя по настоящему изобретению. Жидкая заполняющая композиция является жидкой только при температуре выше комнатной температуры (то есть выше 25°C).

Количества, пропорции и концентрации ингредиентов жидкой заполняющей композиции рассмотрены в настоящем описании изобретения в контексте фармацевтических композиций. Настоящее изобретение также относится к способам смешивания ингредиентов с образованием жидкой заполняющей композиции.

Фармакокинетические параметры препаратов

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч, от около 6 ч до около 6,5 ч).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме кривой концентрации в зависимости от времени при среднем значении площади под кривой (AUC_{∞}) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл, например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняе-

мая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется средним конечным временем полувыведения ($t_{1/2}$) от около 32 до около 42 ч (например, от около 35 до около 40 ч, от около 36 до около 38 ч или около 37 ч).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл) и средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл), средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч) и средней площадью под кривой (AUC_{∞}) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл (например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или заполняемая жидкостью капсула по любому из описанных вариантов осуществления изобретения при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей около 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл), средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч), средней площадью под кривой (AUC_{∞}) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл (например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл) и средним конечным временем полувыведения ($t_{1/2}$) от около 32 до около 42 ч (например, от около 35 до около 40 ч, от около 36 до около 38 ч или около 37 ч).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч, от около 6 ч до около 6,5 ч).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме кривой концентрации в зависимости от времени при среднем значении площади под кривой (AUC_{∞}) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл (например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется средним конечным временем полувыведения ($t_{1/2}$) от около 32 до около 42 ч (например, от около 35 до около 40 ч, от около 36 до около 38 ч или около 37 ч).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл) и средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к препарату, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей пример-

но 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл), средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч) и достижением в плазме кривой концентрации в зависимости от времени при средней площади под кривой (AUC_∞) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл (например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическому препарату, включающему VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением в плазме средней максимальной концентрации (C_{max}) VB-201 от около 1000 нг/мл до около 1600 нг/мл (например, от около 1100 нг/мл до около 1500 нг/мл, от около 1200 нг/мл до около 1400 нг/мл или от около 1200 нг/мл до около 1300 нг/мл), средним временем достижения в плазме средней максимальной концентрации (T_{max}) VB-201 от около 5 ч до около 10 ч (например, от около 5 ч до около 7,5 ч или от около 6 ч до около 6,5 ч), достижением в плазме кривой концентрации в зависимости от времени при средней площади под кривой (AUC_∞) от около 45000 до около 70000 нг·ч/мл (например, от около 50000 до около 65000 нг·ч/мл или от около 55000 до около 60000 нг·ч/мл) и средним конечным временем полувыведения ($t_{1/2}$) от около 32 до около 42 ч (например, от около 35 до около 40 ч, от около 36 до около 38 ч или около 37 ч).

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическому препарату, включающему VB-201, который при пероральном введении человеку, например, в виде однократной пероральной дозы, содержащей примерно 40 мг VB-201, характеризуется достижением следующих средних значений C_{max}, T_{max}, AUC и $t_{1/2}$ при наличии указанных стандартных отклонений (SD):

C_{max} (нг/мл):	1289,74 (SD: 232,25)
T_{max} (час):	6,00 (среднее время) (от 5,00 до 10,00)
AUC_T (нг·час/мл):	53200 (SD: 12500)
AUC_∞ (нг·час/мл):	57500 (SD: 12000)
$t_{1/2}$ (час):	37,4 (SD: 4,98)
C_{max} (нг/мл):	1298,08 (SD: 230,97)
T_{max} (час):	6,50 (среднее время) (от 5,00 до 9,00)
AUC_T (нг·час/мл):	55000 (SD: 13900)
AUC_∞ (нг·час/мл):	58900 (SD: 14500)
$t_{1/2}$ (час):	37,2 (SD: 6,07)

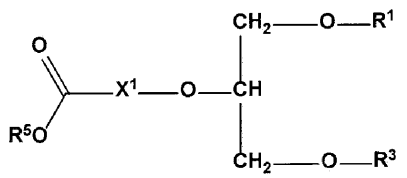
В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения препарат VB-201 выбирают из препаратов в виде заполняемых жидкостью капсул по настоящему изобретению (например, заполняемых жидкостью капсул, содержащих примерно 40 мг VB-201). В некоторых примерах по любому из вышеописанных вариантов осуществления изобретения препарат выбирают из препарата 10 по примеру 13, препарата 4 по примеру 11 и препарата 7 по примеру 12.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вышеуказанные фармакокинетические параметры измеряют в соответствии с описанием, приведенным в примере 15.

Окисленные фосфолипиды

В некоторых вариантах осуществления изобретения активные фармацевтические ингредиенты, входящие в состав препаратов, фармацевтических композиций, жидких заполняющих композиций, капсул и используемые в способах по настоящему изобретению, включают по меньшей мере один окисленный фосфолипид. Окисленный фосфолипид может характеризоваться по меньшей мере определенной степенью адгезионной способности или липкости при комнатной температуре (то есть при 25°C).

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения окисленный фосфолипид имеет структуру формулы (I)



(I)

R^1 в формуле (I) означает C_{10}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью. В некоторых примерах R^1 означает C_{12}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью. В некоторых примерах R^1 означает C_{14}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью. В других примерах R^1 означает C_{12}-C_{25} алкил с прямой или

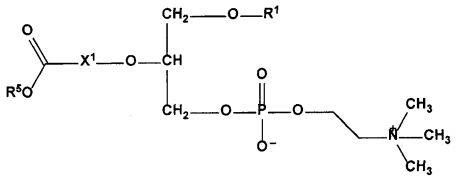
разветвленной цепью. В других примерах R^1 означает C_{12}-C_{20} алкил с прямой или разветвленной цепью. В других примерах R^1 означает C_{14}-C_{20} алкил с прямой или разветвленной цепью. В других примерах R^1 означает C_{16}-C_{20} алкил с прямой или разветвленной цепью. В других примерах R^1 выбирают из тетрадецила, пентадецила, гексадецила, гептадецила, октадецила, нонадецила, эйкозанила, цис-9-гексадеценила и (2-октил)додецила. В других примерах R^1 означает C_{10}-C_{30} алкил с разветвленной цепью. В другом примере R^1 означает C_{12}-C_{20} алкил с разветвленной цепью. В еще одном примере R^1 в формуле (I) означает гексадецил (-$C_{16}H_{33}$).

R^3 в формуле (I) выбирают из фосфорилэтаноламина, фосфорилхолина, тиофосфорилхолина, фосфорилэтаноламин-N-глутаровой кислоты и фосфорилсерина. В одном примере R^3 выбирают из фосфорилэтаноламина и фосфорилхолина. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 означает фосфорилхолин.

R^5 в формуле (I) выбирают из H, отрицательного заряда и C_1-C_6 алкила с прямой или разветвленной цепью. В некоторых примерах R^5 означает C_1-C_4 алкил с прямой или разветвленной цепью. В других примерах R^5 выбирают из H, отрицательного заряда, метила и этила. В некоторых примерах R^5 выбирают из H и отрицательного заряда. В других примерах R^5 в формуле (I) означает H. В других примерах R^5 в формуле (I) означает метил.

X^1 в формуле (I) означает C_2-C_6 алкилен. В некоторых примерах X^1 означает C_3-C_6 алкилен. В других примерах X^1 означает C_3, C_4, C_5 или C_6 алкилен. В других примерах X^1 означает C_4 или C_5 алкилен. В других примерах X^1 в формуле (I) означает C_4 алкилен (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-).

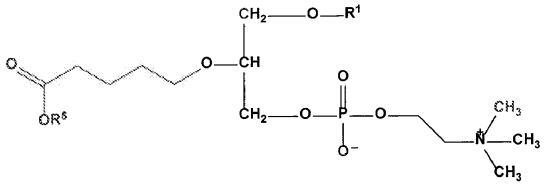
В некоторых примерах R^3 в формуле (I) означает фосфорилхолин и окисленный фосфолипид имеет структуру формулы (II)



(II)

где R^1, R^5 и X^1 имеют значения, указанные для формулы (I). В одном примере R^1 в формуле (II) выбирают из тетрадецила, пентадецила, гексадецила, гептадецила, октадецила, нонадецила, эйкозанила, цис-9-гексадеценила и (2-октил)додецила. В другом примере R^1 в формуле (II) означает гексадецил (-$C_{16}H_{33}$). В другом примере X^1 в формуле (II) означает C_4 или C_5 алкилен. В другом примере X^1 в формуле (II) означает C_4 алкилен (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-). В одном примере R^5 в формуле (II) означает H, отрицательный заряд или метил. В другом примере R^1 в формуле (II) выбирают из тетрадецила, пентадецила, гексадецила, гептадецила, октадецила, нонадецила, эйкозанила, цис-9-гексадеценила и (2-октил)додецила, X^1 означает C_4 или C_5 алкилен и R^5 означает H, отрицательный заряд или метил.

В других примерах X^1 в формуле (II) означает C_4 алкилен (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-) и окисленный фосфолипид имеет структуру формулы (III)

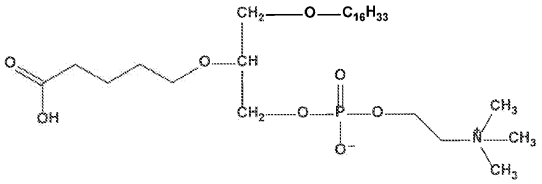


(III)

где R^1 и R^5 имеют значения, указанные для формулы (I). В одном примере R^1 в формуле (III) выбирают из тетрадецила, пентадецила, гексадецила, гептадецила, октадецила, нонадецила, эйкозанила, цис-9-гексадеценила и (2-октил)додецила. В другом примере R^5 в формуле (III) означает H, отрицательный заряд или метил. В другом примере R^5 в формуле (III) означает H или отрицательный заряд. В другом примере R^1 в формуле (III) выбирают из тетрадецила, пентадецила, гексадецила, гептадецила, октадецила, нонадецила, эйкозанила, цис-9-гексадеценила и (2-октил)додецила и R^5 означает H, отрицательный заряд или метил. В другом примере R^1 в формуле (III) означает гексадецил (-$C_{16}H_{33}$). В еще одном примере R^1 в формуле (III) означает гексадецил (-$C_{16}H_{33}$) и R^5 означает H, отрицательный заряд или метил.

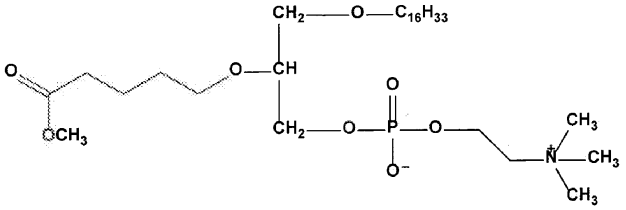
Предполагается, что структуры формул (I), (II) и (III) включают все стереоизомеры и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид является VB-201 [1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин] формулы

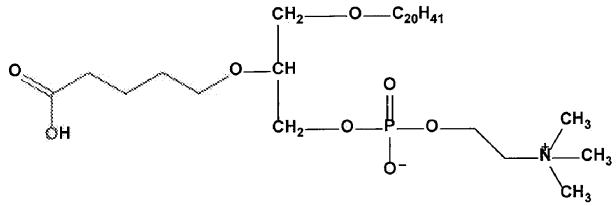


В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид является VB-208 [1-

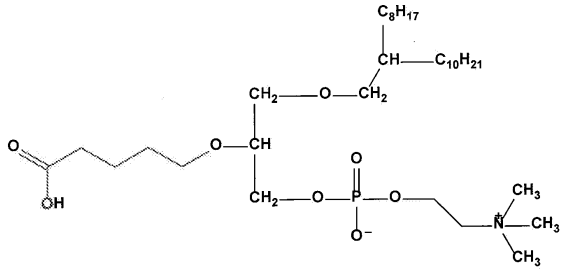
гексадецил-2-(4'-метилкарбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин] формулы



В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид является VB-219 [1-эйкозанил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин] формулы



В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид является VB-221 [1-(2'-октил)додецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин] формулы



В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения VB-201 может быть хиральным энантиомером 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолина, то есть (R)-энантиомером ((R)-1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)-sn-глицеро-3-фосфохолин), (S)-энантиомером ((S)-1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин) или их смесью (например, рацематом). В соответствии с типичными вариантами осуществления изобретения VB-201 является (R)-1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)-sn-глицеро-3-фосфохолином.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему изобретению включают несколько окисленных фосфолипидов, например, два, три или больше окисленных фосфолипидов, каждый из которых независимо выбирают из вышеуказанных фосфолипидов.

Капсулы

В использованном здесь значении общий термин "капсула" или "капсулы" означает любой приемлемый капсульный контейнер или емкость, предназначенные для перорального введения, например, емкости, предназначенные для использования с жидкими заполняющими композициями. Термин «капсула» означает капсулы, имеющие оболочку, состоящую из мягких и/или твердых материалов, таких как желатин, крахмалы, целлюлозы, производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), гидроколлоиды, камеди, каррагенаны, или любого другого природного или синтетического материала, который может быть использован для инкапсуляции жидкой композиции и введения внутрь животному. Материал оболочки необязательно является желатином и/или гидроксипропилметилцеллюлозой. В некоторых вариантах осуществления изобретения материал оболочки является желатином. В определение термина "капсула" входят капсулы разных форм и размеров, при этом лекарственная форма не ограничена каким-либо определенным типом или формой. В объем настоящего изобретения входят любые коммерчески доступные оболочки капсул или материалы оболочки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула имеет 0-й размер. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула имеет 1-й размер. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула имеет 2-й размер. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула имеет 3-й размер. В объем настоящего изобретения также входят капсулы других размеров.

Капсула может быть предназначена, например, для перорального введения или введения в виде суппозитория. В соответствии с типичными вариантами осуществления изобретения капсула предназначена для перорального введения.

Поэтому капсула по настоящему изобретению состоит из находящейся внутри нее матрицы, содержащей фармацевтически активный ингредиент (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), и оболочки, инкапсулирующей матрицу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула является заполняемой жидкостью капсулой.

Термин "заполняемая жидкостью капсула" означает капсулу, заполненную заполняющей композицией, которая является жидкостью в процессе инкапсуляции. Желательно, чтобы заполняющая композиция не оставалась жидкостью после инкапсуляции, поэтому термин "заполняемая жидкостью" необязательно означает, что капсула, полученная в конце процесса, содержит какую-либо жидкость. В одном примере заполняемая жидкостью капсула является капсулой с твердой оболочкой (например, желатиновой капсулой с твердой оболочкой).

В некоторых вариантах осуществления изобретения активный фармацевтический ингредиент (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), находящийся в заполняемая жидкостью капсуле, растворен в матрице, содержащей указанный активный ингредиент (например, в фармацевтически приемлемом носителе).

В некоторых вариантах осуществления изобретения матрица заполняемой жидкостью капсулы, содержащая активный фармацевтический ингредиент (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), является твердой или полутвердой.

Фраза "твердая или полутвердая матрица" означает в настоящем описании изобретения матрицу, которая является твердой или полутвердой при комнатной температуре (пример, 25°C). Термин "полутвердый" служит для определения гелей и высоковязких веществ, вязкость которых равна по меньшей мере примерно 50000 сантипуаз и необязательно по меньшей мере примерно 200000 сантипуаз.

Твердая или полутвердая матрица обычно образуется из компонентов жидкой заполняющей композиции (например, в результате охлаждения).

Следует отметить, что капсула, содержащая твердую или полутвердую матрицу, не вызывает утечки, так как твердая или полутвердая матрица не может вытечь из капсулы.

Не прибегая к какой-либо конкретной теории, можно также отметить, что твердая или полутвердая матрица препятствует растрескиванию капсулы и утечке содержимого капсулы, защищая окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) от воздействия влаги и предотвращая таким образом абсорбцию влаги окисленным фосфолипидом (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) из окружающей среды (например, из оболочки капсулы), которая способствует растрескиванию.

Носитель

В использованном здесь значении термин "носитель" означает вещество или смесь веществ, необязательно инертное вещество, добавляемое для облегчения получения капсулы и введения окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219). В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель является фармацевтически приемлемым носителем. В настоящем описании изобретения фраза "фармацевтически приемлемый носитель" означает носитель или разбавитель, не вызывающий значительного раздражения у субъекта и не влияющий на биологическую активность и свойства активного фармацевтического ингредиента (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219). Носитель может быть терморазмягчающимся носителем и может включать дополнительные компоненты, в частности, другие наполнители, разбавители, красители и тому подобные.

Терморазмягчающийся носитель

В использованном здесь значении термин "терморазмягчающийся носитель" означает носитель, который становится мягким (например, жидкостью) при нагревании до температуры выше комнатной температуры. Терморазмягчающийся носитель становится мягким при температуре, которая не вызывает разрушения активного фармацевтического ингредиента (например, в результате окисления) или самого терморазмягчающегося носителя. Размягчение при нагревании может характеризоваться наличием фазового перехода (например, перехода твердое вещество-жидкость) или отсутствием фазового перехода (например, размягчение аморфного вещества). Терморазмягчение является обратимым, при этом размягченный носитель становится более твердым при охлаждении до комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является смесью двух или более агентов.

Терморазмягчающийся носитель облегчает получение жидкой заполняющей композиции и заполнение капсул указанной композицией при температуре, при которой терморазмягчающийся носитель является мягким, а также образование твердой или полутвердой матрицы после охлаждения (например, охлаждения до комнатной температуры). В одном примере терморазмягчающийся носитель является твердым или полутвердым при температуре ниже 35°C или ниже 30°C (например, при комнатной температуре, то есть 25°C). В одном примере терморазмягчающийся носитель не является гигроскопичным. Терморазмягчающийся носитель является фармацевтически приемлемым носителем.

Терморазмягчающийся носитель необязательно становится мягким при температуре не выше примерно 150°C и необязательно при температуре не выше примерно 100°C или 90°C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения температура плавления терморазмягчающегося носителя находится в диапазоне от около 40°C до около 100°C. Температура плавления необязательно находится в диапазоне от около 50°C до около 80°C. В других примерах температура плавления терморазмягчающегося носителя составляет от около 50°C до около 70°C, от около 50°C до около 60°C и необязательно от около 55°C до около 65°C. Таким образом, при таких температурах терморазмягчающийся носитель подвергается переходу из твердого в мягкое состояние и наоборот. В одном примере термо-

размягчающийся носитель при температуре выше температуры плавления является достаточно мягким для введения в капсулу (например, в твердую желатиновую капсулу).

Примеры терморазмягчающихся носителей включают воски, полоксамеры (например, полоксамер 188), макрогольглицериды, высокомолекулярные полиэтиленгликоли (например, PEG6000 или PEG8000), глицеролмоноолеаты или моностеараты, гидрированные или частично гидрированные глицериды (например, гидрированное пальмоядровое масло или гидрированное хлопковое масло), Gelucires™ и твердые жиры, такие как пчелиный воск. Другие типичные терморазмягчающиеся носители включают Softisan™ и гексадекан-1-ол.

Терморазмягчающийся носитель может быть полиалкиленгликолем. В одном примере полиалкиленгликоль имеет большую молекулярную массу, достаточную для получения негигроскопичного полиалкиленгликолевого носителя (например, полиалкиленгликоль, имеющий молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 1000 дальтон или по меньшей мере примерно 1500 дальтон). В одном примере полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 2000 дальтон. В другом примере полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 3000 дальтон. В другом примере полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 4000 дальтон. В другом примере полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 5000 дальтон. В другом примере полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньше мере примерно 6000 дальтон. Следует отметить, что молекулярная масса полиалкиленгликолей по настоящему изобретению является средней молекулярной массой, соответствующей обычно применяемой номенклатуре для таких соединений. Приемлемые полиалкиленгликоли включают, не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли и их сополимеры, такие как полоксамеры (например, полоксамеры 188, 237, 338 и 407).

В некоторых вариантах осуществления изобретения полиалкиленгликоль является полоксамером. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером.

Полоксамеры являются полиалкиленгликолями, состоящими из трех блоков, включающих центральную цепь полипропиленгликоля, которая является относительно гидрофобной, фланкированную двумя цепями полиэтиленгликоля, которые являются относительно гидрофильными. Указанная комбинация гидрофобных и гидрофильных цепей позволяют получить полоксамеры, обладающие свойствами поверхностно-активных веществ.

Полоксамеры обычно характеризуются такими параметрами как молекулярная масса полипропиленгликолевого ядра и соотношение полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля. Указанные параметры обычно определяются трехзначным числом, в котором первые две цифры, умноженные на 100, дают молекулярную массу (в дальтонах) полипропиленгликолевого ядра, и последняя цифра, умноженная на 10, показывает процентное содержание полиэтиленгликоля. Таким образом, полоксамер 188 имеет полипропиленгликолевое ядро с молекулярной массой 1800 дальтон и содержит 80% полиэтиленгликоля (следовательно имеет общую молекулярную массу, равную примерно 9000 дальтон), полоксамер 407 имеет полипропиленгликолевое ядро с молекулярной массой 4000 дальтон и содержит 70% полиэтиленгликоля (следовательно имеет общую молекулярную массу, равную примерно 13000 дальтон).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полоксамер имеет молекулярную массу в диапазоне от около 2000 до около 18000 дальтон. Полоксамер необязательно имеет молекулярную массу в диапазоне от около 4000 до 15000 дальтон и необязательно от около 6000 до около 12000 дальтон. В типичных вариантах осуществления изобретения молекулярная масса полоксамера находится в диапазоне от около 7000 до около 10000 дальтон. В других примерах полоксамер имеет молекулярную массу от около 4000 до около 18000 дальтон, от около 6000 до около 18000 дальтон, от около 6000 до около 14000 дальтон или от около 8000 до около 10000 дальтон. В одном примере полоксамер имеет молекулярную массу около 9000 дальтон.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полипропиленовое ядро полоксамера имеет молекулярную массу в диапазоне от около 1000 до около 5000 дальтон. Полипропиленовое ядро полоксамера необязательно имеет молекулярную массу в диапазоне от около 1200 до около 2400 дальтон и необязательно от около 1500 до около 2100 дальтон. В типичных вариантах осуществления изобретения молекулярная масса полипропиленового ядра полоксамера равна примерно 1800 дальтон.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения полоксамер включает по меньшей мере примерно 20 мас.% полиэтиленгликоля, необязательно по меньшей мере примерно 30 мас.%, необязательно по меньшей мере примерно 40 мас.%, необязательно по меньшей мере примерно 50 мас.%, необязательно по меньшей мере примерно 60 мас.%, необязательно по меньшей мере примерно 70 мас.% и необязательно по меньшей мере примерно 80 мас.% полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления изобретения доля полиэтиленгликоля в полоксамере находится в диапазоне от 40 до 90 мас.%, необязательно от 50 до 980 мас.%, необязательно от 60 до 90 мас.% и необязательно от 70 до 90 мас.%. В типичных вариантах осуществления изобретения полоксамер включает примерно 80 мас.% полиэтиленгликоля.

Полоксамер 188 является типичным полоксамером. Поэтому в некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером 188.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полиэтиленгликолем. Полиэтиленгликоль необязательно имеет молекулярную массу в диапазоне от около 1500 до около 10000 дальтон или от около 1500 до около 8000 дальтон, необязательно от около 4000 до около 8000 дальтон и необязательно от около 5000 до около 7000 дальтон. В типичных вариантах осуществления изобретения полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу около 6000 дальтон. В одном примере полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 2000 дальтон. В другом примере полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 3000 дальтон. В другом примере полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 4000 дальтон. В другом примере полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 5000 дальтон. В другом примере полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 6000 дальтон.

В одном варианте осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель выбирают из PEG6000, полоксамера 188 и их комбинаций.

Термин "полиалкиленгликоль" в использованном здесь значении означает семейство полиэфирных полимеров, имеющих нижеследующую общую формулу:

$-O-[(CR_2)_m-O-]_n-$, где каждый R независимо означает водород или алкил, m означает число атомом углерода в каждом звене алкиленгликоля основной цепи полимера и n означает число структурных единиц.

Например, когда m=2 и R означает водород, полимер является полиэтиленгликолем. Когда m=3 и R означает водород или когда m=2 и один R в каждом звене означает метил (а другие группы R представляют собой водород), полимер является полипропиленгликолем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения m является целым числом больше 1 (например, m=2, 3, 4 и т.д.).

m необязательно имеет разные значения в звеньях полиалкиленгликолевой цепи. Например, полиалкиленгликолевая цепь может включать связанные друг с другом звенья этиленгликоля и пропиленгликоля.

Терморазмягчающийся носитель также может быть производным полиалкиленгликоля. Фраза "производное полиалкиленгликоля" означает полиалкиленгликоль по настоящему изобретению, в котором по меньшей мере часть цепи (например, 1-50%) модифицирована с включением частей, отличных от алкиленгликоля по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное полиалкиленгликоля является полиалкиленгликолем, модифицированным у одного или обоих концов с возможностью включения дополнительных частей. Типичные производные полиалкиленгликоля, пригодные для использования в вариантах осуществления настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь ими, глицериды полиалкиленгликоля, такие как Gelucires™ (например, Gelucire 40/01™) и полиэтиленгликольсукцинат токоферола.

Терморазмягчающийся носитель может также включать масло или комбинацию одного или нескольких масел. В данной области известны многие масла, пригодные для использования в качестве терморазмягчающегося носителя для терапевтических применений. Примеры таких масел включают, не ограничиваясь ими, сложные эфиры жирных кислот, такие как триглицериды и сложные диэфиры гликоля (например, пропиленгликоль). Для уменьшения/регулирования вязкости в терморазмягчающийся носитель могут быть добавлены другие масла, например, фракционированное кокосовое масло или соевое масло.

Как указано в разделе "Примеры", использование терморазмягчающегося носителя в заполняемой жидкостью капсуле предотвращало растрескивание и утечку из капсул, но было ассоциировано с негомогенностью жидкой заполняющей композиции, используемой для заполнения капсул.

Антиадгезивный агент

Как было указано выше в описании настоящего изобретения и отмечено в разделе "Примеры", авторы настоящего изобретения обнаружили, что гомогенность партий капсул, содержащих окисленные фосфолипиды (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), можно значительно улучшить, смешивая окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с антиадгезивным агентом.

Поэтому в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения твердая или полутвердая матрица далее включает антиадгезивный агент.

Следует отметить, что введение антиадгезивных агентов в жидкие композиции, заполняющие капсулы, ранее не предлагалось и не осуществлялось на практике. Следует отметить, что при заполнении капсул жидкостями не возникает проблема прилипания.

В использованном здесь значении термин "антиадгезивный агент" означает агент, который уменьшает слипание частиц вещества (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и/или сцепление таких частиц с твердой поверхностью (например, с емкостью и/или инкапсулирующей машиной). Например, антиадгезивный агент в большей степени уменьшает слипание, чем простое разбавление указанного ве-

щества используемым для данной цели агентом.

Антиадгезивный агент необязательно является веществом (например, твердым веществом, таким как порошок), которое плохо или вообще не растворяется в других компонентах капсулы (например, в терморазмягчающемся носителе). Антиадгезивный агент может сцепляться с окисленным фосфолипидом (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), образуя зерна и/или порошкообразные частицы. В результате этого уменьшается сцепление окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с другими поверхностями (например, с другими зернами и/или порошкообразными частицами VB-201, поверхностями емкостей и/или инкапсулирующей машины).

Следует отметить, что использование вещества, которое плохо или вообще не растворяется, с целью повышения гомогенности жидкой заполняющей композиции, обладает признаками новизны и вызывает удивление, так как нерастворимые вещества обычно уменьшают, а не повышают гомогенность (например, в результате осаждения, коагуляции) жидкости.

Не прибегая к какой-либо конкретной теории, можно предположить, что антиадгезивный агент позволяет получить однородную дисперсию зерен и/или порошкообразных частиц окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), которые сцепляются с антиадгезивным агентом.

Примеры антиадгезивных агентов включают, не ограничиваясь ими, тальк, стеарат магния, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу), производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), лактозу, желатин, альгинаты, гидроксид алюминия, оксид магния, глины, аттапульгит, бентонит, каррагенан, коповидон, гекторит, полиметакрилаты, докузат натрия, эритрит, повидоны, натрий-кроскармеллозу, декстраты, крахмалы, оксид железа, каолин, силикаты (например, алюмосиликат магния), кукурузную муку, сахара, карбонат кальция, карбонат магния, фосфат кальция, сульфат кальция, бикарбонаты (например, калия или натрия), цитраты (например, цитрат калия) и диоксид титана.

Как указано в разделе "Примеры", примером эффективного антиадгезивного агента является тальк.

В одном примере массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) в фармацевтической композиции (то есть в жидкой заполняющей композиции) находится в диапазоне от около 1:5 до около 5:1 (антиадгезивный агент:окисленный фосфолипид). В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) находится в диапазоне от около 1:4 до около 5:1, от около 1:3 до около 5:1, от около 1:2 до около 5:1 или от около 1:1 до около 5:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) составляет от около 1:5 до около 4:1, от около 1:5 до около 3:1, от около 1:5 до около 2:1 или от около 1:5 до около 1:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) составляет от около 1:4 до около 4:1, от около 1:4 до около 3:1, от около 1:4 до около 2:1 или от около 1:4 до около 1:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) составляет от около 1:3 до около 4:1, от около 1:3 до около 3:1, от около 1:3 до около 2:1 или от около 1:3 до около 1:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) составляет от около 1:2 до около 4:1, от около 1:2 до около 3:1, от около 1:2 до около 2:1, от около 1:2 до около 1:1 или от около 1:2 до около 1,5:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) находится в пределах от около 1:1 до около 5:1, от около 1:1 до около 4:1, от около 1:1 до около 3:1, от около 1:1 до около 2:1 или от около 1:1 до около 1,5:1.

В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:1. В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:2. В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:3. В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:4. В других примерах массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:5.

Таким образом, соотношение антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) может быть равно примерно 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:1,2, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,8, 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,8:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1 или 5:1. В объем настоящего изобретения также входят другие значения массового соотношения.

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антиадгезивный агент является тальком. В другом примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антиадгезивный агент является тальком и окисленный фосфолипид является VB-201.

Окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) размалывают вместе с равным количеством талька (массовое соотношение 1:1). В другом примере окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) размалывают с тальком в массовом соотношении талька:окисленного фосфолипида, равном примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4 или примерно 1:5. В других примерах окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) размалывают с тальком в массовом соотношении талька:окисленного фосфолипида, равном примерно 2:1, примерно 3:1 или примерно 4:1.

Было установлено, что массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида влияет на гомогенность (то есть на однородность дозы в капсулах), например, на распределение окисленного фосфолипида в терморазмягчающемся носителе или в конечной композиции, а также на долговременную устойчивость конечного препарата. Поэтому в некоторых вариантах осуществления изобретения массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:1 или меньше (например, 1:2 или меньше либо 1:3 или меньше).

В других вариантах осуществления изобретения массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9 или примерно 1:2. В некоторых вариантах осуществления изобретения массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно примерно 1:2 или меньше.

В других вариантах осуществления изобретения массовое соотношение антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) равно по меньшей мере примерно 1:1, по меньшей мере примерно 2:1, по меньшей мере примерно 3:1, по меньшей мере примерно 4:1 или по меньшей мере примерно 5:1. Например, в случае использования VB-201 массовое соотношение, равное по меньшей мере примерно 1:2 (например, по меньшей мере примерно 1:1), обеспечивает удовлетворительную однородность дозы.

Соотношение количества антиадгезивного агента и количества VB-201 в капсуле необязательно находится в диапазоне от 1:3 до 5:1 (антиадгезивный агент:VB-201) и необязательно от 1:2 до 3:1. Таким образом, соотношение антиадгезивного агента:VB-201 может быть равно, например, 1:3, 1:2, 1:1,5, 1:1,2, 1:1, 1,2:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 4:1 или 5:1. В объем настоящего изобретения также входят другие значения соотношений.

В типичных вариантах осуществления изобретения соотношение антиадгезивного агента и VB-201 равно примерно 1:1.

Соотношения антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) являются массовыми соотношениями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции (то есть в матрице) находится в диапазоне от около 1 до около 50 мас.%, от около 1 до около 40 мас.% или от около 1 до около 30 мас.%, необязательно от около 2 до около 25 мас.% и необязательно от около 3 до около 20 мас.%. Такие процентные значения антиадгезивного агента могут необязательно соответствовать вышеуказанному соотношению антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219). В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции (то есть в матрице) находится в диапазоне от около 2 до около 20 мас.%, от около 2 до около 15 мас.%, от около 2 до около 10 мас.% или от около 2 до около 5 мас.%. В других вариантах осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции (то есть в матрице капсулы) находится в диапазоне от около 1 до около 20 мас.%, от около 1 до около 10 мас.% или от около 1 до около 5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции (то есть в матрице) находится в диапазоне от около 5 до около 40 мас.%, от около 5 до около 30 мас.%, от около 5 до около 20 мас.% или от около 5 до около 15 мас.%. В других вариантах осуществления изобретения концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции (то есть в матрице капсулы) находится в диапазоне от около 7 до около 15 мас.%.

Тальк

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антиадгезивный агент является тальком. Может быть использован любой тальк фармацевтического или пищевого сорта (например, порошкообразный тальк). Типичные сорта талька, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, жидких заполняющих композициях, капсулах и других емкостях, описаны в публикациях Dawoodbhai et al., "Pharmaceutical and Cosmetic Uses of Talk", Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(16): 2409-2429 (1990); и Dawoodbhai et al., "Glidants and Lubricant Properties of Several Types of Talks", Drug Devbelopment and Industrial Pharmacy, 13(13): 2441-2467 (1987), которые полностью включены в настоящее описание изобретения в качестве ссылки. В некоторых примерах тальк является порошкообразным тальком. В некоторых примерах тальк относится к фармацевтическому сорту согласно Фармакопеи США (USP). В другом примере тальк является порошкообразным тальком сорта USP.

Тиксотропный агент

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или капсула по настоящему изобретению далее включает тиксотропный агент (также определяемый в настоящем описании изобретения как тиксотроп), гелеобразователь или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция или капсула по настоящему изобретению далее включает тиксотропный агент. Как указано в нижеследующем разделе "Примеры", введение тиксотропного агента (например, белой сажи) в капсулы сообщает окисленному фосфолипиду (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) большую однородность.

Не прибегая к какой-либо конкретной теории, можно отметить, что увеличение вязкости заполняющей композиции, вызываемое тиксотропным агентом, предотвращает отделение ингредиентов (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219 и/или талька) от носителя до образования твердой или полутвердой матрицы, в результате чего повышается гомогенность заполняющей композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения матрица далее включает агент, который увеличивает вязкость носителя, размягчающегося при нагревании (например, расплавленного носителя), такой как тиксотропный агент и/или гелеобразователь. В одном примере тиксотропный агент и/или гелеобразователь может увеличивать вязкость фармацевтической композиции (то есть заполняющей композиции) при температуре получения заполняющей композиции (например, при температуре, до которой нагревают заполняющую композицию перед введением в капсулу (указанный агент не должен разрушаться при такой температуре).

В использованном здесь значении термин "гелеобразователь" означает агент, образующий гель при введении в жидкость.

В использованном здесь значении термин "тиксотропный агент" означает агент, повышающий вязкость жидкости при введении в указанную жидкость. Как известно в данной области, "тиксотропия" является обратимым поведением вязких жидкостей (например, гелей), которые разжижаются под воздействием напряжения сдвига, такого как встряхивание или перемешивание, или какого-либо другого возмущения.

Вязкая жидкость, содержащая тиксотропный агент, характеризуется тиксотропией, в соответствии с которой вязкость уменьшается под воздействием напряжения (например, перемешивания, нагревания и/или приложения усилия сдвига). Поэтому ингредиенты жидкой заполняющей композиции (например, носитель, VB-201, тиксотропный агент и/или антиадгезивный агент) могут легко смешиваться при перемешивании благодаря уменьшению вязкости во время перемешивания, при этом композиция является относительно устойчивой к разделению компонентов при увеличении вязкости после прекращения перемешивания.

Примеры тиксотропных агентов, пригодных для использования в настоящих вариантах осуществления изобретения, включают, не ограничиваясь ими, белую сажу (доступную, например, в виде продуктов Aerosils® и Cab-O-Sil®), кизельгур, камеди (например, ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь робинии, альгинаты), производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), крахмалы, полимеры (например, поливиниловый спирт, полиакрилаты, гидрофобные полиакрилаты), эмульгаторы и производные глины (например, алюмосиликат магния, обработанный амином, коллоидная кремниевая кислота бентонита, белые смектитовые глины и отбеливающая глина, аттапульгит, слюда, синтетические филлосиликаты магния (лапонит), слоистые силикаты, модифицированные смектиты, гекторит и сепиолит. Тиксотропный агент необязательно включает белую сажу и/или аттапульгит.

Концентрацию тиксотропного агента в фармацевтической композиции (то есть в жидкой заполняющей композиции или в матрице капсулы) за исключением особо оговоренных случаев определяют по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента. Например, при наличии 2,5 мас.% тиксотропного агента фармацевтическая композиция может содержать 10 мг тиксотропного агента и 390 мг терморазмягчающегося носителя (10/400=2,5%).

В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация тиксотропного агента составляет от около 0,1 мас.% до около 10 мас.%, от около 0,25 до 10 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 5 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 4 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 3 мас.%, от около 1 мас.% до около 10 мас.%, от около 1 мас.% до около 5 мас.%, от около 1 мас.% до около 4 мас.% или от около 1 мас.% до около 3 мас.%, необязательно от около 2 мас.% до около 3 мас.%.

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения тиксотропный агент отличается от терморазмягчающегося агента (то есть тиксотропный агент имеет химическую структуру, отличную от терморазмягчающегося агента). В другом примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения тиксотропный агент отличается от антиадгезивного агента (то есть тиксотропный агент имеет химическую структуру, отличную от антиадгезивного агента). В других примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения тиксотропный агент отличается от терморазмягчающегося агента и антиадгезивного агента (то есть тиксотропный агент имеет химическую структуру, отличную от терморазмягчающегося агента и антиадгезивного агента).

Унифицированные лекарственные формы

Фармацевтические композиции или заполняющие композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для создания унифицированных лекарственных форм (например, капсул), включающих определенное количество активного ингредиента. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к унифицированной лекарственной форме, включающей от около 1 мг до около 100 мг активного фармацевтического ингредиента.

Активный фармацевтический ингредиент выбирают из окисленных фосфолипидов по настоящему изобретению и их комбинаций. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к унифицированной лекарственной форме, включающей от около 1 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-219 или VB-221), от около 10 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида, от около 20 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида или от около 20 мг до около 80 мг окисленного фосфолипида.

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения активный фармацевтический ингредиент является VB-201. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к унифицированной лекарственной форме, включающей от около 1 мг до около 100 мг VB-201, от около 10 мг до около 100 мг VB-201, от около 20 мг до около 100 мг VB-201 или от около 20 мг до около 80 мг VB-201.

В некоторых вариантах осуществления изобретения унифицированная лекарственная форма является капсулой. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает от около 1 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида/капсулу (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), от около 10 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида/капсулу, от около 20 мг до около 100 мг окисленного фосфолипида/капсулу или от около 20 мг до около 80 мг окисленного фосфолипида/капсулу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает от около 1 мг до около 100 мг VB-201/капсулу, от около 10 мг до около 100 мг VB-201/капсулу или от около 20 мг до около 80 мг VB-201/капсулу.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 20 мг окисленного фосфолипида. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 20 мг VB-201. В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 40 мг окисленного фосфолипида. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 40 мг VB-201. В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 80 мг окисленного фосфолипида. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 80 мг VB-201.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 100 мг окисленного фосфолипида. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает примерно 100 мг VB-201. В объем настоящего изобретения также входят капсулы, содержащие большие количества окисленных фосфолипидов (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), например, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг. Однако следует отметить, что большие количества окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) могут потребовать капсул большего размера.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает окисленный фосфолипид в количестве от около 0,1 мас.% до около 25 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы и необязательно от около 1 мас.% до около 25 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в количестве от около 2 мас.% до около 23 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы. В других вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в количестве от около 4 мас.% до около 18 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы.

В других вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в количестве от около 4 мас.% до около 5 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы. В других вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в количестве от около 8 мас.% до около 9 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы. В других вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в количестве от около 14 мас.% до около 17 мас.% от общей массы заполняющей композиции или матрицы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения капсула по настоящему изобретению включает от около 0,1 мас.% до около 25 мас.% VB-201 и необязательно от около 1 мас.% до около 25 мас.% VB-201 от общей массы заполняющей композиции или матрицы. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает от около 2 мас.% до около 23 мас.% VB-201 в заполняющей композиции или матрице. В других вариантах осуществления изобретения капсула включает от около 4 мас.% до около 18 мас.% VB-201 в заполняющей композиции или матрице.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в

концентрации около 4,5 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 4,5 мас.% от общей массы заполняющей композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в концентрации около 8 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 8 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 9 мас.% от общей массы заполняющей композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает окисленный фосфолипид в концентрации около 14 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 14 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 17 мас.% от общей массы заполняющей композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 18 мас.% от общей массы заполняющей композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 23 мас.% от общей массы заполняющей композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула включает VB-201 в концентрации около 28 мас.% от общей массы заполняющей композиции.

Дополнительные компоненты композиций

Фармацевтические композиции, заполняющие композиции или матрицы капсул по настоящему изобретению могут необязательно содержать дополнительные химические компоненты, которые включают, не ограничиваясь ими, наполнители, смазывающие вещества, буферные агенты, антибактериальные агенты, увеличивающие объем агенты (например, маннит), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота или бисульфит натрия) и тому подобные. В использованном здесь значении термин "наполнитель" означает инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию для облегчения введения активного ингредиента. Вышеуказанные и другие ингредиенты могут находиться внутри оболочки капсулы.

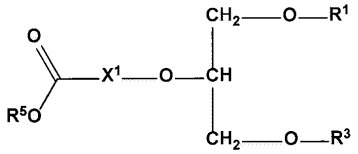
Как указано в нижеследующем разделе "Примеры", на капсулы может быть нанесено покрытие (например, энтеросолюбильное покрытие). В объем настоящего изобретения входит любое такое покрытие, известное в данной области. Приемлемые материалы, применяемые для образования покрытия, включают, не ограничиваясь ими, Eudragit®, Opadry® (например, Opadry® AMB) и акрил-Eze®, которые могут быть использованы отдельно или в комбинации для образования энтеросолюбильного покрытия.

Типичные наполнители и методы приготовления и введения лекарственных средств описаны в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PAБ последнее издание, которая полностью включена в настоящее описание изобретения в качестве ссылки.

Способы получения

Как указано в разделе "Примеры", авторы настоящего изобретения разработали способ инкапсуляции окисленных фосфолипидов (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), который позволяет получить заполненные жидкостью капсулы, характеризующиеся великолепной однородностью содержания и устойчивостью при хранении (например, в отношении утечки или растрескивания).

Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу получения фармацевтической композиции, включающей терморазмягчающийся носитель и окисленный фосфолипид, имеющий структуру формулы (I)



(I)

где R^1, R^3, R^5 и X^1 имеют значения, указанные выше для формулы (I).

Указанный способ включает нагревание терморазмягчающегося носителя до температуры выше температуры плавления терморазмягчающегося носителя и контактирование окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем с образованием указанной фармацевтической композиции.

Окисленные фосфолипиды, пригодные для использования в вышеуказанном способе, выбирают из фосфолипидов, рассмотренных в настоящем описании изобретения. В некоторых вариантах осуществления изобретения окисленный фосфолипид может иметь структуру формулы (II) или формулы (III) по настоящему изобретению. В одном примере окисленный фосфолипид является VB-201.

Терморазмягчающийся носитель, используемый в вышеуказанном способе, выбирают из носителей, рассмотренных в настоящем описании изобретения. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения температура плавления терморазмягчающегося носителя находится в диапазоне от около 40°C до около 100°C. В других примерах по любому из вышеуказанных

вариантов осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель выбирают из полиалкиленгликоля, производного полиалкиленгликоля и воска. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является веществом, выбираемым из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля и их сополимеров. В других примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полоксамером. В других примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения полоксамер имеет молекулярную массу от около 2000 до около 18000 дальтон. В других примерах полоксамер имеет молекулярную массу от около 7000 до около 10000 дальтон. В других примерах полоксамер включает от около 40 до около 90 мас.% полиэтиленгликоля. В других примерах полоксамер является полоксамером 188 (то есть Lutron F68).

В других примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения терморазмягчающийся носитель является полиэтиленгликолем, например, полиэтиленгликолем с молекулярной массой от около 1500 до около 8000 дальтон или около 6000 дальтон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вышеуказанный способ далее включает размалывание, измельчение или смешивание окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с антиадгезивным агентом до контактирования окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с терморазмягчающимся носителем.

Антиадгезивный агент, используемый в способе по настоящему изобретению, может быть любым антиадгезивным агентом, известным в данной оболасти, и может быть выбран из антиадгезивных агентов, рассмотренных в настоящем описании изобретения. В некоторых примерах по вышеуказанному варианту осуществления изобретения антиадгезивный агент выбирают из талька, стеарата магния, целлюлозы, производных целлюлозы, лактозы, желатина, альгинатов, гидроксида алюминия, оксида магния, глин, аттапульгита, бентонита, каррагенана, коповидона, гекторита, полиметакрилатов, докузата натрия, эритрита, повидонов, натрий-кроскармеллозы, декстратов, крахмалов, оксида железа, каолина, силикатов, кукурузной муки, сахаров, карбоната кальция, карбоната магния, фосфата кальция, сульфата кальция, бикарбонатов, цитратов и диоксида титана. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антиадгезивный агент является тальком.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антиадгезивный агент размалывают вместе с окисленным фосфолипидом в вышеуказанном массовом соотношении (см. раздел "Антиадгезивный агент"), например, от около 1:5 до около 5:1, от около 1:4 до около 2:1 или от около 1:4 до около 1:1. В некоторых примерах конечная концентрация антиадгезивного агента в фармацевтической композиции составляет от около 1 до около 30 мас.%. В настоящем описании изобретения также представлены другие типичные массовые соотношения антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом, гелеобразователем или их комбинацией. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает смешивание терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом, например, до контактирования терморазмягчающегося носителя с окисленным фосфолипидом. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения тиксотропный агент является белой сажей. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения тиксотропный агент представляет собой Aerosil 200.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения концентрация тиксотропного агента (по отношению к объединенной массе терморазмягчающегося носителя и тиксотропного агента) составляет от около 0,25 мас.% до около 10 мас.%. В настоящем описании изобретения также представлены другие концентрации в мас.%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по настоящему изобретению далее включает заполнение оболочки капсулы фармацевтической композицией с образованием капсулы. В некоторых примерах оболочку капсулы заполняют при температуре выше температуры плавления терморазмягчающегося носителя, при этом фармацевтическая композиция образует твердую или полутвердую матрицу при охлаждении ниже температуры плавления терморазмягчающегося носителя. В некоторых примерах материал оболочки капсулы выбирают из группы, состоящей из желатина, пуллулана, крахмала и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). В других примерах материалом оболочки является желатин.

В одном примере по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения окисленный фосфолипид является VB-201.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, полученной способом по настоящему изобретению или по любому из вариантов осуществления изобретения и описанным в примерах. Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу получения жидкой заполняющей композиции, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219), который включает контактирование (например, сме-

шивание) окисленного фосфолипида (например, VB-201) с терморазмягчающимся носителем (например, носителем по настоящему изобретению) при температуре выше комнатной температуры. Способ по настоящему изобретению далее необязательно включает добавление антиадгезивного агента. Например, указанный способ может далее включать смешивание (например, размалывание) окисленного фосфолипида с антиадгезивным агентом, например, до контактирования окисленного фосфолипида с терморазмягчающимся носителем. Способ может далее включать добавление тиксотропного агента, например, смешивание терморазмягчающегося носителя с тиксотропным агентом, гелеобразователем или их комбинацией до контактирования окисленного фосфолипида (например, размолотого вместе с антиадгезивным агентом) с терморазмягчающимся носителем.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу получения заполняемой жидкостью капсулы, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201). В одном варианте осуществления изобретения способ включает заполнение оболочки капсулы жидкой заполняющей композицией (например, композицией по настоящему изобретению), которая включает окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и терморазмягчающийся носитель по настоящему изобретению (например, полиалкиленгликоль). Капсулу необязательно заполняют при температуре выше комнатной температуры (например, равной по меньшей мере 40°C, по меньшей мере 50°C, по меньшей мере 60°C), при этом жидкая заполняющая композиция образует твердую или полутвердую матрицу при охлаждении до комнатной температуры.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения оболочка капсулы необязательно состоит из желатина, HPMC, пуллулана, крахмала и/или из любого материала, рассмотренного в настоящем описании изобретения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ далее включает контактирование (например, смешивание) окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) (например, гранулированного VB-201 или порошкообразного VB-201) с терморазмягчающимся носителем с образованием жидкой заполняющей композиции. Терморазмягчающийся носитель необязательно нагревают с целью размягчения (например, путем плавления) до смешивания окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с терморазмягчающимся носителем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ далее включает смешивание (например, размалывание или измельчение) окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с антиадгезивным агентом (например, с антиадгезивным агентом по настоящему изобретению) до контактирования (например, смешивания) окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) с терморазмягчающимся носителем. Окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и антиадгезивный агент могут быть смешаны в любом массовом соотношении, рассмотренном в настоящем описании изобретения, например, в соотношении антиадгезивного агента:окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) от около 1:3 до около 5:1. Окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и антиадгезивный агент, находящиеся в порошкообразной форме, смешивают с образованием порошкообразной смеси или размалывают вместе с образованием порошкообразной смеси.

Окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и антиадгезивный агент могут быть смешаны любым приемлемым методом, известным в данной области. Смешивание необязательно выполняют методом, выбираемым с возможностью получения гомогенной смеси (например, гомогенной порошкообразной смеси). В соответствии с типичным методом окисленный фосфолипид (например, VB-201) и антиадгезивный агент измельчают или размалывают вместе с образованием гомогенной порошкообразной смеси. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения окисленный фосфолипид (например, VB-201) и антиадгезивный агент измельчают или размалывают в мельнице/дробилке, позволяющей свести к минимуму возможное повышение температуры измельчаемого материала. Приемлемыми машинами являются лопастные дробилки, работающие по принципу быстро вращающихся лопастей (например, при полной скорости вращения 9000 оборотов/минуту). Типичной мельницей является мельница Fitzpatrick. В идеальном случае мельница оснащена выходным ситом или грохотом для задержания частиц большего размера. Сито может иметь отверстия разного размера. В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения сито имеет отверстия размером от около 20 меш до около 80 меш, от около 30 меш до около 80 меш, от около 40 меш до около 80 меш, от около 40 меш до около 60 меш или около 50 меш.

Смесь окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и антиадгезивного агента затем контактируют или объединяют (например, добавляют) с терморазмягчающимся носителем (например, с расплавленным носителем) с образованием композиции в количестве, обеспечивающем требуемую концентрацию (например, концентрацию, указанную в настоящем описании изобретения) окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) и/или антиадгезивного агента в заполняющей композиции.

Антиадгезивный агент альтернативно объединяют (например, добавляют) с терморазмягчающимся носителем с образованием смеси, после чего с полученной смесью объединяют окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219).

Конечная концентрация антиадгезивного агента в композиции необязательно находится в диапазоне от около 1 до около 30 мас.%, необязательно от около 2 до около 25 мас.% и необязательно от около 3 до около 20 мас.%. Такие процентные значения антиадгезивного агента могут необязательно соответствовать соотношению антиадгезивного агента и окисленного фосфолипида (например, VB-201, VB-208, VB-221 или VB-219) по настоящему изобретению.

В соответствии с необязательными вариантами осуществления изобретения способ далее включает добавление тиксотропного агента и/или гелеобразователя (например, агента, рассмотренного в настоящем описании изобретения) к другим ингредиентам заполняющей композиции, в результате чего заполняющая композиция включает тиксотропный агент и/или гелеобразователь. Тиксотропный агент и/или гелеобразователь могут быть смешаны с VB-201 и/или носителем на любой стадии процесса, например, до смешивания VB-201 с носителем, одновременно со смешиванием VB-201 с носителем и/или после смешивания VB-201 с носителем. В типичном варианте осуществления изобретения тиксотропный агент и/или гелеобразователь добавляют к носителю до смешивания VB-201 с носителем.

Тиксотропный агент необязательно добавляют в композицию до достижения конечной концентрации тиксотропного агента, указанной в настоящем описании изобретения, например, до конечной концентрации в диапазоне от 0,25 до 10 мас.%.

Ингредиенты заполняющей композиции (например, VB-201, носитель, антиадгезивный агент, тиксотропный агент и/или гелеобразователь) могут быть смешаны в количествах и пропорциях, обеспечивающих получение заполняющей композиции, пригодной для заполнения капсулы в любом конечном количестве и/или концентрации ингредиентов по настоящему изобретению.

Ингредиенты могут быть смешаны любым методом, известным в данной области, например, при помощи мешалки с большим усилием сдвига, лопастной мешалки, смесителя, ленточно-винтового смесителя, двухконусного смесителя, планетарной мешалки, статической мешалки и ультразвука.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к заполняемой жидкостью капсуле, полученной способом по настоящему изобретению, например, с использованием жидкой заполняющей композиции по настоящему изобретению.

Заполнение капсул

Заполняющая композиция может быть введена в капсулы и инкапсулирована с получением капсулы по настоящему изобретению любым методом, известным в данной области.

В настоящем изобретении могут быть использованы разные формы капсул с твердой оболочкой, известные в данной области. Специалисту в данной области должны быть известны методы заполнения капсул любой формы.

Ниже описан типичный метод получения капсулы. Пустые капсулы обычно загружают в заполняющую машину в "предварительно закрытом" состоянии, когда крышка свободно закреплена на корпусе капсулы. На соприкасающихся поверхностях крышки или корпуса предусмотрено несколько колец или выступов, позволяющих свободно присоединять крышку к корпусу капсулы, благодаря чему крышка удерживается на корпусе во время хранения, но может быть удалена перед заполнением капсулы. После заполнения капсулы крышку возвращают на прежнее место и, прилагая усилие, вдавливают крышку дальше предварительно закрытого положения в полностью закрытое положение. Существуют другие типы заполняющих капсулы машин, в которых производится отдельная подача корпусов и крышек капсул.

Капсулы быстро закрывают после заполнения и, хотя большинство капсул имеют вентиляционные отверстия в крышке или корпусе, такие отверстия могут обеспечивать недостаточно эффективное удаление воздуха или другого газа из капсулы при стандартных скоростях заполнения, в результате чего в заполненной капсуле сохраняется повышенное давление (например, до 1 бара) до уравновешивания давления внутри капсулы с наружным давлением.

При закрывании капсулы крышку устанавливают на корпус и надавливают на корпус вверх. Крышка плотно прилегает к корпусу и обычно почти наполовину закрывает корпус капсулы, перемещаясь на значительное расстояние вниз по корпусу капсулы до закрытия. Крышка выполняет функцию поршня, создавая в капсуле повышенное давление. Избыток газа обычно улетучивается через зазор между крышкой и корпусом, и для облегчения процесса снятия избыточного давления в данной части корпуса могут быть предусмотрены отверстия. Альтернативно в капсуле может быть использован механизм плотного закрытия вместо отверстий (например, как в капсулах Capsugel Licaps®).

В некоторых вариантах осуществления изобретения на соединение между крышкой и корпусом капсулы наносят полосу полимерного раствора. Полимерный раствор необязательно является раствором того же полимера, который был использован при изготовлении крышки и/или корпуса капсулы. Такая операция делает поверхность капсулы гладкой для нанесения покрытия и предотвращает перемещение крышки на корпусе капсулы (в результате чего покрытие разрушается).

В тех случаях, когда капсула заполняется расплавленной жидкостью, которая затвердевает до введения лекарственной формы субъекту, заполнение необязательно выполняют в условиях, обеспечивающих придание композиции заранее определенной формы в капсуле в твердом состоянии (например, формы пробки). Заранее определенная форма позволяет с большей вероятностью прогнозировать профиль

высвобождения фармацевтически активного агента.

Упаковка и наборы

Капсулы необязательно упаковывают в упаковочный материал и маркируют внутри или снаружи упаковочного материала с указанием предназначения для лечения заболевания или нарушения, например, воспалительного заболевания или нарушения.

Капсулы по настоящему изобретению при желании могут быть помещены в упаковку или дозатор, соответствующие требованиям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США), предъявляемым к лекарственным наборам, которые могут содержать одну или несколько капсул, включающих окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-219 или VB-221). Упаковка или дозатор может, например, включать металлическую или пластиковую фольгу, в том числе, но не ограничиваясь ею, блистерную упаковку. Упаковка или дозатор могут быть снабжены инструкциями по приему лекарственного средства. Упаковка может быть также снабжена уведомлением о разрешении применения указанной композиции для введения человеку, прилагаемым к емкости в форме, предписываемой правительственным агентством, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов. Такое уведомление, например, может представлять собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для выписываемых лекарственных средств, или вкладыш. Полученные капсулы могут быть также помещены в соответствующую емкость и снабжены этикеткой с инструкцией по применению для лечения воспалительного заболевания или нарушения по настоящему изобретению.

Способы лечения

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения фармацевтические композиции, заполняющие композиции и капсулы по настоящему изобретению предназначены для использования при лечении воспалительного заболевания или нарушения.

Настоящее изобретение далее относится к способу лечения воспалительного заболевания или нарушения, который включает введение (например, пероральное) нуждающемуся субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению, то есть фармацевтической композиции, включающей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-219 или VB-221), терморазмягчающийся носитель и необязательно антиадгезивный агент по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение далее относится к способу лечения воспалительного заболевания или нарушения, который включает введение (например, пероральное) нуждающемуся субъекту капсулы, содержащей окисленный фосфолипид (например, VB-201, VB-208, VB-219 или VB-221) по настоящему изобретению.

В соответствии с необязательными вариантами осуществления изобретения воспалительное заболевание или нарушение является воспалительным заболеванием или нарушением, ассоциированным с эндогенным окисленным липидом.

В использованном здесь значении термин "эндогенный окисленный липид" означает один или несколько окисленных липидов, присутствующих или образующихся in vivo в результате воспалительных и других клеточноопосредованных или гуморально опосредованных процессов. Окисленный липопротеин низкой плотности (окисленный LDL) является примером эндогенного окисленного липида, ассоциированного с воспалительным заболеванием или нарушением.

Воспалительные заболевания или нарушения, соответствующие типичным вариантам осуществления настоящего изобретения, включают псориаз (например, бляшковый псориаз), ревматоидный артрит, атеросклероз и родственные состояния, такие как воспаление сосудов, то есть воспаление артерии (например, воспаление сонной артерии и/или воспаление аорты).

Дополнительные примеры воспалительных заболеваний или нарушений, соответствующие типичным вариантам осуществления настоящего изобретения, включают рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника (например, хроническое воспаление кишечника).

Типичные воспалительные заболевания и нарушения, соответствующие вариантам осуществления настоящего изобретения, включают, например, идиопатические воспалительные заболевания или нарушения, хронические воспалительные заболевания или нарушения, острые воспалительные заболевания или нарушения, аутоиммунные заболевания или нарушения, инфекционные заболевания или нарушения, воспалительные злокачественные заболевания или нарушения, воспалительные заболевания или нарушения, обусловленные трансплантацией, воспалительные дегенеративные заболевания или нарушения, заболевания или нарушения, ассоциированные с аллергией, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания или нарушения, воспалительные цереброваскулярные заболевания или нарушения, заболевания или нарушения периферических сосудов, воспалительные заболевания или нарушения желез, воспалительные заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта, воспалительные кожные заболевания или нарушения, воспалительные заболевания или нарушения печени, воспалительные неврологические заболевания или нарушения, воспалительные заболевания или нарушения костно-мышечной системы, воспалительные заболевания или нарушения почек, воспалительные заболевания или нарушения репродуктивной системы, воспалительные системные заболевания или нарушения, воспалительные заболевания или нарушения соединительной ткани, вызывающие воспаление опухоли, некроз, воспалительные

заболевания или нарушения, связанные с имплантом, воспалительные процессы, связанные со старением, заболевания или нарушения, обусловленные иммунодефицитом, пролиферативные заболевания или нарушения и воспалительные заболевания или нарушения легких, которые подробно описаны ниже.

Неограничивающие примеры аллергических заболеваний включают аллергическую реакцию I типа, аллергическую реакцию II типа, аллергическую реакцию III типа, аллергическую реакцию IV типа, аллергическую реакцию немедленного типа, антителоопосредованную аллергическую реакцию, аллергическую реакцию, опосредованную иммунным комплексом, аллергическую реакцию, опосредованную Т-лимфоцитами, аллергическую реакцию замедленного типа, аллергическую реакцию, опосредованную Т-лимфоцитами-хелперами, аллергическую реакцию, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами, аллергическую реакцию, опосредованную TH1-лимфоцитами, и аллергическую реакцию, опосредованную TH2-лимфоцитами.

Неограничивающие примеры воспалительного сердечно-сосудистого заболевания или нарушения включают обтурирующие заболевания или нарушения, атеросклероз, порок клапана сердца, стеноз, рестеноз, стеноз в стенте, инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, острые коронарные синдромы, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, ишемическую болезнь миокарда, тромбоз, гранулематоз Вегенера, артрит Такаясу, синдром Кавасаки, аутоиммунное заболевание или нарушение, вызванное антителом к фактору VIII, некротический васкулит мелких сосудов, микроскопическую ангиопатию, синдром Чарга и Страуса, иммунный фокальный некротический гломерулонефрит, серповидный гломерулонефрит, антифосфолипидный синдром, сердечную недостаточность, вызванную антителами, тромбоцитопенический акроангиотромбоз, аутоиммунную анемию, аутоиммунную реакцию сердца, болезнь или нарушение Шагаса и аутоиммунную реакцию против Т-лимфоцитов-хелперов.

Стеноз является обтурирующим заболеванием сосудистой сети, обычно вызываемым атеросклеротическими бляшками и повышенной активностью тромбоцитов, которое наиболее часто поражает коронарные сосуды.

Рестеноз является прогрессирующей повторной обтурацией, часто возникающей после устранения сужений в сосудистой сети. В тех случаях, когда для раскрытия сосуда необходима механическая поддержка стентом, может возникнуть стеноз в стенте, вызывающий повторную окклюзию сосуда.

Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений включают инсульт, воспаление сосудов головного мозга, внутримозговое кровоизлияние и недостаточность вертебральных артерий.

Неограничивающие примеры заболеваний или нарушений периферических сосудов включают гангрену, диабетическую васкулопатию, ишемическую болезнь кишечника, тромбоз, диабетическую ретинопатию и диабетическую нефропатию.

Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний или нарушений включают все заболевания, вызываемые иммунной реакцией, такой как иммунная аутореакция на антитела или клеточноопосредованная иммунная реакция на аутоантиген и тому подобные. Типичными примерами являются хронический ревматоидный артрит, юношеский ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, заболевания соединительных тканей, нодозный полиартериит, полимиозит/дерматомиозит, синдром Шегрена, болезнь Бекета, рассеянный склероз, аутоиммунный диабет, болезнь Хашимото, псориаз, первичная микседема, пернициозная анемия, миастения, хронический активный гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатический тромбоцитопенический акроангиотромбоз, увеит, тромбоцитопения, вызванная васкулитидами и гепарином.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений желез включают заболевания и нарушения поджелудочной железы, диабет I типа, заболевания или нарушения щитовидной железы, болезнь Гравеса, тироидит, спонтанный аутоиммунный тироидит, тироидит Хашимото, идиопатическую микседему, аутоиммунную реакцию яичника, аутоиммунное бесплодие спермы, аутоиммунный псориаз и аутоиммунный плюригландулярный синдром I типа.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений желудочно-кишечного тракта включают колит, илеит, болезнь Крона, хроническое воспалительное заболевания тонкой кишки, воспалительный синдром кишечника, воспалительное заболевание кишечника, заболевание солнечного сплетения, язвенный колит, язву, кожную язву, пролежни, язву желудка, пептическую язву, буккальную язву, назофарингеальную язву, язву пищевода, язву двенадцатиперстной кишки и язву желудочно-кишечного тракта.

Неограничивающие примеры воспалительных кожных заболеваний или нарушений включают угри, аутоиммунное буллезное заболевание кожи, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид, листовидную пузырчатку, контактный дерматит и лекарственную сыпь.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений печени включают аутоиммунный гепатит, цирроз печени и билиарный церроз печени.

Неограничивающие примеры воспалительных неврологических заболеваний или нарушений включают рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, миастению, моторную невропатию, синдром Гийена-Барре, аутоиммунную невропатию, миастенический синдром Ламберта-Итона, паранеопластическое неврологическое заболевание или нарушение, паранеопластическую мозжечковую

атрофию, непаранеопластический синдром тугоподвижности, прогрессирующую мозжечковую атрофию, энцефалит Расмуссена, боковой амиотрофический склероз, хорею Сиденгама, синдром Жилль де ла Туретта, аутоиммунную полиэндокринопатию, невропатию, вызванную нарушением иммунитета, приобретенную нейромиотомию, артрогрипоз, болезнь Хантингтона, СПИД-ассоциированное слабоумие, боковой амиотрофический склероз (AML), рассеянный склероз, инсульт, воспалительное заболевание или нарушение сетчатки, воспалительное глазное заболевание или нарушение, ретробульбарный неврит, губковидную энцефалопатию, мигрень, головную боль и синдром тугоподвижности.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений соединительной ткани включают аутоиммунный миозит, первичный синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание или нарушение гладких мышц, миозит, тендинит, воспаление связок, хондрит, воспаление суставов, воспаление синовиальной оболочки, синдром канала запястья, артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, воспаление костной системы, аутоиммунное заболевание или нарушение уха и аутоиммунное заболевание или нарушение внутреннего уха.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений почек включают аутоиммунный интерстициальный нефрит и/или рак почки.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений репродуктивной системы включают повторную потерю плода, кисту яичника или заболевание или нарушение, связанное с менструальным циклом.

Неограничивающие примеры воспалительных системных заболеваний или нарушений включают системную красную волчанку, системный склероз, септический шок, синдром токсического шока и кахексию.

Неограничивающие примеры инфекционных заболеваний или нарушений включают хронические инфекционные заболевания или нарушения, подострые инфекционные заболевания или нарушения, острые инфекционные заболевания или нарушения, вирусные заболевания или нарушения, бактериальные заболевания или нарушения, протозойные заболевания или нарушения, паразитарные заболевания или нарушения, грибковые заболевания или нарушения, микоплазменные заболевания или нарушения, гангрену, сепсис, болезни или нарушения, вызываемые членистоногими, грипп, туберкулез, малярию, синдром приобретенного иммунодефицита и тяжелую форму острого респираторного синдрома.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений, связанных с трансплантацией, включают отторжение трансплантата, хроническое отторжение трансплантата, подострое отторжение трансплантата, острое отторжение трансплантата, сверхострое отторжение трансплантата и реакцию "трансплантат против хозяина". Типичные импланты включают протез, имплант молочной железы, силиконовый имплант, зубной протез, имплант полового члена, сердечный имплант, искусственный сустав, устройство для восстановления перелома кости, костный имплант, имплант для доставки лекарственного средства, катетер, сердечный ритмоводитель, искусственное сердце, искусственный сердечный клапан, имплант, высвобождающий лекарственное средство, электрод и дыхательная трубка.

Неограничивающие примеры вызывающих воспаление опухолей включают злокачественную опухоль, доброкачественную опухоль, солидную опухоль, метастазирующую опухоль и несолидную опухоль.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний или нарушений легких включают астму, аллергическую астму, эмфизему, хроническое обструктивное заболевание или нарушение легких, саркоидоз и бронхит.

Примером пролиферативного заболевания или нарушения является рак.

В некоторых примерах по любому из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения фармацевтические композиции или капсулы по настоящему изобретению вводят субъекту одновременно с другим активным фармацевтическим средством, отличным от окисленного фосфолипида по настоящему изобретению (комбинированная терапия). Например, фармацевтическую композицию или капсулу по настоящему изобретению вводят субъекту одновременно со статином (то есть субъект проходит лечение статином одновременно с введением окисленного фосфолипида). В одном варианте осуществления изобретения статин вводят в отдельной лекарственной форме. Окисленный фосфолипид может быть введен в то же время суток, что и статин, или в другое время суток.

Другие определения терминов.

В использованном здесь значении термин "примерно" означает ±10%.

Термины "содержит", "содержащий", "включает", "включающий", "имеющий" и их грамматические формы означают "включает, но не ограничивается".

Термин "состоящий из" означает "включает и ограничивается".

Слово "типичный" в использованном здесь значении означает "служащий в качестве примера или иллюстрации". Любой вариант осуществления изобретения, определяемый как "типичный", не обязательно должен считаться предпочтительным или превосходящим другие варианты осуществления изобретения и/или исключать использование отличительных признаков из других вариантов осуществления изобретения.

Слово "необязательно" использовано в настоящем описании изобретения в значении "предусмотрен

в некоторых вариантах осуществления изобретения и не предусмотрен в других вариантах осуществления изобретения". Любой конкретный вариант осуществления изобретения может включать множество "необязательных" признаков за исключением случаев возникновения противоречия между такими признаками.

В использованном здесь значении формы единственного числа включают формы множественного числа за исключением тех случаев, когда из контекста ясно следует обратное. Например, термин "соединение" или "по меньшей мере одно соединение" может означать несколько соединений, включая их смеси.

Разные варианты осуществления изобретения могут включать диапазоны значений. Следует отметить, что описание в виде диапазона сделано только для удобства и краткости изложения и не ограничивает объем изобретения. Поэтому следует учитывать, что в указанный диапазон входят все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения, входящие в данный диапазон. Например, в диапазон от 1 до 6 входят все возможные поддиапазоны, в частности от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.д., а также отдельные числовые значения данного диапазона, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Данное положение является действительным независимо от величины диапазона.

При указании числового диапазона в настоящем описании изобретения предполагается, что в такой диапазон входят все числовые значения (дробные или целые). Фраза "в диапазоне" с указанием первого и второго числа предполагает, что в данный диапазон входят первое и второе указанные числа и все дробные и целые числа, расположенные между ними.

В использованном здесь значении термин "метод" означает способы, средства, методы и процедуры, используемые для осуществления данной задачи, которые включают, не ограничиваясь ими, способы, средства, методы и процедуры, известные до настоящего времени или разработанные на основании известных способов, средств, методов и процедур специалистами в химической, фармацевтической, биологической, биохимической и медицинской областях.

В использованном здесь значении термин "лечение" означает, ослабление, по существу торможение, замедление или инверсию развития состояния, по существу ослабление клинических или эстетических симптомов состояния или по существу предотвращение возникновения клинических и эстетических симптомов состояния.

В использованном здесь значении термин "алкил" означает, за исключением особо оговоренных случаев, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (например, C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). В контексте настоящего изобретения, например, применительно к вариабельному элементу R^1 в формуле (I), (II) и (III) алкильная группа обычно имеет 1-30 атомов углерода, например, 10-30 атомов углерода, 12-30 атомов углерода или 14-30 атомов углерода. Другие типичные алкильные группы имеют 14-20 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил, нонадецил, эйкозанил, цис-9-гексадеценил и (2-октил)додецил. В других примерах, например, применительно к вариабельному элементу R^5 в формуле (I), (II) и (III) алкильная группа является "низшей алкильной" группой, имеющей 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атома углерода. Примеры "низших алкильных" радикалов включают, не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, а также их гомологи и изомеры, например, н-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил. В определение термина "алкил" входят двух- и многовалентные радикалы. Например, термин "алкил" означает "алкилен" в тех случаях, когда в формуле указано, что алкильная группа является двухвалентной. Термин "алкил" означает "алкенил" и "алкинил" в значении, использованном в настоящем описании изобретения.

Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу (дирадикал), в которой алкил имеет значения, указанные в настоящем описании изобретения. "Алкиленовая" группа обычно имеет 1-30 атомов углерода. Другие типичные диапазоны числа атомов углерода аналогичны указанным для термина "алкил". В качестве примера "алкилена" можно привести, не ограничиваясь им, бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

Термин "алкенил" означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий 2-30 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Другие типичные диапазоны числа атомов углерода аналогичны указанным для термина "алкил". Типичная "алкенильная" группа имеет 12-30 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. В одном варианте осуществления изобретения "алкенильные" группы имеют 14-30 атомов углерода или 14-20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. В качестве примера "алкенильной" группы можно привести цис-9-гексадеценил. Типичные "низшие алкенильные" группы, имеющие 2-10, 2-8, 2-6 или 2-4 атома углерода, включают винил, 2-пропенил, 1-бут-3-енил, кротил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), 2-изопентенил, 1-пент-3-енил, 1-гекс-5-енил и тому подобные.

Термин "алкинил" означает ненасыщенный или полиненасыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий 2-30 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Другие типичные диапазоны числа атомов углерода аналогичны указанным для термина "алкил". В контексте настоящего изобретения "алкинильная" группа обычно имеет 12-30 атомов углерода и по

меньшей мере одну тройную связь. В некоторых примерах по настоящему изобретению "алкинильные" группы имеют 12-20 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. "Алкинильная" группа может дополнительно включать одну или несколько двойных связей. Другие "алкинильные" группы являются "низшими алкинильными" группами, имеющими 2-10 атомов углерода (например, 2-6 атомов углерода), которые включают проп-1-инил, проп-2-инил (то есть пропаргил), этинил и 3-бутинил.

Следует отметить, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, могут быть также использованы в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, разные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, могут быть также использованы отдельно или в любой приемлемой комбинации или в любом другом описанном варианте осуществления настоящего изобретения. Определенные признаки, описанные в контексте разных вариантов осуществления изобретения, не следует считать неотъемлемыми признаками указанных вариантов осуществления изобретения за исключением тех случаев, когда данный вариант осуществления изобретения не может быть реализован без представленных элементов. Разные варианты осуществления изобретения и объекты настоящего изобретения, рассмотренные выше и заявленные в приведенной ниже формуле изобретения, экспериментально подтверждены следующими примерами.

Примеры

Ниже приведены примеры, которые наряду с представленным выше описанием изобретения иллюстрируют некоторые варианты осуществления изобретения, не ограничивая их объем.

Материалы и методы

Материалы

Акрил-EZE® был приобретен в компании Colorcon.

Желатин был приобретен в компании DG Stoess.

Лаурогликоль FCC был приобретен в компании Gattefosse.

Стеарат магния был приобретен в компании Procter & Gamble.

Opadry® AMB был приобретен в компании Colorcon.

PEG6000 был приобретен в компании BASF.

Полоксамер 188 (Lutrol® F 68) был приобретен в компании BASF.

Желатиновые капсулы 0 размера были приобретены в компаниях Qualicaps и Capsugel.

Тальк (европейская фармакопея) был приобретен в компании Fluka.

Полиэтиленгликольсукцинат токоферола (TPGS) был приобретен в компании Eastman Chemical Co.

Твин 80 был приобретен в компании Riedel-de-Haen.

VB-201 был приобретен в компании Cordenpharma (ранее Genzyme).

Гравиметрический анализ сорбции пара

Сорбцию анализировали в анализаторе сорбции влаги IGAsorp (Hiden Analytical). Образец VB-201 осторожно помещали на ультрамикровесы прибора и сушили в потоке (стандартная подача 250 $см^3$/мин) сухого азота (относительная влажность <0,1%) до достижения равновесного состояния. Затем образец подвергали воздействию воды со следующим профилем относительной влажности: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% относительной влажности, до достижения равновесного состояния на каждой стадии (окончание стадии при достижении 99,5%). Исследование продолжали в течение 3 дней. Изотерму сорбции вычисляли на основании значений эквивалентной массы на каждой стадии.

Изотермическая калориметрия

Образцы 88 мг VB-201, 262 мг лаурогликоля FCC и 88 мг VB-201, объединенного с 262 мг лаурогликоля FCC, были получены непосредственно перед анализом и сразу же введены в калориметр (TAM, Thermometric AB, Sweden), где оставались до достижения равновесного состояния при 25°C в течение 30 мин. Данные получали через каждые 15 с в течение 24 ч, используя специализированный пакет программ Digitam 4.1. В качестве эталона использовали образцы, содержащие 350 мг воды. Данные анализировали при помощи пакета графических программ Origin (Microcal Software Inc., USA). Калориметр калибровали методом электрического замещения и использовали в диапазоне амплификатора, равном 300 мкВ.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Образец, равный примерно 5 мг, помещали в алюминиевую чашу DSC и закрывали перфорированной крышкой. Образец устанавливали в дифференциальный сканирующий калориметр Pyris 1 (Perkin Elmer), находившийся при температуре 10°C, и охлаждали до -20°C.

После уравновешивания образец нагревали от -20°C до 100°C со скоростью 10°C/мин, выдерживали при 100°C в течение 1 мин и охлаждали от 100°C до -20°C со скоростью 20°C/мин. Во время циклов изменения температуры образец обдували азотом, подаваемым со скоростью потока 20 мл/мин, для предотвращения окисления.

До выполнения анализа калориметр калибровали в отношении температуры и нагрева, используя индиевый эталон.

Термогравиметрический анализ (TGA)

Образец, равный примерно 5-10 мг, помещали в платиновую чашу в устанавливали в термогравиметрический анализатор TGA 1, находившийся при комнатной температуре. Образец нагревали от 5°C до 300°C со скоростью 10°C/мин, контролируя при этом массу образца. Образец обдували азотом, подаваемым со скоростью потока 20 мл/мин, для предотвращения окисления во время нагрева.

До выполнения анализа прибор калибровали в отношении температуры, используя квасцовый эталон, и массы, используя 100 мг калибровочный грузик.

Динамический механический анализ порошка в кармане

Динамический механический анализ (DMA) позволяет измерить механические свойства образца в зависимости от температуры. Твердый образец подвергают воздействию вибрации, в результате чего в образце возникает осциляционное напряжение. В процессе выполнения анализа измеряют прилагаемую силу, амплитуду и фазу возникшей деформации.

Большинство материалов обладает вязкоупругими свойствами, благодаря которым осцилляционное напряжение отстает от прилагаемой вибрации на разность фазы 5. Таким образом, модуль (соотношение силы или стресса и деформации или напряжения) имеет совпадающий по фазе компонент, который соответствует характеристике упругости и определяется как модуль накопления, а также сдвинутый по фазе компонент вязкости, определяемый как модуль потерь. Соотношение модуля потерь и модуля накопления равно параметру демпфирования $\tan\delta$, который пропорционален соотношению рассеянной механической энергии (главным образом в виде тепла) и сохраненной механической энергии для каждого цикла.

При выполнении динамического механического анализа (DMA) исследуют порошок, находящийся между тонкими стальными пластинами. Исследования были выполнены в устройстве DMA 8000 Perkin Elmer. Образец порошка, равный примерно 50 мг, помещали в металлические карманы, которые соединяли с образование тонкого сэндвича с внутренним слоем порошка толщиной примерно 0,4 мм. Полученный карман закрепляли в устройстве таким образом, что один конец входил в жесткую раму, а другой конец был присоединен к подвижному приводному валу. Экспериментальная конфигурация, использованная для определения прилагаемой силы при помощи программного обеспечения, представляла собой прямоугольное поперечное сечение в консоли с одним изгибом, действующей в одном режиме частотной деформации. Карман подвергали колебательному движению изгиба внутрь и наружу плоскости, вызывая горизонтальный сдвиг порошка между двумя пластинами кармана.

Образец нагревали от -20°C до 50°C со скоростью 2°C/мин. Были использованы оптимизированные экспериментальные условия, а именно динамическое смещение, равное 0,05 мм, при частоте 1 Гц, 10 Гц и 30 Гц. Модуль вычисляли на основании измеренной амплитуды динамического смещения.

Прибор калибровали в отношении температуры на основании температуры плавления индия (156,6°C) и в отношении силы, помещая груз, равный примерно 100 г, на приводной вал, в соответствии с инструкциями производителя.

Обзор

VB-201 был получен путем синтеза в соответствии с опубликованными методами (см., например, заявку на патент США № 11/650973), высушен с удалением растворителей путем выпаривания при пониженном давлении и подвергнут сушке в печи. VB-201 был получен в виде воскообразного твердого вещества, которое легко разламывается и превращается в порошок при комнатной температуре, 18-22°C. VB-201 также обладал высокой гигроскопичностью. Указанные физико-химические свойства активного фармацевтического ингредиента (API) указывают на невозможность получения стандартной твердой лекарственной формы для перорального введения (например, таблетки или капсулы с порошкообразной смесью). Поэтому были выполнены исследования с целью создания капсул, заполняемых солюбилизированным лекарственным средством (в виде жидкости), или капсул, заполняемых расплавленным носителем, который затвердевает при охлаждении.

В приведенных ниже примерах описана схема получения приемлемых пероральных лекарственных форм на основе VB-201.

Пример 1

Инкапсуляция VB-201 в желатиновые капсулы с использованием носителя лауроглиголя FCC

Была исследована растворимость VB-201 в лауроглиголе FCC (лаурат пропиленгликоля) и определено значение растворимости, равное по меньшей мере 255 мг/г. Было также установлено, что VB-201 остается устойчивым в лауроглиголе FCC в течение 66 дней (данные не показаны). На основании полученных результатов лауроглиголь FCC был признан приемлемым жидким носителем для VB-201.

Для исследования устойчивости VB-201 в желатиновых капсулах капсулы 0-го размера заполняли 255 мг/г VB-201 в лауроглиголе FCC и герметично закрывали. Капсулы хранили в следующих условиях: a) относительная влажность окружающей среды при 4°C; b) 65% относительная влажность при комнатной температуре и c) 75% относительная влажность при 40°C.

Как показано в табл. 1, содержание VB-201 в капсулах уменьшилось в отличие от результатов, полученных для VB-201 в лауроглиголе FCC без капсул.

Чтобы определить наличие взаимодействия VB-201 с желатином, VB-201 экстрагировали из желатиновых капсул. Капсулы возвращали после хранения через 24 дня или 59 дней.

Как показано в табл. 1, при анализе VB-201, экстрагированного из капсул, не было обнаружено зна-

чительной потери VB-201 даже после хранения в течение 59 дней при 4°C и относительной влажности окружающей среды или при комнатной температуре и 65% относительной влажности. Содержание VB-201 в капсулах, хранившихся при 40°C и 75% относительной влажности, уменьшилось примерно на 20%.

Таблица 1. Устойчивость VB-201 в желатиновых капсулах, определяемая путем отбора образцов из незакрытых капсул и путем экстракции VB-201 из закрытых капсул

		Содержание VB201 после разных периодов хранения (%)			
Первоначальное содержание (без хранения)	Условия хранения	Отбор образцов из незакрытых капсул		Экстракция из закрытых капсул	
		10 дней	16 дней	24 дня	59 дней
	4°C, относительная влажность окружающей среды	87,7	84,7	96,7	96,8
96,74%	комнатная температура, 65% относительная влажность	87,0	91,8	90,9	99,1
	40°C, 75% относительная влажность	56,3	62,6	92,1	79,6

Вышеуказанные результаты позволяют предположить, что VB-201 взаимодействует желатиновой капсулой во время хранения, но VB-201 может быть регенерирован после разрушения капсулы. Следовательно, VB-201 доступен для абсорбции после разрушения капсулы в кишечнике.

Затем VB-201 был инкапсулирован в более крупном масштабе. VB-201 растворяли в лаурогликоле FCC при температуре около 40°C. Раствор инкапсулировали в желатиновые капсулы при незначительно повышенной температуре, используя заполняющую машину Bosch 1500L. Затем место стыка крышки и корпуса капсулы покрывали желатином в герметизирующей машине Qualiseal S100. Были получены капсулы, содержавшие 5, 20, 25 и 100 мг VB-201. Были также получены капсулы с плацебо, содержавшие лаурогликоль FCC без VB-201.

Капсулы испытывали на утечку при пониженном давлении и в случае необходимости покрывали препаратом акрил-EZE®, представляющим собой фармацевтическое энтеросолюбильное покрытие, в машине для нанесения покрытия Manesty Accelacota. Для предотвращения проникновения влаги через покрытие акрил-EZE®, которое размягчается и деформирует капсулы под воздействием влаги, под вышеуказанное покрытие на капсулы наносили водостойкое покрытие Opadry® AMB, дополнительный барьер от проникновения влаги.

Утечка из капсул была обнаружена до нанесения энтеросолюбильного покрытия. Источником утечки было растрескивание капсул, которое могло привести к потере всего VB-201 в капсуле. Растрескивание не было обнаружено в капсулах с нанесенным покрытием или в капсулах с плацебо без покрытия (то есть без VB-201).

Полученные результаты показывают, что VB-201 может быть инкапсулирован в заполняемые жидкостью желатиновые капсулы, но VB-201 вызывает растрескивание желатиновых капсул без покрытия.

Пример 2

Гигроскопичность VB-201

Физические свойства VB-201 исследовали с целью определения механизма, в соответствии с которым VB-201 вызывает растрескивание желатиновых капсул, как указано в примере 1.

Растворимость VB-201 в воде определяли, суспендируя VB-201 в водных растворах 0,1 M HCl (pH 1) или в 50 мМ фосфатных буферах (pH 5 и 7). После первоначального перемешивания вручную препараты продолжали смешивать путем интенсивного перемешивания и ультразвуковой обработки до растворения лекарственного средства. Наличие нерастворенного вещества выявляли при помощи оптической микроскопии. С помощью указанного метода было установлено, что растворимость VB-201 при всех испытанных значениях pH превышала 225 мг/г. Таким образом, VB-201 является относительно водорастворимым веществом.

Абсорбцию влаги VB-201 определяли при помощи гравиметрического анализа сорбции пара, описанного в разделе "Материалы и методы".

Как показано на фиг. 1A и 1B, была обнаружена небольшая потеря массы VB-201 под воздействием относительной влажности, равной 0%.

Полученный результат показывает, что VB-201 содержит некоторое количество абсорбированной воды.

Как далее показано на фиг. 1А и 1В, масса VB-201 немного увеличилась (примерно на 3,5%) при постепенном увеличении относительной влажности до 40% и затем значительно увеличилась (>30%) при увеличении относительной влажности более 40%, особенно при относительной влажности в диапазоне от 40 до 60%.

Полученные результаты позволяют предположить, что фазовый переход VB-201 произошел при относительной влажности 40-60% с возникновением гидратированного состояния или образованием перенасыщенного раствора.

Как далее показано на фиг. 1В, профили сорбции и десорбции были одинаковыми при относительной влажности в диапазоне от 60 до 90% и значительно отличались (гистерезис) при относительной влажности в диапазоне от 0 до 60%.

Полученные результаты позволяют предположить, что при относительной влажности 60-90% вода просто абсорбируется внутри структуры без химического взаимодействия с образцом (физиосорбция), в то время как при относительной влажности 0-60% происходит сорбция и десорбция более сильно связанной воды из образца.

Полученные результаты далее показывают, что VB-201 обладает высокой гигроскопичностью. VB-201 является физически устойчивым в отношении гигроскопичности при относительной влажности ниже 40%. Относительная влажность выше 40% вызывает образование перенасыщенного раствора с возможной разжижением VB-201.

Высокогигроскопичные вещества потенциально могут абсорбировать воду из окружающей среды даже будучи растворенными в гидрофобной масляной фазе (например, в лауроглиголе FCC), при этом гигроскопичность может влиять на устойчивость препарата и/или капсулы, особенно при использовании мягких желатиновых капсул. Желатиновые капсулы являются устойчивыми при относительной влажности в диапазоне от 35 до 65%, а VB-201 характеризуется высокой гигроскопичностью в указанном диапазоне.

Так как почти все химические или физические процессы сопровождаются изменением тепла, VB-201 и лауроглиголь FCC (отдельно или в комбинации) также исследовали при помощи изотермической калориметрии, описанной в разделе "Материалы и методы". Предварительные результаты исследования показаны на фиг. 2, 3 и 4.

Как показано на фиг. 2, VB-201 вызывал образование эндотермического сигнала, равного примерно -6 мкВ, в течение первых 11 ч. Полученный результат свидетельствует о неустойчивости VB-201.

Как показано на фиг. 3 и 4, не было обнаружено значительного сигнала при исследовании лауроглиголя FCC (фиг. 3) или лауроглиголя FCC с VB-201 (фиг. 4).

Полученные результаты показывают, что VB-201 подвергается изменению, но лауроглиголь FCC препятствует такому изменению. Данные результаты согласуются с механизмом, в соответствии с которым VB-201 абсорбирует влагу и лауроглиголь FCC препятствует абсорбции влаги, ограничивая таким образом абсорбцию влаги VB-201.

Вышеуказанные результаты наряду с данными взаимодействия VB-201 с желатином, представленными в примере 1, позволяют предположить, что ассоциированное с VB-201 растрескивание желатиновых капсул и последующая утечка, описанные в примере 1, связаны с гигроскопическими свойствами VB-201.

Пример 3

Инкапсуляция VB-201 в желатиновые капсулы с использованием твердого носителя Чтобы получить более устойчивые желатиновые капсулы, содержащие VB-201, окисленный фосфолипид VB-201 вводили в твердый наполнитель с низкой температурой плавления путем добавления VB-201 в расплавленный наполнитель.

Твердый препарат предположительно является более пригодным из-за невозможности утечки, иммобилизации VB-201, предотвращения его взаимодействия с желатиновой оболочкой и ограничения абсорбции воды окисленным фосфолипидом.

Для облегчения анализа методом ВЭЖХ был выбран водорастворимый наполнитель, характеризующийся небольшим поглощением УФ-света. Кроме того, наполнитель был выбран с учетом требований, предъявляемых FDA. На основании вышеуказанных критериев в качестве приемлемых наполнителей были выбраны PEG6000 (полиэтиленгликоль с молекулярной массой 6000 дальтон) и TPGS (полиэтиленгликольсукцинат токоферола), которые исследовали с целью выявления наполнителя, обладающего лучшей устойчивостью. Температура плавления TPGS равна примерно 40°С, и температура плавления PEG6000 равна примерно 60°С.

Были получены двухкомпонентные смеси, содержащие 20% (мас./мас.) VB-201 в TPGS и PEG6000, соответствующие концентрации VB-201 в 100 мг лекарственной форме. Наполнитель расплавляли на масляной бане и добавляли в смесь измельченный VB-201, перемешивая с большим усилием сдвига. При визуальном исследовании обе смеси казались однородными. Образцы обоих наполнителей (без VB-201) и двухкомпонентных смесей хранили в закрытых желтых стеклянных бутылках при 40°С и 75% относительной влажности или при 5°С в течение четырех недель. Примерно 500 мг смеси использовали для заполнения желатиновых капсул 0-го размера, приобретенных у двух производителей (Shionogi и

Capsugel), после чего на капсулы наносили покрытие и хранили в вышеуказанных условиях.

Через одну неделю в капсулах, заполненных препаратом на основе TPGS, не было обнаружено растрескивания или деформации, хотя утечка имела место и почти все капсулы были хрупкими.

Однако в капсулах, заполненных препаратом на основе PEG6000, не было обнаружено утечки и хрупкого разрушения даже через 4 недели при отсутствии растрескивания или деформации. На основании полученных результатов в качестве наполнителя для последующих испытаний был выбран PEG6000.

Пример 4

Машинная инкапсуляция VB-201 с носителем PEG6000

Желатиновые капсулы, содержащие 25 мг или 100 мг VB-201, были получены в промышленном масштабе (12000-24000) методом машинной инкапсуляции. PEG6000 расплавляли при 65°C в смесителе Schweizer и вводили VB-201 в виде порошка, полученного в лабораторном лопастном смесителе в атмосфере азота. Смесь перемешивали при помощи лопастей с большим усилием сдвига при максимальной скорости.

Смесь дегазировали и переносили в нагретый бункер заполняющей машины промышленного типа компании Bosch, где препарат инкапсулировали при температуре 65°C. Затем капсулы проклеивали в месте стыка крышки и корпуса и наносили энтеросолюбильное покрытие акрил-EZE®, описанное в примере 1.

Дополнительные партии капсул, содержащих 5, 10 или 25 мг VB-201, были получены в меньшем масштабе (3400) вышеописанными методами. VB-201 вводили в расплавленный PEG6000 в емкости из нержавеющей стали, смешивали при помощи шпателя и распределяли при помощи лабораторного смесителя с большим усилием сдвига. Смесь дегазировали и инкапсулировали вышеописанным методом, но капсулы не проклеивали в месте стыка крышки и корпуса или не наносили покрытие.

После смешивания с большим усилием сдвига смеси при визуальном исследовании казались однородными, хотя было отмечено, что они имели консистенцию «пастообразного клея для обоев». Кроме того, VB-201 стал клейким при введении в смесь, и некоторые кусочки нужно было растирать шпателем, чтобы они прошли через головку с большим усилием сдвига.

VB-201 анализировали в отношении точности и однородности содержания; полученные результаты суммированы в нижеследующей табл. 2.

Таблица 2. Содержание и однородность VB-201 в капсулах с носителем PEG6000

№ партии	Масштаб производства	Требуемое содержание VB-201	Содержание VB-201 (% от требуемого содержания)	Однородность содержания VB-201 (RSD=относительное стандартное отклонение)
103/029/2	24000	25 мг	106,2	9/10 капсул в пределах ±15% от среднего значения, 1 капсула 117,5% от среднего значения
103/029/3	12000	100 мг	105,3	10/10 капсул в пределах ±15% от среднего значения
103/032/2	24000	25 мг	101,7	9/10 капсул в пределах ±15% от среднего значения, 10/10 капсул в пределах ±25% от среднего значения
103/032/3	13000	100 мг	104,6	8/10 капсул в пределах ±15% от среднего значения, 1/10 капсул за пределами ±25% от среднего значения

VC2434	3400	5 мг	103,47	Диапазон: 80,33%-119,79% от требуемого содержания, RSD=11,08%, значение L1 партии=29,48
VC2436	3400	10 мг	102,7	Диапазон: 92,70%-108,79% от требуемого содержания, RSD=4,80%, значение L1 партии=13,04
VC2438	3400	25 мг	106,67	Диапазон: 99,00%-146,91% от требуемого содержания, RSD=13,41%, значение L1 партии=39,52

Как показано в табл. 2, среднее содержание VB-201 во всех партиях было близко к 100% от требуемого количества. Однако однородность содержания в некоторых партиях была относительно низкой. Так как капсулы имели одинаковую массу, относительно низкая однородность свидетельствовала о том, что смеси были негомогенными.

Было сделано предположение о том, что негомогенность смесей была вызвана наличием вязких кусочков, образовавшихся при добавлении VB-201 в расплавленный PEG6000. Поэтому были выполнены лабораторные исследования, в которых VB-201 измельчали с PEG6000 до добавления в PEG6000, чтобы облегчить введение VB-201 в PEG6000.

1 часть измельченного VB-201 объединяли с 1, 2 или 3 частями измельченного PEG6000 при комнатной температуре с образованием свободнотекущей порошкообразной смеси. Полученные смеси значительно облегчили введение VB-201 в расплавленный PEG6000, при этом соотношение PEG6000:VB-201, равное 2:1, было выбрано в качестве лучшего для выполнения дальнейших исследований.

Затем были получены партии капсул (3400 капсул) путем введения смеси VB-201/PEG6000 в расплавленный PEG6000 в емкости из нержавеющей стали, смешивания при помощи шпателя и распределения при помощи лабораторного смесителя с большим усилием сдвига. Смесь дегазировали и инкапсулировали вышеописанным методом. На капсулы не было нанесено энтеросолюбильное покрытие.

Введение VB-201 было значительно улучшено, при этом не было обнаружено образования вязких кусочков. Была получена гомогенная смесь, которую использовали для заполнения капсул при 65°C без каких-либо затруднений.

VB-201 анализировали в отношении точности и однородности содержания; полученные результаты суммированы в нижеследующей табл. 3.

Таблица 3. Содержание и однородность VB-201 в капсулах, полученных при использовании VB-201, измельченного вместе с PERG6000

№ партии	Требуемое содержание VB-201	Содержание VB-201 (% от требуемого содержания)	Однородность содержания VB-201 (RSD=относительное стандартное отклонение)
VE2480	10 мг	93,75	Диапазон: 57,49%-102,31% от требуемого содержания, RSD=15,06%, значение L1 партии=38,63
VE2482	20 мг	97,93	Диапазон: 72,55%-112,38% от требуемого содержания, RSD=8,95%, значение L1 партии=18,11

Как показано в табл. 3, среднее содержание VB-201 во всех партиях было близко к 100% от требуемого количества, но однородность содержания была низкой.

Пример 5

Ручная инкапсуляция VB-201 с носителем PEG6000

Для улучшения гомогенности капсулы, содержащие 10 мг VB-201, были получены без использова-

ния машинного заполнения, в процессе которого вещество может разделяться, прилипать и/или выделяться из смеси.

Смесь, содержащая 1 часть VB-201 и 2 части PEG6000, была получена методами, описанными в примере 4. Затем капсулы вручную заполняли материалом, полученным на выходе головки с большим усилием сдвига, при 65°C, используя пластиковые одноразовые шприцы. Все капсулы заполняли до требуемого содержания 10 мг VB-201. VB-201 анализировали в отношении точности и однородности содержания. Среднее содержание VB-201 было равно 89,41% от требуемого количества (10 мг), при этом диапазон содержания VB-201 составлял от 56,21% до 102,23% от требуемого количества. Таким образом, среднее содержание VB-201 было значительно меньше требуемого количества, из чего следует, что плохая гомогенность не была связана с машинным заполнением капсул.

Пример 6

Влияние температуры на растворимость VB-201 в PEG6000

Для повышения однородности капсул с VB-201 исследовали влияние температуры на растворимость VB-201 в PEG6000, чтобы определить, является ли плохая гомогенность следствием растворения/осаждения.

Девять кусочков отвержденного неизмельченного VB-201 погружали в расплавленный PEG6000 при 65°C и медленно перемешивали при помощи лопастной мешалки. Смесь выдерживали в течение примерно двух часов при указанной температуре, визуально оценивали растворение VB-201 и отбирали для анализа три образца жидкого PEG6000. Температуру повышали на 10°C и повторяли процесс. Указанный процесс повторяли, повышая температуру в виде приращений на 10°C, до достижения смесью конечной температуры, равной 105°C. Весь процесс продолжался 30 ч.

Через 30 ч и при температуре 105°C PEG6000 медленно приобретал светло-желтую окраску (нормальную для длительного нагревания PEG6000 на воздухе), при этом не было обнаружено значительного видимого растворения VB-201 или уменьшения размера кусочков VB-201. После отбора последних аналитических образцов кусочки VB-201 удаляли из расплава, сушили с удалением PEG6000 и взвешивали. Зарегистрированная масса (32 г) указывала на отсутствие значительного изменения исходной массы (25 г) с учетом прилипания некоторого количества PEG6000 к твердому VB-201.

После удаления твердого VB-201 PEG6000 оставляли охлаждаться от 105°C до 65°C. Не было обнаружено осаждения вещества из смеси.

Химический анализ образцов PEG6000 показал отсутствие детектируемого VB-201, из чего следует, что концентрация VB-201 была меньше примерно 0,5 мг/г.

Полученные результаты показывают, что VB-201 плохо или вообще не растворяется в расплавленном PEG6000 и что механизм растворения/осаждения не является причиной переменной гомогенности.

Затем было установлено, что при температуре 28-30°C твердый VB-201 перед использованием или удалением из траспортировочных мешков превращался из хрупкого твердого вещества в каучукоподобное, тянущееся, липкое вещество.

В результате тщательного исследования после инкапсуляции и удаления оставшейся смеси было обнаружено, что стенки бункера заполняющей машины и смесителя Schweizer стали шероховатыми. Внешний вид стенок позволял предположить, что на стенках остались частицы смеси, хотя отдельные частицы видны не были. Хотя смесь выглядит почти прозрачной, вполне возможно, что показатели преломления PEG6000 и VB-201 являются достаточно одинаковыми, в результате чего частицы не видны.

Кроме того, на головке с большим усилием сдвига были обнаружены ободки материала, оставшиеся вокруг выходных прорезей, причем такое явление обычно отсутствует.

Вышеуказанные наблюдения показывают, что VB-201 становится мягким и липким при добавлении в расплавленный PEG6000 под воздействием повышенной температуры (по меньшей мере 65°C), необходимой для получения расплавленного PEG6000, и что VB-201, являясь достаточно мягким, в большей степени подходит для экструзии головкой с большим усилием сдвига, чем для диспергирования. Поведение смеси было подобно двум несмешивающимся жидкостям. Плохая гомогенность смесей может быть вызвана агломерацией, сцеплением и/или отделением VB-201 в расплавленном PEG6000.

Превращение VB-201 из хрупкого твердого вещества, такого как свободнотекущий порошок, в каучукоподобное, тянущееся, липкое вещество при температуре около 28-30°C было подтверждено результатами, полученными при выполнении дифференциальной сканирующей калориметрии и динамического механического анализа.

Дифференциальная сканирующая калориметрия с медленным сканированием твердого VB-201 была выполнена в соответствии с описанием, приведенным в разделе "Материалы и методы".

Как показано на фиг. 5, эндотермический переход происходит при нагревании VB-201 примерно до 25°C. Как было показано далее, соответствующий переход происходит во время охлаждения при умеренно более низкой температуре. Более низкая температура перехода во время охлаждения позволяет указывать на переохлаждение VB-201.

Чтобы определить наличие связи обнаруженного перехода с удалением летучего соединения, выполняли термогравиметрический анализ в соответствии с описанием, приведенным в разделе "Материалы и методы".

Как показано на фиг. 6, при нагревании VB-201 примерно до 25°C не происходит значительной потери массы.

Полученные результаты показывают, что фазовый переход VB-201 происходит при нагревании примерно до 25°C и что наблюдаемый переход не связан с удалением летучего соединения.

Динамический механический анализ (DMA) порошкообразного твердого VB-201 был выполнен в соответствии с описанием, приведенным в разделе "Материалы и методы".

Как показано на фиг. 7, модуль накопления VB-201 постепенно уменьшается при нагревании выше 0°C. Уменьшение резко прекращается при температуре около 30°C. Полученные результаты показывают, что VB-201 постепенно размягчается при нагревании выше 0°C, так как начинается фазовый переход VB-201, который заканчивается при температуре около 30°C.

Как показано на фиг. 8, значение tanδ VB-201 постепенно увеличивается при нагревании выше 0°C и затем резко уменьшается при температурах выше примерно 25°C. Как показано далее в настоящем описании изобретения, температура, при которой значение tanδ является максимальным, повышается с увеличением частоты колебаний.

Вышеуказанные результаты совместимы со стеклованием (Tg) аморфного вещества, которое обычно проявляется в виде постепенного уменьшения модуля накопления при нагревании образца выше Tg и в виде большого пика в tanδ. Зависимость температуры от частоты колебаний, при которой значение tanδ является максимальным, показывает, что данный фазовый переход не является переходом из кристаллического состояния в жидкость, так как такие переходы имеют термодинамический характер и поэтому не зависят от частоты колебаний. Однако стеклование является кинетическим процессом и поэтому может зависеть от частоты колебаний.

Результаты дифференциальной сканирующей калориметрии и динамического механического анализа показывают, что VB-201 подвергается фазовому переходу при температуре около 25°C, что подтверждает визуальное наблюдение превращения VB-201 в каучукоподобное, тянущееся, липкое вещество при температурах выше примерно 25°C.

Пример 7

Смешивание VB-201 с добавками и носителем PEG6000.

Чтобы определить вещество, способное покрывать гранулы VB-201 и предотвращать их слипание в смеси, измельченный VB-201 объединяли при комнатной температуре с разными добавками до смешивания с расплавленным PEG6000.

Были испытаны следующие комбинации:

1) 2,5 г измельченного VB-201 смачивали 1 г лаурогликоля FCC;

2) 2,5 г измельченного VB-201 смачивали 1 г твина 80;

3) 2,5 г VB-201 измельчали вместе с 5 г PEG6000 и затем смачивали 1 г лаурогликоля FCC;

4) 2,5 г VB-201 измельчали вместе с 5 г PEG6000 и затем смачивали 1 г твина 80;

5) 2,5 г VB-201 измельчали вместе с 0,3 г стеарата магния;

6) 2,5 г VB-201 измельчали вместе с 0,3 г стеарата магния и 5 г PEG6000;

7) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 3 частями талька и 2 частями PEG2000;

8) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 3 частями талька;

9) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 2 частями талька;

10) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 1 частью талька;

11) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 0,5 части талька;

12) 1 часть VB-201 измельчали вместе с 0,25 части талька.

Добавление лаурогликоля FCC или твина 80 (с PEG6000 или без него) вызывало образование липкого вещества, в то время как добавление стеарата магния или талька (с PEG6000 или без него) позволяло получить свободнотекущий порошок.

Объединенное вещество затем вводили в закрытый желтый стеклянный сосуд, который помещали в камеру для испытания устойчивости при 40°C. Через 1 ч нахождения при 40°C все комбинации становились липкими и/или расплавленными за исключением комбинаций, включающих тальк, которые оставались свободнотекущими даже после хранения в течение нескольких часов (обычно в течение ночи) при 40°C, хотя смесь, состоящая из 1 части VB-201 и 0,25 части талька, агломерировала после нахождения в течение 24 ч при 40°C.

Смеси, содержащие лаурогликоль FCC, твин 80 или стеарат магния, добавляли к 50 г расплавленного PEG6000 при 65°C и смешивали с большим усилием сдвига. Образцы выдерживали при температуре 65°C, дегазировали и исследовали визуально. Во всех образцах VB-201 образовал массу на поверхности при наличии кусочков. Такие образцы в последующих испытаниях не использовали.

В аналогичном испытании все содержащие тальк порошки, которые оставались свободнотекущими при 40°C, вводили в расплавленный PEG6000 (при 65°C) с помощью шпателя. Смесь не подвергали перемешиванию с большим усилием сдвига, так как порошки легко распределились в PEG6000 и образовали однородную смесь. Все смеси были получены в концентрации, включающей 20 мг VB-201 в общей массе, равной 420 мг.

При выдерживании смеси в течение ночи при 65°C тальк медленно осаждался на дно в виде толстого слоя. При кратковременном перемешивании тальк быстро повторно распределился в смеси.

Не было обнаружено признаков VB-201 на поверхности PEG6000 после выстаивания, гранулы VB-201 не были видны на стенках сосуда и внешний вид смеси не был похож на "пастообразный клей для обоев", как это имело место в ранее приготовленных смесях VB-201/PEG6000 без талька.

Комбинация VB-201/талька медленно осаждалась у основания PEG6000, хотя VB-201 без талька поднимается вверх в идентичных условиях. Из вышеизложенного следует, что тальк, сцепляясь с VB-201, увеличивает среднюю плотность комбинации VB-201/талька выше плотности PEG6000.

Вышеуказанные смеси были использованы для заполнения капсул вручную. Затем анализировали содержание капсул, полученных с использованием порошка, включающего VB-201/тальк в соотношении 1:1. Среднее содержание VB-201 в указанных капсулах составляло 100,39% от требуемого количества (диапазон: 97,04-103,49%) при относительном стандартном отклонении, равном 2,38%.

Полученные результаты показывают, что смешивание порошка VB-201 с тальком в соотношении талька и VB-201, равном по меньшей мере 0,5:1, облегчает получение капсул с требуемым количество VB-201 и высокой однородностью капсул.

Пример 8

Однородность капсул с VB-201, полученных с использованием талька и PEG6000, с течением времени.

Две 5 кг промышленные партии капсул с VB-201 были получены методом введения талька, описанного в примере 7.

Тальк вводили в соотношении VB-201 и талька, равном 1:0,5, путем измельчения VB-201 с тальком. Измельченную смесь добавляли в расплавленный PEG6000 при 70°C, перемешивали со слабым усилием сдвига и затем в течение 10 мин с большим усилием сдвига при низкой скорости (50 по шкале смесителя) и температуре, контролируемой смесителем Schweizer 201. Смесь дегазировали и инкапсулировали при помощи заполняющей машины Bosch 1500L, производя перемешивание (со средней скоростью) лопастями в бункерах.

Первую техническую партию капсул заполняли в течение 30 мин, отбирая образцы капсул в начале, середине и конце процесса. Скорость заполняющей машины была равна 30300 капсул/час/бункер. Десять капсул из каждой партии образцов анализировали в отношении содержания и однородности заполнения VB-201. Результаты приведены в нижеследующей табл. 4.

Таблица 4. Содержание и однородность VB-201 в капсулах, полученных при использовании VB-201 и талька в соотношении 1:0,5 в носителе PEG6000 (первая партия)

Образец	Содержание VB-201 (% от требуемого содержания)	Относительное стандартное отклонение (%)	Диапазон (% от требуемого содержания)
Начало процесса	102,53	3,68	97,43-108,63
Середина процесса	106,86	5,34	95,26-113,24
Конец процесса	86,89	14,17	67,43-101,38

Как показано в табл. 4, показатели содержания и однородности VB-201 в капсулах данной партии были относительно хорошими для капсул в начале и середине процесса, при этом однородность и точность содержания VB-201 значительно ухудшилась в конце процесса.

Полученные результаты позволяют предположить, что VB-201 выделился и начал оседать в бункере, в результате чего увеличилось количество VB-201 в средней части бункера и уменьшилось в верхней части бункера. Обогащенная смесь в средней части бункера была использована для заполнения капсул в середине процесса, в результате чего увеличилось содержание VB-201 в капсулах, а смесь с низким содержанием VB-201 в верхнем слое была использована для заполнения капсул в конце процесса, вследствие чего содержание VB-201 в капсулах было низким.

Для подтверждения полученных результатов была получена вторая техническая партия капсул, в которой капсулы были разделены на две серии из трех подгрупп, что позволило получить в общей сложности шесть подгрупп. Кроме того, было произведено дополнительное перемешивание для определения возможности его применения с целью устранения или уменьшения происходящего выделения VB-201.

Для каждой серии из трех подгрупп бункер заполняющей машины заполняли половиной вышеописанной смеси, при этом одну подгруппу капсул заполняли в начале процесса, одну подгруппу капсул заполняли в середине процесса и одну подгруппу капсул заполняли в конце процесса. Оставшуюся смесь продолжали перемешивать в смесителе Schweizer.

После получения первой серии из трех подгрупп (подгруппы 1-3) с использованием почти всей смеси в бункере, в бункер была перенесена остальная половина смеси и использована для получения второй серии из трех подгрупп (подгруппы 4-6) методом, описанным в настоящем описании изобретения для получения первой серии из трех подгрупп.

При заполнении обеих серий капсул смесь интенсивно перемешивали (с максимально возможной

скоростью) в бункере машины. Скорость перемешивания смеси для второй серии капсул была немного уменьшена, так как скорость перемешивания смеси для первой серии капсул была настолько высокой, что немного препятствовала поступлению смеси в заполняющий насос (массу необходимо было постоянно пополнять по мере опустошения бункера).

Все капсулы данной партии были заполнены через 70 мин. Однако значительная часть указанного времени была потрачена на перенос второй половины смеси в бункер. Скорость заполняющей машины была уменьшена до 18000 капсул/час/бункер. Смесь, оставшаяся после заполнения второй серии подгрупп, была собрана и обозначена как подгруппа 7.

Десять капсул из каждой подгруппы анализировали в отношении содержания и однородности заполнения VB-201. Результаты приведены в нижеследующей табл. 5.

Таблица 5. Содержание и однородность VB-201 в капсулах, полученных с использованием VB-201 и талька в соотношении 1:0,5 в носителе PEG6000 (вторая партия)

Образец	Содержание VB-201 (% от требуемого содержания)	Относительное стандартное отклонение (%)	Диапазон (% от требуемого содержания)
Подгруппа 1 (начало)	101,22	3,36	96,62-105,46
Подгруппа 2 (середина)	105,62	3,60	101,38-109,32
Подгруппа 3 (конец)	95,62	12,96	73,99-107,60
Подгруппа 4 (начало)	109,25	9,85	102,12-137,49
Подгруппа 5 (середина)	104,12	1,43	102,69-107,93
Подгруппа 6 (конец)	94,86	17,05	74,91-131,10
Подгруппа 7 (остаток)	125,89	5,72	114,18-132,97

Как показано в табл. 5, во второй партии наблюдается такая же тенденция, что и в первой партии.

В первых двух подгруппах из первой серии (подгруппы 1 и 2) содержание VB-201 было близко к требуемому количеству при относительно хорошей однородности заполнения, в то время как в последней подгруппе (подгруппа 3) содержание VB-201 уменьшилось при низкой однородности.

Аналогичным образом во второй серии подгрупп были получены следующие показатели: высокое содержание VB-201 и умеренная однородность заполнения в первой подгруппе (подгруппа 4), близкое к требуемому количеству содержание VB-201 и великолепная однородность заполнения в средней подгруппе и пониженное содержание VB-201 и плохая однородность заполнения в третьей подгруппе. Однако показатели второй серии были хуже показателей первой серии, так как подгруппа 4 характеризовалась значительно более низкой точностью и однородностью заполнения по сравнению с соответствующей подгруппой 1, и содержание VB-201 и однородность заполнения подгруппы 6 были ниже соответствующих показателей для подгруппы 3.

Как показано в табл. 5, остаток смеси (подгруппа 7) характеризовался очень высоким содержанием VB-201.

Приведенные выше результаты показывают, что показатели точности и однородности содержания VB-201 снижаются в зависимости от времени нахождения смеси в бункере машины (например, показатели подгрупп 3 и 6 были хуже показателей подгрупп 1, 2, 4 и 5).

Полученные результаты далее показывают, что показатели точности и однородности содержания VB-201 снижаются в зависимости от времени нахождения смеси в смесителе (например, показатели подгруппы 7 были хуже показателей подгрупп 4-6, которые в свою очередь были хуже показателей подгрупп 1-3).

Таким образом, приведенные выше результаты позволяют предположить, что точность и однородность содержания VB-201 снижаются с течением времени, независимо от манипуляции смесью в течение данного периода времени.

Пример 9

Однородные промышленные партии капсул с VB-201, полученные при использовании талька и PEG6000.

Так как результаты, приведенные в примере 8, показывают, что точность и однородность содержания VB-201 в капсулах снижаются с течением времени в процессе получения капсул, был предложен следующий способ инкапсуляции для соответствия фармацевтическим стандартам. Капсулы быстро заполняли вышеописанной содержащей тальк смесью, после чего каждую партию капсул разделяли на подгруппы, которые подвергали анализу. Оставляли только удовлетворительные подгруппы, которые

затем объединяли в одну партию. Указанным способом были получены капсулы с 20 мг VB-201 и 40 мг VB-201.

VB-201 измельчали с равным количеством талька в лабораторной лопастной мельнице. Измельченную смесь добавляли в расплавленный PEG6000 при 70°C и перемешивали, дегазировали и инкапсулировали способом, описанным в примере 8.

Небольшое количество смеси (достаточное для получения 20 мг или 40 мг лекарственных форм) использовали для определения объема вводимой массы; заполняющую машину прокачивали досуха, вводили в нее всю смесь и включали машину на полную скорость (30600/ч/насос), которая работала без остановки, пока не было инкапсулировано все вещество. Продукт распределяли в десять подгрупп примерно по 1000 капсул в каждой. Заполнение капсул для 20 мг и 40 мг лекарственных форм заняло соответственно 21 и 23 мин.

Смесь, использованная для получения 20 мг и 40 мг лекарственных форм, была рассчитана на 11400 капсул, при этом номинальное количество смеси было равно 5-5,5 кг.

Из каждой подгруппы отбирали десять капсул, которые анализировали в отношении содержания VB-201 и однородности заполнения капсул.

Был определен критерий тестирования, в соответствии с которым анализировали каждую вторую подгруппу до обнаружения подгруппы, не соответствующей нормативам. Затем также исследовали подгруппу, предшествующую подгруппе, не соответствующей нормативам. Все приемлемые подгруппы до первой подгруппы, признанной неприемлемой, объединяли, получая партию для дальнейшего исследования. Результаты исследования подгрупп приведены в нижеследующей табл. 6. Значение L1 партии было равно 5,3 для 20 мг капсул и 3,7 для 40 мг капсул (значение приемки было $L1 \leq 15$).

Таблица 6. Содержание и однородность VB-201 в капсулах в подгруппах партии лекарственных форм, содержащих 20 мг и 40 мг VB-201

Лекарственная форма	Подгруппа	Содержание VB-201 (% от требуемого содержания)	Относительное стандартное отклонение (%)	Диапазон (% от требуемого содержания)	Принята или отклонена
20 мг	1				Принята
	2	100,32	2,4	96,97-104,26	Принята
	3				Принята
	4	101,74	3,2	94,23-106,20	Принята
	5				Принята
	6	100,64	2,3	96,6-103,7	Принята
	7				Принята
	8	99,49	1,8	97,2-102,6	Принята
	9	92,81	7,3	81,1-101,3	Отклонена
	10	113,2	12,7	77,2-129,1	Отклонена
	объединение 1-8	100,72	2,18	97,2-105,1	Принята
40 мг	1				Принята
	2	98,41	1,6	95,59-100,23	Принята
	3				Принята
	4	99,43	1,0	98,12-101,05	Принята
	5				Принята
	6	100,38	1,0	98,98-102,05	Принята
	7				Принята
	8	99,30	1,4	96,6-101,8	Принята
	9	99,91	2,1	96,7-102,4	Принята
	10	104,74	10,2	76,5-111,2	Отклонена
	объединение 1-9	98,53	1,57	95,2-101,5	Принята

Как показано в табл. 6, партии, полученные вышеуказанным способом, представляли собой удовлетворительный продукт, и после всех отклонений, отходов и отбора проб для контроля качества были получены производственные партии, включающие 7746 капсул с 20 мг VB-201 и 8732 капсулы с 40 мг VB-201.

Вышеуказанный способ повторяли с аналогичным выходом при использовании двух насосов, в результате чего была получена в два раза большая партия с таким же качеством продукта.

Пример 10

Инкапсуляция VB-201 с PEG6000, тальком и тиксотропным агентом

Как указано в примере 8, качество смеси VB-201/PEG6000 для инкапсуляции ухудшается с течением времени, возможно, вследствие выделения VB-201. Для улучшения гомогенности в смесь добавляли тиксотропный агент, увеличивающий вязкость, вследствие чего замедляется процесс разделения компонентов. В качестве тиксотропного агента была использована белая сажа.

Капсулы, содержащие 20 мг, 40 мг или 80 мг VB-201, были получены из смеси, включающей равные количества VB-201 и талька в смеси с расплавленным PEG6000 и 2,5% белой сажи Aerosil® 200 ("Aerosil 200").

PEG6000 нагревали в смесителе Schweizer при 70±2°C. Белую сажу добавляли в расплавленный PEG6000 и перемешивали с большим усилием сдвига. Смесь дегазировали. VB-201 и тальк измельчали в массовом соотношении 1:1 до получения однородной порошкообразной смеси. Порошкообразную смесь быстро переносили в смеситель и тщательно перемешивали шпателем до смачивания и диспергирования порошка. Затем смесь перемешивали в лопастной мешалке до однородного диспергирования всего вещества и в смесителе с большим усилием сдвига до получения гомогенной смеси. Затем смесь дегазировали.

Смесь переносили в бункер заполняющей машины Bosch 1500L для инкапсуляции. В процессе инкапсуляции поддерживали постоянную температуру смеси, равную 70±2°C. Полученной смесью заполняли капсулы 0-го размера. Каждая капсула содержала 10 мг белой сажи, 390 мг PEG6000, указанное количество VB-201 (20, 40 или 80 мг) и равное количество талька. Таким образом были получены следующие композиции, содержащие указанные ингредиенты:

Препарат 1: 20 мг VB-201, 20 мг талька, 10 мг Aerosil 200, 390 мг PEG6000.

Препарат 2: 40 мг VB-201, 40 мг талька, 10 мг Aerosil 200, 390 мг PEG6000.

Препарат 3: 80 мг VB-201, 80 мг талька, 10 мг Aerosil 200, 390 мг PEG6000.

Анализировали одну из каждых двух подгрупп. Из каждой испытуемой подгруппы для анализа отбирали 6 капсул.

Результаты анализа капсул, содержащих 40 мг VB-201, приведены в нижеследующей табл. 7. Инкапсуляция продолжалась в течение примерно 6 ч.

Таблица 7. Содержание VB-201 (% от требуемого количества) и относительное стандартное отклонение (RSD) в капсулах, полученных с использованием талька и тиксотропного агента

Параметр	1	3	5	7	9	11	13
1	98,59	99,66	98,49	102,69	96,03	103,93	102,39
2	103,61	101,03	103,03	97,56	97,30	104,34	100,21
3	101,14	99,03	97,24	98,65	95,10	101,56	102,71
4	95,16	98,14	98,98	103,14	100,10	98,65	100,28
5	98,61	100,93	98,56	98,19	99,05	101,21	105,99
6	99,31	99,09	99,40	96,19	100,16	98,86	99,13
Среднее содержание VB-201	99,40	99,65	99,28	99,40	97,96	101,43	101,79
RSD	2,8%	1,1%	2,0%	2,9%	2,2%	2,4%	2,4%
Общее среднее содержание VB-201=99,84				Общее значение RSD=2,5%			

Как показано в табл. 7, среднее содержание VB-201 было очень близко к требуемому количеству (99,84% от требуемого количества) при высокой однородности (RSD=2,5%). Из приведенной выше таблицы также следует, что в течение всего производственного процесса, длившегося 6 ч, произошло небольшое изменение однородности смеси.

Полученные результаты показывают, что тиксотропный агент эффективно стабилизирует смесь в течение всего процесса инкапсуляции и увеличивает однородность полученных капсул.

Пример 11

Инкапсуляция VB-201 с полоксамером 188, тальком и тиксотропным агентом

Примеси пероксида в PEG потенциально могут вызывать перекрестное связывание с желатином, что может привести к ухудшению характеристик растворимости конечного продукта. Поэтому была исследована возможность использования полоксамеров в качестве альтернативных носителей.

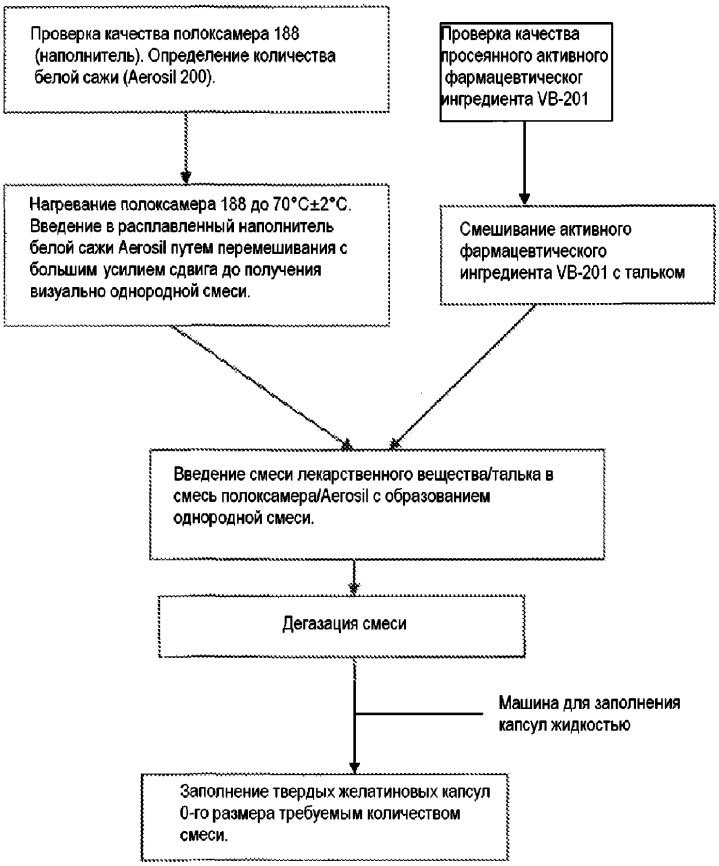
VB-201 инкапсулировали, используя терморазмягчающийся носитель, тальк в качестве антиадгезивного агента и белую сажу Aerosil® в качестве тиксотропного агента в соответствии с описанием, приведенным в примере 10, за исключением того, что вместо PEG6000 в качестве терморазмягчающегося носителя был использован полоксамер 188 (Lutrol® F 68).

Капсулы, содержащие 20 мг, 40 мг или 80 мг VB-201, были получены из смеси, включающей равные количества VB-201 и талька в смеси расплавленного полоксамера 188 с 3% белой сажи Aerosil® 200.

Белую сажу смешивали с расплавленным полоксамером 188. VB-201 и тальк измельчали в массовом соотношении 1:1 до получения однородной порошкообразной смеси. Смесь инкапсулировали в таком составе, при котором каждая капсула содержала 12 мг белой сажи, 388 мг полоксамера 188, указанное количество VB-201 и равное количество талька.

Ниже приведена типичная блок-схема процесса производства лекарственного средства на основе

VB-201



Таким образом были получены следующие препараты:

Препарат 4: 40 мг VB-201 с 40 мг талька, 12 мг Aerosil 200 и 38 8 мг полоксамера 188.

Препарат 5: 20 мг VB-201 с 20 мг талька, 12 мг Aerosil 200 и 38 8 мг полоксамера 188.

Препарат 6: 80 мг VB-201 с 80 мг талька, 12 мг Aerosil 200 и 38 8 мг полоксамера 188.

Все вышеуказанные композиции вводили в белые желатиновые капсулы 0-го размера.

Однородность 10 капсул, содержащих 40 мг VB-201, определяли в соответствии с главой 2.9.4 0 Европейской фармакопеи.

10 отдельных капсул содержали 105,3%, 102,8%, 103,1%, 106,5%, 102,1%, 107,9%, 102,2%, 103,0%, 106,1% и 102,0% от требуемого количества VB-201. Среднее содержание VB-201 было равно 104,08% от требуемого количества (RSD=2,05%; значение L1 = 7, 71).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой однородности полученных капсул.

Пример 12

Инкапсуляция VB-201 с полоксамером 188, тальком и тиксотропным агентом.

VB-201 инкапсулировали с использованием полоксамера 188 в качестве терморазмягчающегося носителя, талька в качестве антиадгезивного агента и белой сажи Aerosil® в качестве тиксотропного агента в соответствии с описанием, приведенным в примере 11, за исключением того, что были использованы меньшие количества талька и Aerosil 200. Капсулы, содержащие 40 мг, 60 мг или 80 мг VB-201, были получены из смеси, включающей тальк и VB-201 в массовом соотношении талька:VB-201 около 1:4 в смеси расплавленного полоксамера 188 примерно с 1% белой сажи Aerosil® 200.

Таким образом были получены следующие препараты:

Препарат 7: 40 мг VB-201 с 10 мг талька, 4 мг Aerosil 200 и 396 полоксамера 188.

Препарат 8: 60 мг VB-201 с 15 мг талька, 4 мг Aerosil 200 и 396 полоксамера 188.

Препарат 9: 80 мг VB-201 с 20 мг талька, 4 мг Aerosil 200 и 396 полоксамера 188.

Все вышеуказанные композиции вводили в белые желатиновые капсулы 0-го размера.

Пример 13

Инкапсуляция VB-201 с PEG6000 и тальком (без тиксотропного агента).

Как описано в примере 10, VB-201 смешивали с PEG6000 в качестве терморазмягчающегося носителя без добавления тиксотропного агента. Из смеси, включающей равные количества VB-201 и талька в смеси расплавленного PEG6000, был получен следующий препарат, содержащий 40 мг VB-201:

Препарат 10: 40 мг VB-201, 40 мг талька, 400 мг PEG6000.

Вышеуказанную композицию вводили в белую желатиновую капсулу 0-го размера.

Аналогичным образом были получены следующие препараты:

Препарат 11: 20 мг VB-201, 20 мг талька, 400 мг PEG6000.

Препарат 12: 60 мг VB-201, 60 мг талька, 400 мг PEG6000.

Препарат 13: 80 мг VB-201, 80 мг талька, 400 мг PEG6000.

Вышеуказанные композиции могут быть введены в белые желатиновые капсулы 0-го размера.

Пример 14

Инкапсуляция окисленных фосфолипидов с полоксамером 188, тальком и тиксотропным агентом.

Другие соединения, родственные в структурном отношении VB-201, могут быть использованы для получения препаратов, описанных для VB-201. Типичные соединения, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, описаны в публикации международной заявки на патент WO2010/052718, которая полностью включена в настоящее описание изобретения в качестве ссылки. Например, при осуществлении способов и использовании препаратов, описанных в примерах 10-13, при замене VB-201 одним или несколькими указанными соединениями можно инкапсулировать следующие соединения. Каждый из указанных ниже аналогов может быть инкапсулирован при использовании полоксамера 188 в качестве терморазмягчающегося носителя, талька в качестве антиадгезивного агента и белой сажи Aerosil® в качестве тиксотропного агента, например, в соответствии с описанием, приведенным в примерах 11 и 12

1-гексадецил-2-(4'-метилкарбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин;

1-гексадецил-2-(4'-метилкарбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-208);

1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-202);

1-гексадецил-2-(3'-карбоксипропил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-206);

1-гексадецил-2-(3'-карбоксипропил)глицеро-3-фосфохолин (VB-205);

1-гексадецил-2-(6'-карбоксигексанил)глицеро-3-фосфохолин (VB-203);

1-додецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-209);

1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-глутаровая кислота (VB-210);

1-(15'-карбоксипентадецил)-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-213);

1-(15'-карбоксипентадецил)-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-214);

1-октадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-215);

1-октадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-216);

1-гексадецил-2-(2'-карбоксиэтил)глицеро-3-фосфохолин (VB-217);

1-S-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (1-S-VB-201);

1-S-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (1-S-VB-202);

1-(цис-9-гексадеценил)-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин;

1-октил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-207);

1-октил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин;

1-эйкозанил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-219);

1-эйкозанил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-220);

1-(2'-октил)додецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-221);

1-(2'-октил)додецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфоэтаноламин (VB-222); и

1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфосерин (VB-223).

Пример 15

Фармакокинетические (PK) данные VB-201 из препаратов 10 и 4.

Фармакокинетические исследования были выполнены с использованием двух разных препаратов VB-201 (препарат 10 по примеру 13 и препарат 4 по примеру 11). Однократные пероральные дозы, содержащие 40 мг VB-201, вводили 26 испытателям каждого препарата и измеряли концентрации VB-201 в плазме в течение 144 ч после введения указанной дозы каждому субъекту.

Как показано на фиг. 9, средние концентрации VB-201 в плазме после введения людям препарата 10 и препарата 4 одновременно достигали максимального значения (среднее значение T_{max}: 6-6,5 ч) и находились на одинаковом уровне (среднее значение C_{max}: 1290-1298 нг/мл). На стадии, следующей за адсорбцией/распределением, концентрации VB-201 в плазме одинаково снижались по моноэкспоненте (не полностью показано на фиг. 9). Среднее время полувыведения (t1/2) обоих препаратов было равно примерно 37 ч. Концентрации VB-201 в плазме всех субъектов были выше предела количественного определения, установленного для данного анализа, в течение по меньшей мере 96 ч.

Фармакокинетические параметры в плазме после введения любого препарата имели одинаковые значения и характеризовались одинаковой изменчивостью определяемого параметра у разных субъектов. Значения относительной биодоступности Fr (отношение AUC_∞ препарата 4 к препарату 10) и отношения C_{max} препарата 4 к препарату 10 были соответственно равны 103% и 102%, при этом оба отношения указанных фармакокинетических параметров характеризовались одинаковой изменчивостью у разных субъектов (то есть 16-20%). Результаты статистической оценки биоэквивалентности однократных пероральных доз VB-201, равных 40 мг, при введении в виде препарата 10 и препарата 4 показаны в нижеследующей табл. 8.

Таблица 8. Обзор 90% доверительных интервалов (CI) для геометрического среднего отношения параметров C_{max} и AUC VB-201

Параметр	Препарат 10 (N=26)			Препарат 4 (N=26)		
	Среднее	SD	CV%	Среднее	SD	CV%
C_{max}, нг/мл	1289,74	232,25	18,01	1298,08	230,97	17,79
T_{max}[a], час	6,00	(5,00-10,00)	нет данных	6,50	(5,00-9,00)	нет данных
AUC_T, нг·час/мл	53200	12500	23,5	55000	13900	25,3
AUC_∞, нг·час/мл	57500	12000	20,8	58900	14500	24,6
CL/F, л/час	0,725	0,154	21,3	0,725	0,205	28,3
λ_z, л/час	0,0185	0,00246	13,3	0,0186	0,00303	16,2
$t_{1/2}$[b], час	37,4	4,98	13,3	37,2	6,07	16,3
Rsq	0,997	0,00267	0,268	0,997	0,00515	0,517
Fr, %	нет данных	нет данных	нет данных	103	16,6	16,2
Отношение C_{max}, %	нет данных	нет данных	нет данных	102	20,6	20,1

[a] Выражено в виде среднего значения и диапазона

[b] Выражено в виде среднего гармонического и псевдостандартного отклонения на основании дисперсии Джекнайфа.

В табл. 9 представлены результаты статистических оценок биоэквивалентности препарата 4 и препарата 10 после введения 40 мг однократных пероральных доз VB-201. Значения C_{max}, AUC_T, AUC_∞ и 90% доверительных интервалов для геометрических средних отношений находились в приемлемом диапазоне биоэквивалентности от 80% до 125%, из чего следует, что препарат 4 биоэквивалентен препарату 10. Статистическая значимость каждого из указанных трех отдельных анализов превышала 99%.

Таблица 9. Обзор 90% доверительных интервалов (CI) для геометрического среднего отношения (GMR) параметров C_{max} и AUC VB-201

Параметр	Препарат	Геометрическое среднее по методу наименьших квадратов	GMR[a]	90% CI для GMR		Значение P[b]	Значимость[c]
				Нижний	Верхний		
C_{max}, нг/мл	10	1270,56					
	4	1275,14	100,36	94,01	107,14	0,926	>99,9
AUC_T	10	51700					
	4	53000	102,58	96,87	108,62	0,454	>99,99
AUC_∞	10	56300					
	4	56900	101,01	95,66	106,66	0,754	>99,9

(a) Геометрическое среднее отношение препарата 4 (испытуемый) и препарата 10 (эталонный), выраженное в процентах.

(b) Значение P для определения различия натурального log-трансформированного параметра между препаратом B (испытуемый) и препаратом A (эталонный).

(c) Выражена в процентах.

Статистические анализы различий между препаратами 10 и 4 были также выполнены для T_{max} (при помощи анализа ранговых соотношений со знаком Вилкоксона) и константы конечной скорости диссоциации (λ_z, с использованием спаренного t-критерия). Как показано в приведенной ниже табл. 10, не было обнаружено статистических расхождений между указанными фармакокинетическими параметрами.

Таблица 10. Статистическое сравнение константы конечной скорости диссоциации (λ_z) VB-201 и времени до достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max})

Параметр	N	Препарат	Арифметическое среднее (λ_z) или медианное значение (T_{max})	SD (λ_z) или диапазон (T_{max})	Значение P[a]
λ_z, л/час	26	10	0,0185	0,00246	
	26	4	0,0186	0,00303	0,835
T_{max}, час	26	10	6,00	5,00-10,00	
	26	4	6,50	5,00-9,00	0,747

[a] Статистический вывод между анализами.

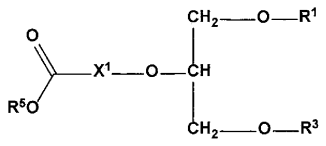
Примечание: значение λ_z было статистически оценено при помощи спаренного t-критерия, и значение T_{max} было статистически оценено при помощи анализа ранговых соотношений со знаком Вилкоксона при заданной значимости ≤0,05 для обоих параметров.

Хотя настоящее изобретение было описано на основании конкретных вариантов его осуществления, следует отметить, что специалистам в данной области должны быть очевидны многие альтернативные решения, модификации и варианты данного изобретения. Поэтому все такие альтернативные решения, модификации и варианты соответствуют сущности и широкому объему прилагаемой формулы изобретения.

Все публикации, патенты и заявки на патенты, приведенные в настоящем описании изобретении, полностью включены в описание изобретения в качестве ссылки в той степени, в какой предполагается включение каждой отдельной публикации, патента или заявки на патент в настоящее описание изобретения в качестве ссылки. Кроме того, любая ссылка, приведенная в настоящей заявке на патент, не должна рассматриваться как признание такой ссылки в качестве предпосылки создания настоящего изобретения. Заголовки, использованные в настоящем описании изобретения, не следует считать ограничивающими объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая включает окисленный фосфолипид, имеющий структуру формулы (I)



(I)

где R^1 означает C_{14}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью;

R^3 выбирают из фосфорилэтаноламина, фосфорилхолина, фосфорилэтаноламин-N-глутаровой кислоты и фосфорилсерина;

R^5 выбирают из H и C_1-C_6 алкила с прямой или разветвленной цепью;

X^1 означает C_1-C_6 алкилен; и

терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент, причем массовое соотношение указанного антиадгезивного агента и указанного окисленного фосфолипида составляет от около 1:5 до около 5:1,

где указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер или полиэтиленгликоль и имеет температуру плавления от около 40 до около 100°C и

где указанный антиадгезивный агент выбирают из группы, состоящей из талька и стеарата магния.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой указанный полоксамер представляет собой полоксамер 188.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полиэтиленгликоль.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанный антиадгезивный агент представляет собой тальк.

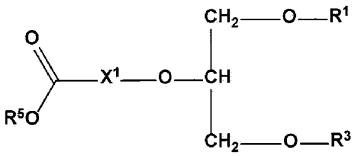
6. Фармацевтическая композиция по п.1, которая дополнительно включает тиксотропный агент, представляет собой белую сажу.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой концентрация указанного тиксотропного агента по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента составляет от около 0,25 до около 10 мас.%.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, которая является жидкой заполняющей композицией.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой окисленный фосфолипид представляет собой 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-201).

10. Способ получения фармацевтической композиции, включающей окисленный фосфолипид, имеющий структуру формулы (I)



(I)

где R^1 означает C_{14}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью;

R^3 выбирают из фосфорилэтаноламина, фосфорилхолина, фосфорилэтаноламин-N-глутаровой кислоты и фосфорилсерина;

R^5 выбирают из H и C_1-C_6 алкила с прямой или разветвленной цепью;

X^1 означает C_2-C_6 алкилен; и

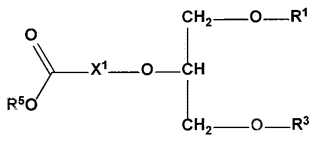
терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент, причем массовое соотношение указанного антиадгезивного агента и указанного окисленного фосфолипида составляет от около 1:5 до около 5:1,

где указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер или полиэтиленгликоль и имеет температуру плавления от около 40 до около 100°C и

где указанный антиадгезивный агент выбирают из группы, состоящей из талька и стеарата магния,

где способ включает нагревание указанного терморазмягчающегося носителя до температуры выше температуры плавления терморазмягчающегося носителя, измельчение указанного окисленного фосфолипида с антиадгезивным агентом и контактирование окисленного фосфолипида и антиадгезивного агента с терморазмягчающимся носителем с образованием указанной фармацевтической композиции.

11. Заполняемая жидкостью капсула, включающая окисленный фосфолипид, имеющий структуру формулы (I)



(I)

где R^1 означает C_{14}-C_{30} алкил с прямой или разветвленной цепью;

R^3 выбирают из фосфорилэтаноламина, фосфорилхолина, фосфорилэтаноламин-N-глутаровой кислоты и фосфорилсерина;

R^5 выбирают из H и C_1-C_6 алкила с прямой или разветвленной цепью;

X^1 означает C_1-C_6 алкилен; и

которая далее включает твердую или полутвердую матрицу, содержащую терморазмягчающийся носитель и антиадгезивный агент, причем массовое соотношение указанного антиадгезивного агента и указанного окисленного фосфолипида составляет от около 1:5 до около 5:1,

где указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер или полиэтиленгликоль и имеет температуру плавления от около 40 до около 100°C и

где указанный антиадгезивный агент выбирают из группы, состоящей из талька и стеарата магния.

12. Капсула по п.11, в которой указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер.

13. Капсула по п.12, в которой указанный полоксамер представляет собой полоксамер 188.

14. Капсула по п.11, в которой указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полиэтиленгликоль.

15. Капсула по п.11, в которой указанный антиадгезивный агент представляет собой тальк.

16. Капсула по п.11, в которой указанная матрица дополнительно включает тиксотропный агент, представляющий собой белую сажу.

17. Капсула по п.16, в которой концентрация указанного тиксотропного агента по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента составляет от около 0,25 до около 10 мас.%.

18. Капсула по п.11, в которой указанный окисленный фосфолипид представляет собой 1-гексадецил-2-(4'-карбоксибутил)глицеро-3-фосфохолин (VB-201).

19. Капсула по п.18, которая включает от около 20 до около 80 мг VB-201.

20. Заполняемая жидкостью капсула, которая включает

терморазмягчающийся носитель;

VB-201 в количестве от около 1 до около 100 мг;

антиадгезивный агент в массовом соотношении от около 1:5 до 5:1 (антиадгезивный агент:VB-201) и

тиксотропный агент в концентрации по отношению к объединенной массе указанного терморазмягчающегося носителя и указанного тиксотропного агента от около 0,25 до около 10 мас.%,

где указанный терморазмягчающийся носитель представляет собой полоксамер или полиэтиленгликоль и имеет температуру плавления от около 40 до около 100°C и

где указанный антиадгезивный агент выбирают из группы, состоящей из талька и стеарата магния, и

указанный тиксотропный агент представляет собой белую сажу.

21. Заполняемая жидкостью капсула по п.20, которая включает

40 мг VB-201;

10 мг антиадгезивного агента;

4 мг тиксотропного агента и

396 мг терморазмягчающегося носителя.

22. Заполняемая жидкостью капсула по п.21, которая включает

40 мг VB-201;

10 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера 188.

23. Заполняемая жидкостью капсула по п.20, которая включает

80 мг VB-201;

80 мг антиадгезивного агента;

12 мг тиксотропного агента и

388 мг терморазмягчающегося носителя.

24. Заполняемая жидкостью капсула по п.23, которая включает

80 мг VB-201;

80 мг талька;

12 мг белой сажи и

388 полоксамера 188.

25. Заполняемая жидкостью капсула по п.20, которая включает

80 мг VB-201;

20 мг антиадгезивного агента;

4 мг тиксотропного агента и

396 мг терморазмягчающегося носителя.

26. Заполняемая жидкостью капсула по п.25, которая включает

80 мг VB-201;

20 мг талька;

4 мг белой сажи и

396 мг полоксамера 188.

27. Заполняемая жидкостью капсула по п.20, которая включает

40 мг VB-201;

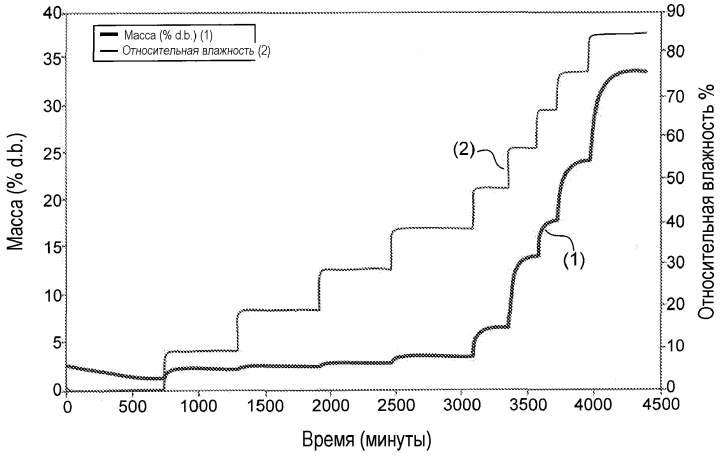
40 мг антиадгезивного агента;

12 мг тиксотропного агента и

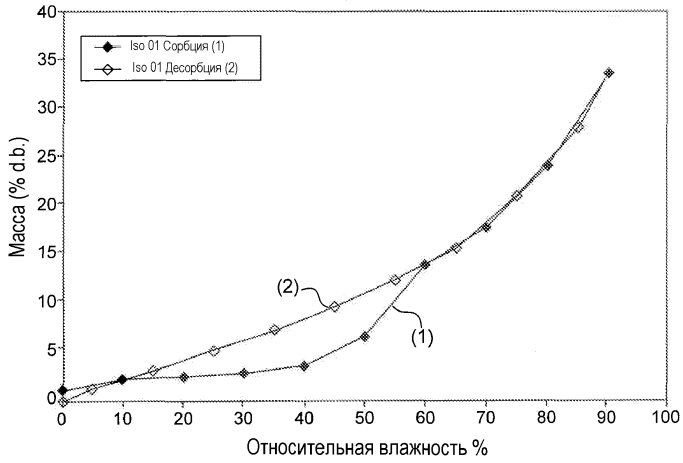
388 мг терморазмягчающегося носителя.

28. Заполняемая жидкостью капсула по п.27, которая включает
40 мг VB-201;
40 мг талька;
12 мг белой сажи и
388 мг полоксамера 188.

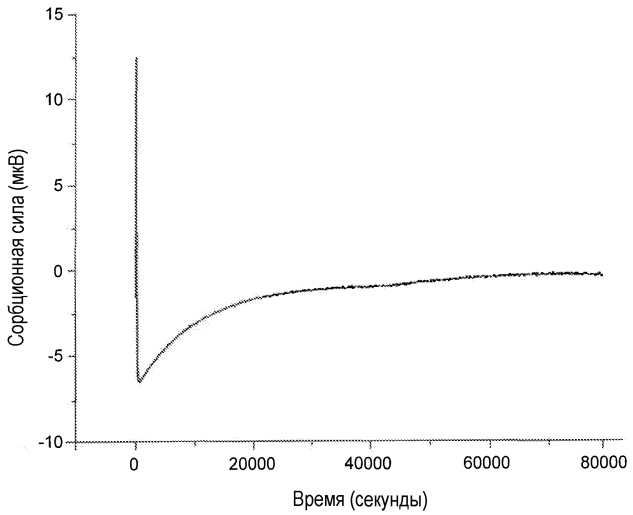
29. Способ лечения воспалительного заболевания или нарушения, который включает введение нуждающемуся субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.1.



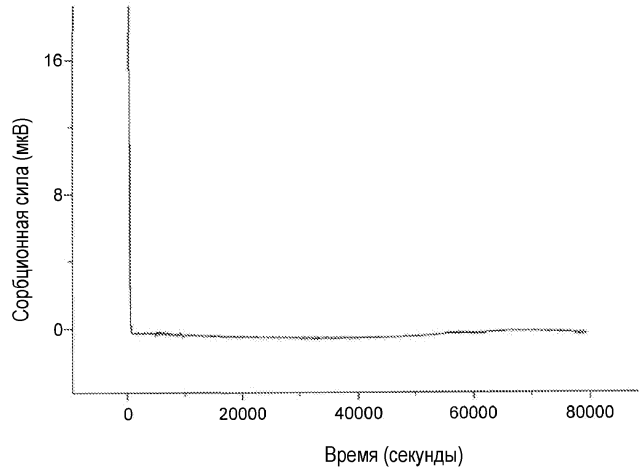
Фиг. 1А



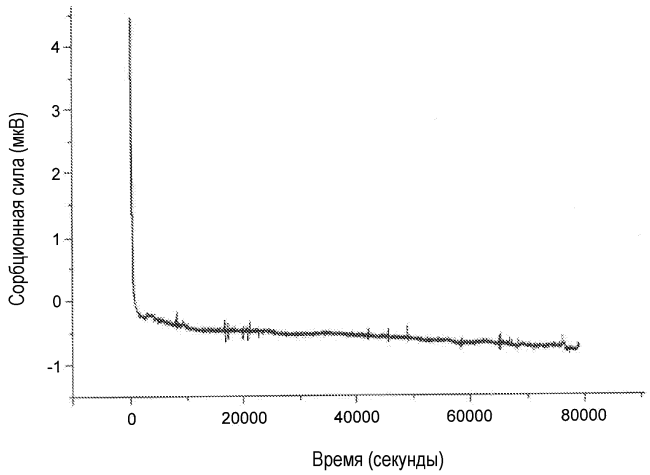
Фиг. 1В



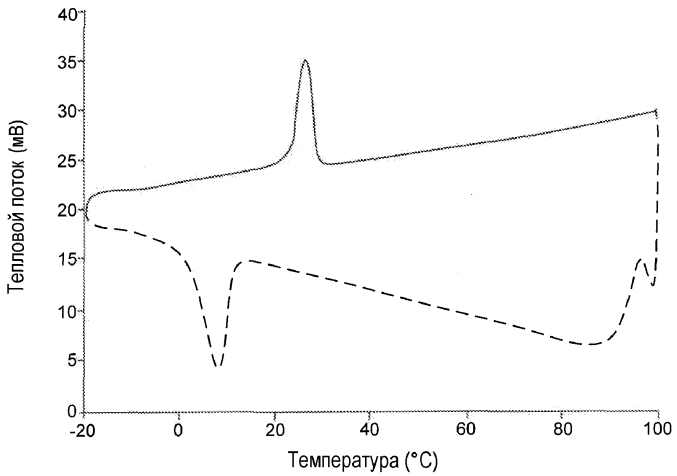
Фиг. 2



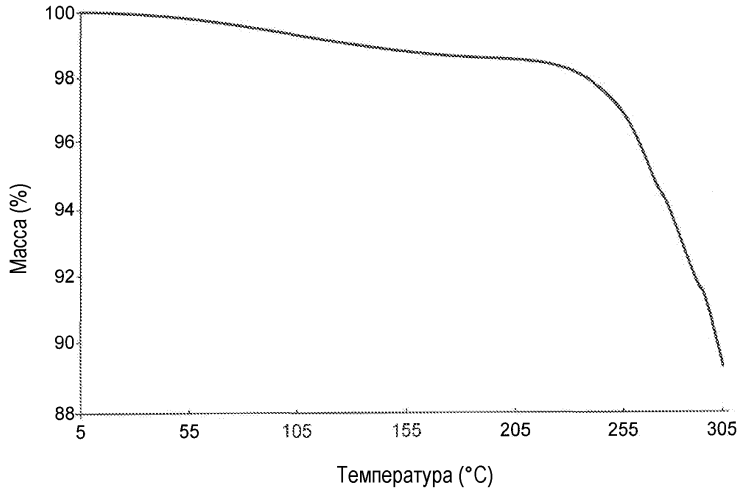
Фиг. 3



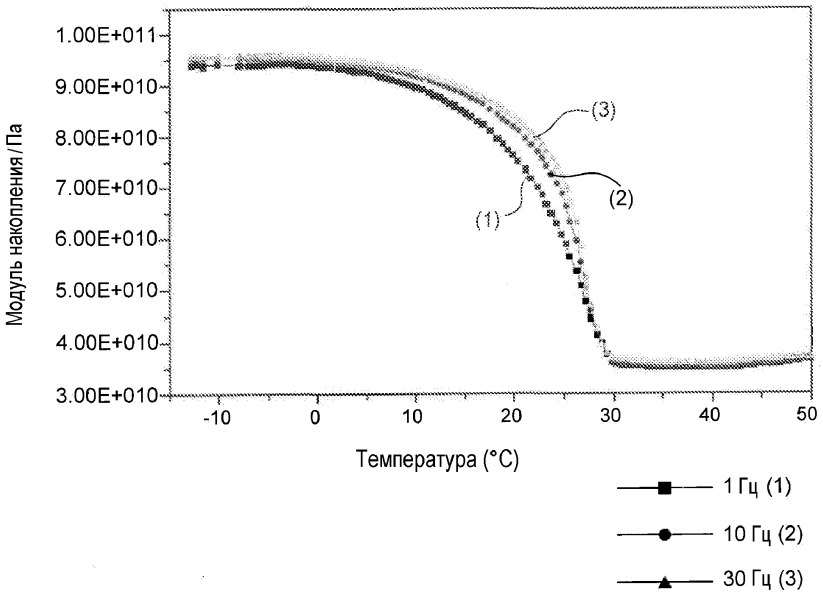
Фиг. 4



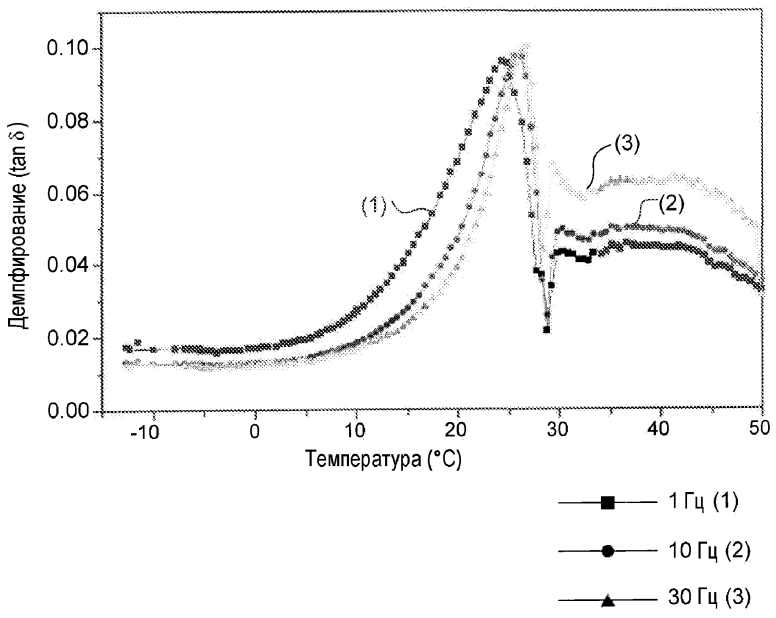
Фиг. 5



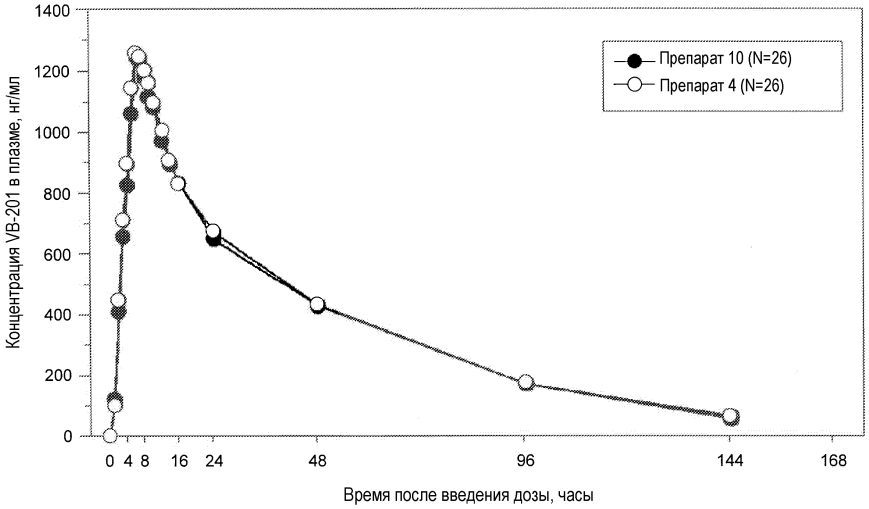
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8


1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Концентрация VB-201 в плазме, нг/мл
0 4 8 16 24 48 96 144 168
Время после введения дозы, часы
Препарат 10 (N=26)
Препарат 4 (N=26)

Фиг. 9