



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **115137**(13) **C2****A61K 31/436** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61P 37/06** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 07624	(72) Винахідник(и):	Петшинський Гжегож (СА), Алахов Валерій (СА), Патель Кішор (СА)
(22) Дата подання заявки:	13.12.2012	(73) Власник(и):	ЕВЕРОН БІОСАЙЄНСІС, ІНК., 640 Ellicott Street, Suite 444, Buffalo, NY 14203, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.09.2017	(74) Представник:	Ковіня Наталія Анатоліївна, реєстр. №470
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13/324,407	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2008/0275076 A1, 06.11.2008 US 6387406 B1, 14.05.2002 US 2011/0033538 A1, 10.02.2011 US 2003/0118550 A1, 26.06.2003 US 2009/0074859 A1, 19.03.2009 US 2009/0053391 A1, 26.02.2009 US 2009/0035381 A1, 05.02.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.12.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2014, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2017, Бюл.№ 18		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2012/069544, 13.12.2012		

(54) СУХА, СИПКА КОМПОЗИЦІЯ З РАПАМІЦИНОМ**(57) Реферат:**

Винахід належить до сухої, сипкої композиції, що піддається пресуванню, яка містить а) гідрофобний блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, б) гідрофільний блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, і в) рапаміцин, при цьому зазначена композиція містить рапаміцин і суміш, вибрану з групи, що складається з:

i) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2750 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище,

ii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 7700 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище,

UA 115137 C2

iii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 14600 та вміст гідрофобної частини приблизно 20 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище, та

iv) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище.

Винахід належить також способу виготовлення вказаної композиції.

В цій заявці просять установити пріоритет за заявкою США № 13/324407, поданою 13 грудня 2011 року, опис якої включено тут як посилання.

Галузь техніки

В одному аспекті винахід відноситься до сухої, сипкої композиції з рапаміцином, яка піддається пресуванню і яка включає рапаміцин і суміш гідрофобних та гідрофільних блок-сополімерів поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид. В інших аспектах винахід відноситься до способу виготовлення такої композиції.

Рівень техніки

Рапаміцин, або сиролімумс являє собою макролід, який вперше був відкритий як продукт бактерії *Streptomyces hygroscopicus* в зразку ґрунту з острова Пасхи. Хоча спочатку він був представлений на ринку як імунодепресант, пізніше стало відомо про деякі інші показання для цього лікарського засобу. Так, виявили, що він міг би бути корисним для збільшення кількості рапаміцину, який може зберігатися в певних типах клітин.

Використання певних блок-сополімерів поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що мають 50 мас. % або більше гідрофобного вмісту у вигляді фармацевтичних допоміжних речовин для підсилення накопичення активних речовин в певних типах клітин, описано в ряді публікацій. Див., наприклад, патент США № 5840319, патент США № 6060518; Alakhov et al., "Hypersensitization of Multidrug resistant Human Ovarian Carcinoma Cells by Pluronic P85 Block Copolymer, Bioconjugate Chem. 7, 209-216 (1996); та Batrakova et al., "Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into copolymer micelles: in vivo evaluation of anti-cancer activity"; British Journal of Cancer 74: 1545-1552 (1996). Вважають, що цей ефект досягається в результаті інгібування АВС-опосередкованих механізмів відтоку в таких клітинах. Дивись патент США № 6387406.

На жаль, було виявлено, що такі гідрофобні блок-сополімери (також відомі як поллоксамери; що продаються під торговою назвою Пліуроніки) агрегують у водних розчинах при фізіологічних температурах (див. патент США № 6387406, приклад 34). Таку агрегацію у фізіологічних умовах можна виключити шляхом змішування згаданих гідрофобних поллоксамерів з певними гідрофільними поллоксамирами, як описано у патенті США № 6387406.

В клінічних дослідженнях було виявлено, що застосування таких сумішей гідрофільних та гідрофобних сополімерів значно підвищує ефективність певних лікарських засобів. Так, в роботі Valle et al. "A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction"; Invest New Drugs; DOI 10.1007/s10637-010-9399-1, опублікованій 24 лютого 2010 року, описується Фаза II дослідження, в якій SP 1049C (композиція, що містить доксорубіцин, гідрофобний пліуронік L61 та гідрофільний пліуронік F127) виявляла швидкість відгуку 47 % в оцінюваній групі пацієнтів (43 % згідно з призначеним лікуванням). На відміну від цього, в роботі Ezdinli et al. "Chemotherapy of Advanced Esophageal Carcinoma"; Cancer 46:2149-2153; 1980, зазначено, що адріаміцин (лікарська форма вільного доксорубіцину) викликав швидкість відгуку тільки 5 % при оцінюванні як монотерапії у Фазі II дослідження на пацієнтах із запущеним раком стравоходу (див. перший повний абзац на стор. 2152, перша колонка).

На жаль, лікарська форма гідрофобних і гідрофільних блок-сополімерів, використаних в дослідженні Valle, виготовлена шляхом змішування пліуроніка L61 з пліуроніком F127 у водному розчині (разом з активним матеріалом) та ліофільного сушіння отриманої суміші для утворення воскоподібної таблетки, повільно розчиняється у водних розчинах. Див. опубліковану патентну заявку США № 2007/0196493. У зв'язку з цим така композиція потребує обережності при застосуванні в умовах звичайної лікарні, оскільки потрібно чекати певний час, щоб переконатися, що воскоподібна полімерна суміш повністю розчинилася в рідкому середовищі для застосування лікарського засобу (як правило, це фізіологічний розчин) перед введенням пацієнтам. В опублікованій патентній заявці США № 2007/0196493 зазначено, що така воскоподібна суміш швидше розчиниться у водному середовищі, якщо в цю полімерну суміш ввести цукор або подібний матеріал, краще лактозу, шляхом включення такого матеріалу у водний розчин, який висушують для отримання полімерної композиції.

Хоча в опублікованій патентній заявці США № 2007/0196493 описується суміш, яка швидко розчиняється у водному середовищі, воскоподібний стан такої композиції робить її непридатною для застосування у вигляді пігулок або інших аналогічних лікарських форм.

Тому існує потреба у фармацевтичних композиціях з рапаміцином, які можуть використати інгібування АВС-опосередкованого відтоку, яке виявляють гідрофобні поллоксамери (сополімери яких являють собою рідини при кімнатній температурі), причому ці фармацевтичні композиції не агрегують у фізіологічних умовах і придатні для виготовлення таблеток та інших сухих лікарських форм.

Відповідно, метою даного винаходу є створення композиції з рапаміцином, яка включає такі гідрофобні полуксамери і яка має вигляд сипкого порошку, що піддається пресуванню.

Ще однією метою даного винаходу є створення способу виготовлення згаданої композиції з рапаміцином.

5 Суть винаходу

В одному аспекті винахід відноситься до сухої, сипкої композиції, що піддається пресуванню, яка включає:

- а) гідрофобний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид;
- б) гідрофільний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид; і
- 10 в) рапаміцин.

В іншому аспекті винахід відноситься до способу виготовлення сухої, сипкої композиції з рапаміцином, яка піддається пресуванню, який включає наступні етапи:

а) змішування:

- i) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид;
- 15 ii) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид; та
- iii) рапаміцину в органічному розчиннику для утворення органічної композиції; та
- б) висушування отриманої органічної композиції.

Детальний опис винаходу

В одному аспекті винахід відноситься до сухої, сипкої композиції, що піддається пресуванню, яка включає:

- а) гідрофобний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид;
- б) гідрофільний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид; і
- 20 в) рапаміцин.

У кращому варіанті така композиція включає рапаміцин і суміш, вибрану з групи, що складається з наступних сумішей:

i. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2000 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище;

ii. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2750 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище;

iii. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 7700 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище;

iv. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 14600 та вміст гідрофобної частини приблизно 20 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище; та

v. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище.

У найкращому варіанті композиція включає:

i. (а) гідрофобний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільний блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид,

що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище; та

ii. рапаміцин.

Вираз "або вище", застосований щодо співвідношення блок-сополімерів, означає, що друга величина в даному співвідношенні може бути вище, ніж вона представлена. Таким чином, передбачається, що, наприклад, вираз "1:4 або вище" може включати 1:5, але не може включати 1:2.

Застосований тут термін "рапаміцин" передбачає включення фармацевтично прийнятних солей рапаміцину.

Крім того, використаний тут термін "приблизно" при застосуванні з величиною, наприклад молекулярною масою або вмістом у масових процентах, означає заявлену величину та діапазон величин, за якими середній фахівець міг би зрозуміти, як створити композицію, що має заявлені винаходом властивості.

Далі, застосований тут термін "вміст гідрофобної частини у масових процентах" означає вміст у масових процентах поліпропіленоксиду, що міститься у згаданому блок-сополімері. Отже, "гідрофобний" блок-сополімер буде мати більший вміст у масових процентах поліпропіленоксиду, ніж поліетиленоксиду; а "гідрофільний" блок-сополімер буде мати більший вміст у масових процентах поліетиленоксиду, ніж поліпропіленоксиду.

Блок-сополімери поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, застосовані в запропонованій винаходом композиції, комерційно доступні під торговою назвою плюронік, що їх випускає компанія "BASF Corporation". Зокрема, описи, зазначені вище, поширюються на такі плюроніки:

Плюронік L61 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 2000 та вміст гідрофобної частини 90 мас. %.

Плюронік L81 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 2750 та вміст гідрофобної частини 90 мас. %.

Плюронік L92 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 3650 та вміст гідрофобної частини 80 мас. %.

Плюронік F87 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 7700 та вміст гідрофобної частини 30 мас. %.

Плюронік F108 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 14600 та вміст гідрофобної частини 20 мас. %.

Плюронік F127 - блок-сополімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу 12600 та вміст гідрофобної частини 30 мас. %.

Таким чином, запропоновані винаходом сухі, сипкі допоміжні композиції, здатні пресуватися, можуть включати наступні суміші:

i. Плюроніка L61 з плюроніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище;

ii. Плюроніка L81 з плюроніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище;

iii. Плюроніка L92 з плюроніком F87 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище;

iv. Плюроніка L92 з плюроніком F108 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище; або

v. Плюроніка L92 з плюроніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище; з рапаміцином.

Композиція може мати широкий діапазон співвідношень гідрофільного полуксамера та гідрофобного полуксамера. В одному варіанті здійснення винаходу композиція має співвідношення гідрофільного полуксамера та гідрофобного полуксамера від 1:3 до 1:25, включаючи всі цілі значення між 1:3 та 1:25 (наприклад, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6 і так далі до 1:25). Відповідна допоміжна речовина буде включати принаймні приблизно 5 мас. % гідрофільного полуксамера (наприклад, F127) відносно всієї маси гідрофобної частини плюс гідрофільний полуксамер (масове співвідношення 1:19); і, як правило, буде включати принаймні приблизно 10 мас. % гідрофільного полуксамера (масове співвідношення 1:9).

Запропоновані композиції можуть включати широкий діапазон співвідношень загального полуксамера (гідрофобний полуксамер плюс гідрофільний полуксамер) та рапаміцину. Взагалі, такі співвідношення будуть, зазвичай, становити між приблизно 100:1 та приблизно 1:1; як правило, між приблизно 75:1 та приблизно 2:1; краще - між приблизно 60:1 та приблизно 20:1; а ще краще - між приблизно 50:1 та приблизно 40:1; все за масою.

Запропоновані композиції з рапаміцином являють собою сухі сипкі порошки, що подаються пресуванню, які мають коефіцієнти пресованості (індекси Карра) менш ніж 20, краще - менш ніж 10, а найкраще - менш ніж 5 або менше. Така сипкість є неочікуваною, беручи до уваги, що ідентичні суміші блок-сополімерів, виготовлені із застосуванням води, а не органічного

розчинника, демонструють набагато вищі індекси Карра. Відповідно, такі композиції несподівано виявляють потрібну здатність до пресування.

Крім того, несподіваним є те, що такі композиції є сипкими, враховуючи, що застосований гідрофобний полоксамер є рідким і застосовані гідрофільні полоксамери є воскоподібними твердими речовинами.

Запропоновані композиції з рапаміцином включають достатню кількість активного інгредієнта, що може забезпечити пацієнту терапевтичну дозу, причому цю кількість може легко визначити середній фахівець в цій галузі. Зрозуміло, що точна доза буде мінятися в залежності від віку, розміру, статі та стану суб'єкта, а також від тяжкості захворювання, яке лікують, та інших факторів, і від вибору лікаря.

Крім змішаних полоксамера як допоміжної речовини та рапаміцину запропоновані фармацевтичні композиції можуть додатково містити інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад цукри, поліспирти, розчинні полімери, солі та ліпіди. Відповідні цукри та поліспирти, які можна застосовувати, включають, без обмеження, лактозу, цукрозу, маніт і сорбіт. Характерними прикладами розчинних полімерів, які можна застосовувати, є поліоксиетилен, полоксамери, полівінілпіролідон і декстран. Придатні солі включають, без обмеження, хлорид натрію, хлорид магнію та хлорид кальцію. Ліпіди, які можна застосовувати, включають, без обмеження, складні ефіри жирних кислот, гліколіпіди та фосфоліпіди. Зазвичай, такі додаткові допоміжні речовини можна змішувати із сухою композицією полоксамер/рапаміцин.

Як правило, запропоновані композиції будуть додатково включати стабілізатор, який запобігає деструкції рапаміцину в лужному середовищі. Може бути застосований будь-який фармацевтично прийнятний модифікатор pH, який не дає композиції ставати лужною. Приклади таких стабілізаторів включають аскорбінову кислоту, молочну кислоту та лимонну кислоту, причому найбільша перевага віддається лимонній кислоті.

Запропоновані винаходом сухі, сипкі композиції з рапаміцином, що піддаються пресуванню, можуть бути виготовлені способом, який включає наступні етапи:

а) змішування i) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-оліпропіленоксид-поліетиленоксид; ii) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид; та iii) рапаміцину в органічному розчиннику для утворення органічної суміші; та

б) висушування отриманої органічної суміші.

У кращому варіанті такі композиції виготовляють:

(A) змішуванням рапаміцину з комбінацією блок-сополімерів поліетиленоксид-оліпропіленоксид-поліетиленоксид, вибраною з групи, що складається з:

i. (a) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2000 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище;

ii. (a) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2750 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище;

iii. (a) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 7700 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище;

iv. (a) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 14600 та вміст гідрофобної частини приблизно 20 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище; та

v. (а) гідрофобного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-сополімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище; та

(Б) висушуванням цієї органічної суміші.

У найкращому варіанті такі композиції виготовляють:

а) змішуванням рапаміцину з однією або більшою кількістю сумішей, вибраних з групи, що складається із наступних сумішей:

i. Пльоронік L61 з пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище;

ii. Пльоронік L81 з пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище;

iii. Пльоронік L92 з пльороніком F87 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище;

iv. Пльоронік L92 з пльороніком F108 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище;

та

v. Пльоронік L92 з пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище;

та з органічним розчинником для утворення органічної композиції; і

б) висушуванням отриманої органічної композиції.

Кращі органічні розчинники, які можна застосовувати, включають спирти, зокрема етанол, і галогенізовані вуглеводні, зокрема дихлорметан. Змішування, як правило, здійснюють при кімнатній температурі та тиску, хоча можна застосовувати вищі або нижчі температури та/або тиски.

В деяких варіантах може бути доцільним змішування незначної кількості води з органічним розчинником. Як правило, в таких випадках вода буде становити менше 25 мас. %, у кращому варіанті - менше 10 мас. % у суміші вода/органічний розчинник.

Можна використовувати будь-який традиційний спосіб сушіння. Кращими ж способами сушіння є сушіння у вакуумі та сушіння розпиленням. Для здійснення цих способів можуть бути використані будь-які звичайні методи.

В деяких варіантах рапаміцин можна включати в змішаний поллоксамер, який використаний як допоміжна речовина, шляхом додавання його в суміш поллоксамер/органічний розчинник перед тим, як цю суміш буде висушено. В інших варіантах композицію з рапаміцином можна виготовити шляхом змішування рапаміцину з попередньо виготовленою у вигляді сипкого порошку допоміжною речовиною.

Далі винахід ілюструється прикладами, хоча зрозуміло, що ці приклади включені лише для ілюстрації і не обмежують об'єму винаходу, якщо спеціально не зазначено протилежне. Всі наведені в описі, прикладах та формулі винаходу процентні вмісти, співвідношення та частини є величинами масовими та приблизними, якщо спеціально не зазначено протилежне.

Приклади

Приклад 1. Дія пльороніків як інгібіторів механізмів відтоку ABC.

Моношари, що злилися, клітин MCF-7 ADR, стійких до адриаміцину, промивали, трипсинизували розчином трипсин-ЕДТК і промивали ФСБ з рН 7,2. Клітини після промивання розподіляли у 5-мл полістиролові пробірки, по 5×10^5 клітин (500 мікролітрів) на пробірку. Пробірки центрифугували зі швидкістю 1200 об/хв, і ФСБ декантували. Клітини потім ресуспендували у ФСБ, що містив 500 нМ Родаміну 123 та різні концентрації пльороніків, перелічених в Таблиці 1, наведеній нижче; в кожну з тестованих серій були включені контрольні зразки без пльороніка та з 0,05 % L61. Всі зразки готували та тестували у трьох повтореннях, а представлені результати являють собою середні значення. Клітини інкубували при 37 °C з 5 % CO₂ упродовж 45 хвилин. Після інкубації зразки охолоджували до 4 °C, центрифугували зі швидкістю 1200 об/хв, промивали один раз 4 мл холодного ФСБ і ресуспендували в 500 мікролітрах холодного ФСБ. Суспензію клітин переносили в 96-лункові полістирольні планшети, по 300 мкл/лунку, та вимірювали флюоресценцію при λ_{ex} 485 нм та емісії λ_{em} 530 нм. Підвищену флюоресценцію зразків, інкубованих з пльороніками, порівняно з флюоресценцією зразків, що не містили пльороніків, розцінювали як підсилення накопичення Родаміну 123. Це підсилення відносять до впливу, викликаному 0,05 % розчином пльороніку L61.

Таблиця 1. Вплив плюроніків на накопичення Родаміну 123 в клітинах MCF-7 ADR.

Плю- ронік	Концентрація плюроніка (%)							Еквіва- лентна конц. *	Ефек- тив- ність**
Назва	0,0005	0,0015	0,005	0,015	0,05	0,15	0,5		
Відносне підсилення накопичення Родаміну 123									
L31	0,011	0,000	0,044	0,261	0,455	0,588	0,657	0,13%	4
L61	0,014	0,055	0,483	0,854	1,000	1,053		0,007%	70
L62	0,047	0,007	0,088	0,602	1,183			0,014%	35
L64		0,021	0,032	0,167	0,646	0,907		0,04%	11
L81	0,055	0,253	0,938	1,228	1,091			0,003%	162
P84		0,008	0,001	0,026	0,316	0,925		0,09%	6
P85		0,009	0,035	0,085	0,215	0,469	0,564	0,5%	1
L92	0,012	0,092	0,669	1,251				0,004%	115
L101		0,028	0,206	0,999	1,095			0,01%	53
P103		0,039	0,137	0,292	1,367			0,024%	21
P104		0,000	0,059	0,106	0,171	0,290	0,690	0,4%	1
L121		0,039	0,079	0,260	0,849	0,947		0,03%	15
P123		0,000	0,010	0,053	0,634	1,115	1,141	0,05%	11

* Еквівалентна концентрація – концентрація полімеру з ефективністю, еквівалентною 0,5 % плюроніка P85, визначена з інтерполяції експериментальних даних.

** Ефективність підсилення накопичення Родаміну 123, відносно 0,5 % плюроніка P85.

Вищенаведені результати демонструють, що ряд полімерів зі структурою ПОЕ-ПОП-ПОЕ (поліоксietiлен-поліоксипропілен-поліоксietiлен) викликають підсилення накопичення Родаміну 123 в клітинах MCF-7 ADR, що розцінюють як інгібування механізмів відтоку ABC в цих клітинах. Особливо ефективними плюроніками є L81, L92 та L61.

Приклад 2. Клейкість сумішей плюроніків.

Суміші з перелічених нижче плюроніків виготовляли, використовуючи або метанол, або дихлорметан як розчинник за наступною процедурою. Точно зважені кількості плюроніків, як показано в таблиці 2, поміщали в градуйовані пластикові флакони. В кожний флакон додавали 5 мл або безводного етанолу, або дихлорметану, і ці матеріали змішували до однорідності. Отримані суміші потім поміщали в систему SpeedVac, і розчинник видаляли при зниженому тиску під час центрифугування зразків для запобігання проливанню. Матеріали, що залишилися, подрібнювали скляним стрижнем для перетворення твердих речовин на порошок. Матеріал з кожного флакона потім переливали в іншу зважену ємність шляхом натискання на перевернутий флакон, і перелиту кількість визначали за вагою. Матеріал вважали неклеїм, якщо переливалося принаймні 95 % маси. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

№	Гідрофобна		Гідрофільна		Співвідношення	Етанол	Дихлорметан
		[г]		[г]	(масове)	Клейка	Неклейка
1	L61	0,11	F127	0,89	1:8	Ні	Ні
2	L61	0,20	F127	0,80	1:4	Ні	Ні
A1	L61	0,25	F127	0,75	1:3	Так	Так
A2	L61	0,33	F127	0,67	1:2	Так	Так
3	L81	0,11	F127	0,89	1:8	Ні	Ні
4	L81	0,20	F127	0,80	1:4	Ні	Ні
B1	L81	0,25	F127	0,75	1:3	Так	Так
B2	L81	0,33	F127	0,67	1:2	Так	Так
5	L92	0,10	F87	0,90	1:9	Ні	Ні
6	L92	0,11	F87	0,89	1:8	Ні	Ні
7	L92	0,20	F87	0,80	1:4	Ні	Ні
C1	L92	0,25	F87	0,75	1:3	Так	Так
C2	L92	0,33	F87	0,67	1:2	Так	Так
8	L92	0,10	F108	0,90	1:9	Ні	Ні
9	L92	0,11	F108	0,89	1:8	Ні	Ні
10	L92	0,20	F108	0,80	1:4	Ні	Ні
D1	L92	0,25	F108	0,75	1:3	Ні	Так
D2	L92	0,33	F108	0,67	1:2	Так	Так
11	L92	0,10	F127	0,90	1:9	Ні	Ні
12	L92	0,11	F127	0,89	1:8	Ні	Ні
13	L92	0,20	F127	0,80	1:4	Ні	Ні
14	L92	0,25	F127	0,75	1:3	Ні	Ні
E1	L92	0,33	F127	0,67	1:2	Так	Так

5 Наведені вище результати демонструють, що запропоновані винаходом композиції є сипкими, неклеєкими порошками.

Приклад 3. Здатність до пресування сумішей плуроніків (на що вказує індекс Карра).

10 Виміряли насипну щільність (ρ_v) та насипну щільність після утруски (ρ_t) кожної з виготовлених неклеєких композицій, та обчислювали індекс Карра С за формулою $C=100 \cdot (1 - \rho_v/\rho_t)$. Для порівняння виготовили ідентичні композиції із застосуванням води як розчинника, після цього цей водний розчин висушили ліофільним сушінням. Індеси Карра цих композицій обчислювали аналогічним чином. Результати цих вимірювань наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

№	Гідрофобна		Гідрофільна		Співвідношення	Індекс Карра		
		[г]		[г]	(масове)	Етанол	Дихлорметан	Вода
1	L61	0,11	F127	0,89	1:8	5,26	10,00	22,3
2	L61	0,20	F127	0,80	1:4	16,67	9,09	28,0
3	L81	0,11	F127	0,89	1:8	0,00	5,00	16,8
4	L81	0,20	F127	0,80	1:4	0,00	8,00	22,0
5	L92	0,10	F87	0,90	1:9	5,00	0,00	20,0
6	L92	0,11	F87	0,89	1:8	5,00	0,00	31,4
7	L92	0,20	F87	0,80	1:4	9,09	8,70	28,6
8	L92	0,10	F108	0,90	1:9	8,70	5,00	13,0
9	L92	0,11	F108	0,89	1:8	8,70	10,00	13,6
10	L92	0,20	F108	0,80	1:4	8,33	5,00	23,2
11	L92	0,10	F127	0,90	1:9	5,26	5,00	10,0
12	L92	0,11	F127	0,89	1:8	5,00	5,00	16,0
13	L92	0,20	F127	0,80	1:4	5,26	5,00	24,6
14	L92	0,25	F127	0,75	1:3	0,00	13,04	28,9

Наведені вище результати показують, що порошки, виготовлені запропонованим способом, виявляють несподівано низькі індекси Карра, і, отже, є більш здатними до пресування.

Приклад 4. Виготовлення композиції з рапаміцином.

1 грам рапаміцину розчиняли в 25 мл етанолу. Потім цей розчин змішували з 5 грамами L92, розчиненого в 200 мл суміші 20 % розчину F127, етанолу та води (97/3V/V). Цей розчин інкубували при 20-25 °C протягом 30 хвилин при постійному перемішуванні. Етанол видаляли за допомогою системи SpeedVac, і композицію потім висушували у високому вакуумі.

Склад композиції:

40,0 г F127

5,0 г L92

1,0 г рапаміцин.

Приклад 5. Виготовлення композиції з рапаміцином, F127, L92 та лимонною кислотою.

1 грам рапаміцину розчиняли в 25 мл етанолу. Потім цей розчин змішували з 5 грамами L92 та 2 грамами лимонної кислоти, розчиненої в 200 мл суміші 20 % розчину F127, етанолу та води (97/3V/V). Цей розчин інкубували при 20-25 °C протягом 30 хвилин при постійному перемішуванні. Етанол видаляли за допомогою системи SpeedVac, і композицію потім висушували у високому вакуумі.

Склад композиції:

40,0 г F127

5,0 г L92

1,0 г рапаміцин

2,0 г лимонна кислота.

Приклад 6. Виготовлення композиції з рапаміцином, F127, L92 та лимонною кислотою.

1 грам рапаміцину розчиняли в 25 мл етанолу. Потім цей розчин змішували з 5 грамами L92 та 2 грамами лимонної кислоти, розчиненої в 200 мл суміші 20 % розчину F127, етанолу та води (97/3V/V). Цей розчин інкубували при 20-25 °C протягом 30 хвилин при постійному перемішуванні. Етанол видаляли за допомогою системи SpeedVac, і композицію потім висушували у високому вакуумі. Цей розчин розчиняли в дистильованій воді та висушили ліофільним сушінням.

Склад композиції:

40,0 г F127

5,0 г L92

1,0 г рапаміцин

2,0 г лимонна кислота.

Приклад 7. Розчинність і стабільність композиції.

23 мг твердих композицій, виготовлених відповідно до прикладів 4-6, перерозчиняли додаванням 1 мл води. Розчинність всіх зразків тестували шляхом розмішування їх у вихровій мішалці. Після розчинення зразки досліджували візуально. Результати наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклади	Візуальне оцінювання відновленого розчину (години)			
	0	2	3	8
4	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Каламутний
5	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
6	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий

Результати показують, що здатні до пресування композиції з рапаміцином, запропоновані даним винаходом, розчиняються швидко. Це також демонструє стабілізуючий вплив лимонної кислоти. Приклад 8. Біодоступність композицій з рапаміцином.

Застосовуючи спосіб та інгредієнти, описані у прикладі 5, виготовили певну кількість "полімеризованого рапаміцину". Для порівняння також виготовили композицію з "вільним рапаміцином", що містила рапаміцин у чистому вигляді.

Композицію з полімеризованим рапаміцином вводили в одній дозі (перорально або внутрішньовенно) двом групам самиць аутбредних мишей ICR. Вільний рапаміцин вводили перорально тільки третій групі.

Періодично, в моменти часу, вказані в таблиці 5, у трьох мишей з кожної групи брали зразки крові. Всю кров збирали у пробірки ЕДТК-кров, перевертали кілька разів та зберігали при 0 °C на льоду в темній ємності під час експерименту. В кінці експерименту всі зразки поміщали на зберігання при температурі -70 °C. Оскільки рапаміцин є чутливим до світла, виготовлений лікарський засіб і зразки крові весь час захищали від світла упродовж експерименту.

Фармакокінетичний аналіз проводили, використовуючи дані від окремих мишей, причому середнє значення та стандартну похибку середнього (SEM) обчислювали для кожної групи, використовуючи комп'ютерну програму PK Solutions software (Version 2.0). Результати такого аналізу в узагальненому вигляді представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Концентрація рапаміцину у всій крові в різні моменти часу.

	Полімеризований рапаміцин в/с, 0,4 мг/кг	Полімеризований рапаміцин перорально, 4 мг/кг	Вільний рапаміцин перорально, 4 мг/кг
Час (години)	Конц. (нг/мл)	Конц. (нг/мл)	Конц. (нг/мл)
0,04	958	Не виміряно	Не виміряно
0,25	532	656	НВ*
0,5	476	500	НВ
1	316	400	НВ
2	247	480	НВ
4	217	200	НВ
8	76	173	НВ
16	50	11	НВ
24	21	16	НВ

* НВ – не виявлено

Наведені вище дані свідчать, що композиція з полімеризованим рапаміцином значно підвищує і стабільність, і біодоступність рапаміцину, що дає підставу для перорального застосування цього лікарського засобу.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Суха, сипка композиція, що піддається пресуванню, яка містить:

- а) гідрофобний блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид,
- б) гідрофільний блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, і

10 в) рапаміцин,

при цьому зазначена композиція містить рапаміцин і суміш, вибрану з групи, що складається з:

- i) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2750 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище,

15

- ii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 7700 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище,

20

- iii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 14600 та вміст гідрофобної частини приблизно 20 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище, та

25

- iv) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище.

30

35

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить:

- i) (а) блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) блок-співполімер поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище, та
- ii) рапаміцин.

40

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить рапаміцин і суміш, вибрану з групи, що складається з наступних сумішей:

- i) Пльоронік L81 з Пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище,
- ii) Пльоронік L92 з Пльороніком F87 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище,
- iii) Пльоронік L92 з Пльороніком F108 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище, та
- iv) Пльоронік L92 з Пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище.

45

4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що містить Пльоронік L92 з Пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище.

50

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить принаймні приблизно 5 мас. % гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид відносно загальної маси гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид плюс гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид.

55

6. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що містить принаймні приблизно 10 мас. % гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид відносно загальної маси гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид плюс гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид.

60

7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має індекс Карра менше 20.
 8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що має індекс Карра менше 10.
 9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що має індекс Карра менше 5.
 10. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково включає стабілізатор.
 5 11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що стабілізатором є лимонна кислота.
 12. Спосіб виготовлення сухої, сипкої композиції з рапаміцином, яка піддається пресуванню, який включає наступні етапи:
 а) змішування і) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, ii) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, та iii) рапаміцину в органічному розчиннику з утворенням органічної суміші, та
 10 б) висушування отриманої органічної суміші, при цьому блок-співполімери поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид вибирають з групи, що складається з:
 і) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 2750 та вміст гідрофобної частини приблизно 90 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище,
 15 ii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 7700 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище,
 20 iii) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 14600 та вміст гідрофобної частини приблизно 20 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:3 або вище, та
 25 iv) (а) гідрофобного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 3650 та вміст гідрофобної частини приблизно 80 мас. %, і (б) гідрофільного блок-співполімеру поліетиленоксид-поліпропіленоксид-поліетиленоксид, що має середню молекулярну масу приблизно 12600 та вміст гідрофобної частини приблизно 30 мас. %, причому масове співвідношення а:б становить приблизно 1:4 або вище.
 13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що етап (а) включає змішування суміші, вибраної з групи, яка складається з наступних сумішей:
 40 і) Пльоронік L81 з Пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище,
 ii) Пльоронік L92 з Пльороніком F87 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище,
 iii) Пльоронік L92 з Пльороніком F108 при масовому співвідношенні приблизно 1:3 або вище, та
 iv) Пльоронік L92 з Пльороніком F127 при масовому співвідношенні приблизно 1:4 або вище.
 14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник вибирають з групи, що складається зі спиртів і галогенізованих вуглеводнів.
 45 15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що органічним розчинником є етанол.
 16. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що органічним розчинником є дихлорметан.
 17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що до органічного розчинника додають незначну кількість води.
 50 18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вода становить менше 25 мас. % суміші органічний розчинник/вода.

 Комп'ютерна верстка О. Гергіль

 Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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