



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 9/19 (2006.01) **A61J 3/07** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010110658/15, 22.08.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.08.2007 GB 0716591.3
24.08.2007 US 60/957,764

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2011 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 27.07.2013 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004050058 A2, 17.06.2004. WO 2004012714 A1, 12.02.2004. IKEZOE T. «HIV-1 protease inhibitor, ritonavir: A potent inhibitor of CYP3A4, enhanced the anticancer effects of docetaxel in androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in vivo» // Cancer Research, 2004, p.7426-74316164 [онлайн]. [Найдено в Интернет 03.05.2012] (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 24.03.2010

(86) Заявка РСТ:
GB 2008/002854 (22.08.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/027644 (05.03.2009)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3 эт.,
"Гоулингз Интернэшнл Инк."

(72) Автор(ы):

БЕЙНЕН Якоб Хендрик (NL),
СХЕЛЛЕНС Йоханнес Хенрикус
Маттиас (NL),
МУС Йоханнес (NL),
НЁЙЕН Бастиан (NL)

(73) Патентообладатель(и):

СТИХТИНГ ХЕТ НЕДЕРЛАНДС КАНКЕР
ИНСТИТУТ (NL),
СЛОТЕРВАРТ ПАРТИСИПАТИС БВ (NL)

R U 2 4 8 8 3 8 4 C 2
C 3 8 8 2 4 8 4 C 2

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к твердой фармацевтической композиции для перорального введения на основе таксана. Твердая фармацевтическая композиция для перорального введения содержит аморфный таксан, гидрофильный носитель и поверхностно-активное вещество (додецилсульфат

натрия (SDS)) при определенном весовом соотношении таксана к носителю, при этом таксан, носитель и поверхностно-активное вещество находятся в твердой дисперсии. Применение композиции для приготовления лекарства для лечения неопластического заболевания. Способ получения твердой фармацевтической композиции. Вышеописанная фармацевтическая композиция характеризуется

R U

2 4 8 8 3 8 4 C 2

более высокой растворимостью и повышенной
скоростью растворения таксана. 3 н. и 13 з.п. ф-

лы, 23 ил., 18 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

<URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492266>>. BARDELMEIJER H.A. «Low systemic exposure of oral docetaxel in mice resulting from extensive first-pass metabolism is boosted by rotavirus» // Cancer Research, 2002, p.6158-6164 [онлайн]. [Найдено в Интернет 03.05.2012] <URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414642>>.

R U 2 4 8 8 3 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 488 384 (13) C2

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010110658/15, 22.08.2008

(24) Effective date for property rights:
22.08.2008

Priority:

(30) Convention priority:
24.08.2007 GB 0716591.3
24.08.2007 US 60/957,764

(43) Application published: 27.09.2011 Bull. 27

(45) Date of publication: 27.07.2013 Bull. 21

(85) Commencement of national phase: 24.03.2010

(86) PCT application:
GB 2008/002854 (22.08.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/027644 (05.03.2009)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, 3 eht.,
"Goulingz Internehshnl Ink."

(72) Inventor(s):

BEJNEN Jakob Khendrik (NL),
SKhELLENS Jokhannes Khenrikus Mattias (NL),
MUS Jokhannes (NL),
NEJEN Bastian (NL)

(73) Proprietor(s):

STIKhTING KhET NEDERLANDS KANKER
INSTITUT (NL),
SLOTERVART PARTISIPATIS BV (NL)

R
U
2
4
8
8
3
8
4

C
2

(54) COMPOSITIONS FOR TREATING NEOPLASTIC DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to a solid pharmaceutical composition for oral administration on the basis of taxane. The solid pharmaceutical composition for oral administration contains amorphous taxane, a hydrophilic carrier and a surfactant (sodium dodecylsulphate (SDS)), with specific weight

proportions of taxane and the carrier with taxane, the carrier and the surfactant found in a solid dispersion. The use of the composition for preparing a drug for treating a neoplastic disease. A method for preparing the pharmaceutical composition.

EFFECT: pharmaceutical composition is characterised by higher solubility and higher dissolution rate of taxane.

16 cl, 21 dwg, 18 tbl, 5 ex

R
U
2
4
8
3
8
8
3
8
4

C
2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям. В особенности, хотя не исключительно, оно относится к композициям и способам для 5 лечения неопластических заболеваний.

Введение лекарств перорально обеспечивает ряд преимуществ. Доступность орального противоракового лекарства важна, когда лечение должно быть постоянным, 10 чтобы обеспечить оптимальную эффективность, например, пролекарств 5-флуорурицила (5-FU) (например, капецитабина), и лекарств, которые влияют на пути сигнальной трансдукции или на процесс ангиогенеза (1). Кроме того, оральные 15 лекарства можно вводить амбулаторно или в домашних условиях, что увеличивает удобство и качество жизни пациента и, возможно, приводит к снижению стоимости расходов за счёт уменьшения времени пребывания в больницах (2). Следовательно, 20 предпочтительно пытаться вводить противораковые лекарства перорально.

В общем пероральное введение лекарств является удобным и практичным. Однако, к сожалению, большинство противораковых лекарств имеют низкую и 25 вариабельную биодоступность (1). Типичными примерами являются широко распространённые таксаны, доцетаксел и паклитаксел, биодоступность которых составляет менее 10% (3, 4). Некоторые другие противораковые лекарства с большей 30 биодоступностью демонстрируют большую вариабельность. Такие примеры включают ингибиторы топоизомеразы, алкалоиды винка, а также митоксантрон (1, 5, 6). Из за 35 "узкого терапевтического окна" вариабельная биодоступность может привести к неожиданной токсичности или пониженной эффективности, когда не достигается терапевтический уровень концентрации в плазме. Hellrieger et al. показали, что уровень 40 концентрации в плазме после перорального введения обычно является более вариабельным по сравнению с внутривенным введением (7). Адекватная оральная биодоступность является важной, когда период действия лекарства является основной 45 детерминантой противораковой терапии (8). Адекватная оральная биодоступность важна также для предотвращения высоких локальных концентраций лекарств в желудочно-кишечном тракте, которые могут привести к локальной токсичности.

Chen et al. проводили опыты с целью увеличения растворимости 50 противоракового лекарства доцетаксела для увеличения его биодоступности. Chen et al. пытались использовать твёрдые дисперсии доцетаксела с различными носителями, а именно, глицерилмоностеаратом, PVP-K30 или полоксамером 188. Chen et al.

обнаружили, что полоксамер 188 повышал растворимость доцетаксела до примерно 3,3 мкг/мл через 20 мин (при проведении стандартного опыта по определению растворимости) и максимально до примерно 5,5 мкг/мл через примерно 120 мин при применении отношения доцетаксела к полоксамеру равного 5,95. PVP-K30 повышал растворимость только до примерно 0,8 мкг/мл через 20 мин и максимально до примерно 4,2 мкг/мл через примерно 300 мин. Глицерилмоностеарат вообще едва повышал растворимость доцетаксела. Таким образом, растворимость и скорость растворения доцетаксела не повышалась до особенно высокого уровня.

Существует ряд важных механизмов, которые могут объяснить вариабельную и/или низкую биодоступность противораковых лекарств, например, высокое сродство для транспортёров лекарств в желудочно-кишечном тракте, что ограничивает абсорбцию, и высокая экстракция лекарства за счёт экстенсивного метаболизма в кишечнике и / или печени (эффект первого прохода) (1,4,9). Другие важные факторы включают структурную нестабильность и ограниченную растворимость лекарства в желудочно - кишечных жидкостях, взаимодействия лекарств между собой и взаимодействия лекарств с пищей, нарушение подвижности, нарушение проходимости, наличие тошноты и рвоты или локальной токсичности в желудочно-кишечном тракте.

Что касается транспортёров лекарств и метаболических ферментов, которые влияют на биодоступность оральных лекарств, то предполагают, что основными транспортёрами лекарств и метаболическими ферментами, ответственными за низкую/вариабельную биодоступность противораковых лекарств являются изоферменты Р-гликопротеин (P-gp) и цитохром Р450 (CYP).

Р-гликопротеин (P-gp) представляет собой мембранный транспортёр многих лекарств, который действует на энергозависимый транспорт или клеточный насос для уменьшения внутриклеточного накопления лекарств путём вывода ксенобиотиков из клетки. P-gp был идентифицирован в нормальных тканях с экскреторной функцией, таких как желчная каналикулярная мембрана гепатоцитов, люминальная мембрана эндотелиальных клеток в барьере между кровью и тканями мозга, апикальная мембрана синцитиальных трофобластов плаценты, эпителиальная апикальная мембрана кишечника и почечные проксимальные каналы. P-gp может обладать важной барьерной функцией, защищая ткани от ксенотоксинов (9, 12).

50

Полагают, что P-gr предотвращает некоторые фармацевтические соединения от пересечения клеток слизистой оболочки тонкой кишки и, следовательно, от абсорбции в большом круге кровообращения. В клинических условиях было показано, что широкий круг лекарств с вариабельными физико-химическими характеристиками и формакологической активностью, такие как верапамил, хинидин, циклоспорин А (CsA) и новые активные блокаторы GF 120918 (элакридар), LY 335979 (зосуквидар) и R 10 101933 модулируют P-gr (13–18). Механизмы, которые определяют влияние 15 фармакокинетики противораковых лекарств после внутривенного введения конкурируют с CYP-опосредованым кишечным или печёночным метаболизмом, ингибирированием цитохрома Р450, P-gr – опосредованной билиарной экскрецией, 20 кишечным транспортом и ингибирированием почечной элиминации (19,20). Были осуществлены только несколько рандомизированных исследований, объединяющих 25 противораковый агент с модулятором или без него. Эти исследования показали, что снижение дозы противоракового лекарства, когда его объединяли с модулятором, было необходимо для предотвращения сильной токсичности, связанной с лекарством. Кроме того, эти исследования не обнаружили никакого увеличения выживаемости для комбинации противоракового лекарства с модулятором (21–23).

Для многих противораковых лекарств цитохром Р 450 (CYP) представляет собой основную ферментную систему окислительного лекарственного метаболизма. Изоферменты CYP сильно экспрессируются в печени и кишечнике. Но точный вклад каждого изофермента в метаболизм лекарств неизвестен. Признано, что кишечная экстракция этой ферментной системы играет важную роль в ограничении оральной 35 биодоступности лекарств (31). У людей имеются четыре идентифицированных функциональных фермента CYP 3A, которые являются преобладающими ферментами, метаболизирующими лекарства, и объясняют наличие примерно 30 % экспрессии CYP в 40 клетках печени и более 70 % экспрессии CYP в клетках кишечника (24,30, 32, 33).

Некоторые модуляторы P-gr также оказались субстратами для CYP 3A, изофермента системы CYP. Перекрывание селективности субстратов для P-gr и CYP 3A в соединении с их локализацией в тканях предполагает, что эти два белка кооперируются и представляют собой барьер для токсичных ксенобиотиков (24 – 26). Cummings et al. подтвердили это и показали, что P-gr может влиять на метаболизм лекарств в кишечнике (особенно изофермент CYP 3A4) путём контролирования доступа 45 лекарства к внутриклеточной метаболизирующей ферментной системе (27).

Следовательно, оказалось, что CYP 3A и P-gr могут играть роль в ограниченной и / или вариабельной оральной доступности лекарств с близкородственными субстратами в кишечнике.

5

Таксаны, паклитаксел и доцетаксел, обладают доказанной противораковой активностью в нескольких видах опухолей (например, при раке груди, яичника, головы и шеи и в случае не - мелкоклеточного рака лёгких (NSCLC)). В настоящее время лекарства вводят внутривенно в разных дозах и по разным схемам (34). Считается, что это обусловлено действием P-gr и CYP 3A. Опыты, предусматривающие попытку увеличить биодоступность лекарств, вводимых перорально, проводили на мышах и людях с несколькими противораковыми лекарствами (например, с таксанами).

10

15

20

25

30

35

40

Когда паклитаксел вводится перорально, его биодоступность очень низка (< 10 %). Это вызвано высоким сродством паклитаксела к P-gr, которая наблюдается в желудочно- кишечном тракте (4, 10, 35, 36). Кроме того, пресистемная элиминация в стенке кишечника и печени изоферментами CYP 3A4 и 2C8 также может играть роль в низкой оральной биодоступности паклитаксела (37, 39). Последние исследования на мышах дикого типа и мышах, нокаутированных по mdrla P-gr, показали однозначно, что P-gr ограничивает абсорбцию паклитаксела. Изучение " proof-of- concept" (проверка гипотезы) на нокаутированных мышах по сравнению с мышами дикого типа позволило исследователям показать, что площадь под кривой «концентрация –время» (AUC) увеличивается в шесть раз и в два раза после орального и внутривенного введения , соответственно (4). Фракция неизменившегося паклитаксела, выделенная из каловых масс мышей дикого типа после орального введения, составляла 87 % от дозы по сравнению с 3 % у мышей нокаутированных по mdrla P-gr. Несмотря на полную абсорбцию из желудочно-кишечного тракта, биодоступность не увеличивается до 100 % из – за экстракции при первом проходе в кишечнике / печени (4, 40).

45

50

Основываясь на этом наблюдении, проводили несколько новых исследований с ингибиторами P-gr в комбинации с паклитакселом для того, чтобы увеличить биодоступность. Опыты на мышах показали, что совместное введение SDZ PSC 833, аналога циклоспорина и активного ингибитора P-gr, с паклитакселом приводит к 10– кратному повышению системного воздействия (41). Похожее исследование проводили с CsA и паклитакселом, оно показало, что достигается сравнимый результат (42).

Оральная биодоступность у мышей дикого типа увеличивалась с 9 % до 67 %, когда вводили и CsA. Было также отмечено, что уровень паклитаксела в плазме у мышей дикого типа, которым вводили совместно и CsA, был даже выше, чем результаты, полученные для нокаутированных мышей, которые получали орально паклитаксел без CsA. Это можно объяснить повышенным поглощением за счёт ингибиции Р-gr в желудочно-кишечном тракте и уменьшенной элиминацией за счёт ингибиции CYP 3A (42–45). Однако блокада других, ещё неидентифицированных транспортёров лекарств или путей элиминации лекарств не может управляться.

Применение CsA для длительного орального дозирования связано с иммуносупрессивными эффектами, которые являются вредными для здоровья субъекта. Поэтому был изучен альтернативный неиммуносупрессивный блокатор Р-gr, GF 120918, с целью увеличения оральной биодоступности паклитаксела. GF 120918 в основном был изучен для изменения опосредованной Р-gr стойкости ко многим лекарствам в опухолях (16). В недавно опубликованной работе Bardelmeijer et al. показали, что GF 120918 значительно повышает растворимость паклитаксела (46). Оральная биодоступность паклитаксела у мышей дикого типа увеличивалась с 8,5 % до 40 %, а фармакокинетика паклитаксела у мышей дикого типа, получавших GF 120918, была похожа на фармакокинетику паклитаксела у мышей, нокаутированных по mdr1a P-gr. Таким образом, GF 120918 эффективно блокирует Р-gr в кишечнике и очень вероятно, что он не участвует в других путях, вовлечённых в процессы поглощения или элиминации паклитаксела. Следует отметить, что недавно было показано, что Р-gr является также эффективным ингибитором ABC - транспортёра лекарств BCRP (ABCG2) (28, 29).

Доцетаксел также является субстратом для Р-gr, что впервые было показано в 1994 г. Wils et al (47, 48). С учётом обнадёживающих результатов, полученных для паклитаксела в комбинации с ингибиторами Р-gr, были проведены опыты на мышах с применением доцетаксела. Эти опыты подтвердили, что Р-gr также играет важную роль в проявлении низкой биодоступности доцетаксела. Площадь под кривой концентрация – время (AUC) для орального доцетаксела увеличивалась в девять раз при совместном введении с CsA (49). Кроме того, совместное введение ритонавира, ингибитора CYP3A4 с небольшими ингибирующими Р-gr свойствами, изучали на мышах. CYP3A4 является ферментом, ответственным за метаболическое расщепление доцетаксела у людей (50). Изобретатели провели доклинические испытания на мышах, когда ритонавир вводили

совместно с доцетакселом, и показали наличие увеличения относительной биодоступности с 4 % до 183 %. Экстенсивный метаболизм первого прохода может также сильно влиять на биодоступность орального доцетаксела у мышей (49).
 5 Ферменты цитохрома Р450 в кишечнике мышей (называемые Сур) отличаются от ферментов у людей и имеют другие величины специфичности субстратов. Кроме того, регулирование экспрессии CYPs у мышей и людей значительно отличается из-за
 10 разницы в активности, экспрессии и регулировании факторов транскрипции, например, PXR, для человеческого CYP3A (88–92). Следовательно, нельзя основываться на этих опытах на мышах для предсказания результатов у людей, так как физиология, 15 ферменты и т. д. у мышей полностью отличаются от человеческих факторов. Соответственно, данные, полученные для мышей, нельзя экстраполировать на людей. Кроме того, это исследование на мышах проводили с чрезвычайно высокой дозой доцетаксела (10 – 30 мг/ кг), которая была бы летальной для людей, а также с высокой 20 дозой ритонавира (12,5 мг/ кг). Для человека весом 72 кг доза доцетаксела составила бы 720 – 2160 мг. Однако пациенты обычно получают в клинических условиях дозы доцетаксела между 100 и 200 мг (внутривенно). Ясно, что из-за высоких доз 25 лекарств, которые вводились, этот подход является невозможным для людей. Кроме того, данные для мышей не дают никаких доказательств безопасности орального метода введения этой комбинации людям.

30 Основываясь на обширных доклинических результатах для мышей, начали проведение нескольких проверок гипотезы (proof-of-concept). Пациенты с твёрдыми опухолями получали один курс одного орального паклитаксела с дозой 60 мг/ м² или
 35 оральный паклитаксел с дозой 60 мг/ м² в комбинации с 15 мг/кг CsA. Совместное введение орального CsA привело к увеличению системного воздействия орального паклитаксела, и относительная биодоступность орального паклитаксела в этих опытах выросла с 4 % без CsA до 47 % с CsA (3). Это увеличение системного воздействия 40 наиболее вероятно было вызвано ингибированием Р-gr в желудочно-кишечном тракте, но ингибирование метаболизма паклитаксела может также влиять на этот эффект, как это было установлено в ходе доклинических испытаний (41, 42). Для 45 того, чтобы и дальше увеличить системное действие паклитаксела, изучали увеличение дозы орального паклитаксела в комбинации с CsA, что показало, что максимально переносимая доза составляла 300 мг/м² и увеличение AUC при введении более высоких 50 доз не было пропорциональным величине дозы (52). При таком самом высоком уровне

доз проводили изучение массового баланса для измерения экскреции кала. При максимальной дозе равной $300 \text{ мг} / \text{м}^2$ полная каловая экскреция составляла 76 %, при этом 61 % от этой величины составляло родительское лекарство, что может быть объяснено неполной абсорбцией введённого перорально паклитаксела из желудочно-кишечного тракта (53). Предположили, что большое количество сорасторителя Cremophor EL в вводимых внутривенно составах на основе паклитаксела, использованных для орального введения, препятствовало полной абсорбции орально введённого паклитаксела. Кроме того, Cremophor EL, который отвечает за нелинейную фармакокинетику вводимого внутривенно паклитаксела и за сильные гиперчувствительные реакции, не абсорбировался после орального введения паклитаксела, так как в плазме не удалось определить наличие Cremophor EL (54, 56). Это может быть дополнительным преимуществом орального введения паклитаксела (51, 52). Затем для увеличения системного воздействия орального паклитаксела выше порогового уровня $0,1 \text{ мкм}$, изучали схему приёма пациентами орального паклитаксела два раза в день (b.i.d.) в комбинации с CsA. При величине дозы $2 \times 90 \text{ мг}/\text{м}^2$ удалось достичь длительного системного воздействия паклитаксела выше уровня $0,1 \text{ мкМ}$ с хорошим профилем безопасности (57). В этих опытах пациенты орально усваивали внутривенный состав на основе паклитаксела (также содержащий Cremophor EL и этанол) (57). Кроме того, опыты по определению дозы орального паклитаксела в комбинации с CsA показали, что ингибиование Р-grp при действии CsA было максимальным при единичной дозе равной $10 \text{ мг}/\text{кг}$ (58).

На другой фазе I исследования пациенты получали 1000 мг GF 120918 за один час до введения орального паклитаксела (59). Увеличение системного воздействия паклитаксела было таким же, как в случае применения комбинации с CsA. Основываясь на результатах этой фазы I исследования, проводили стадию испытаний II для определения, является ли повторное оральное введение паклитаксела переносимым и дающим результат. Оральный паклитаксел вводили b.i.d. один раз в неделю для опухолей нескольких типов : на первой и второй линии лечения NSCLC (60), на первой линии лечения развивающегося рака желудка (99) и на второй линии лечения развивающегося рака груди (100). Все пациенты получали еженедельно оральный паклитаксел b.i.d. с дозой $90 \text{ мг}/\text{м}^2$. CsA с дозой $10 \text{ мг}/\text{кг}$ давали за 30 мин до введения каждой дозы паклитаксела. У пациентов с NSCLC общая скорость ответа на лекарство (ORR) составляла 26 % у 23 пациентов (60). Это сравнимо с результатами

более ранних исследований, как то : медианное время до прогрессии равное 3,5 мес и медианная общая выживаемость, составлявшая 6 мес. Эти опыты, в которых применяли несколько единичных агентов, таких как винорелбин, гемцитабин и таксаны, показали, что скорости ответа пациентов составляли от 8 % до 40 % и медианная общая выживаемость равнялась от 6 до 11 мес (61 – 66).

В случае развитого рака желудка химиотерапия применялась с целью временного облегчения. Комбинированная химиотерапия с применением таких агентов, как 5-FU/доксорубицин в комбинации с митомицином или метотрексатом или эпирюбицин/цисплатина/5-FU, часто используется и она показала, что скорости ответа равны от 20 % до 50 % (67–70). Паклитаксел показал также наличие противоопухолевой активности у пациентов с развитым раком желудка (ORR : 5 % - 23 %) на первой и второй линиях лечения (71- 73). ORR в этом опыте составляла 32 % у 24 пациентов. Профиль токсичности при этой схеме приёма b.i.d еженедельно хорошо регулируется (99). Самая преобладающая токсичность у группы пациентов с NSCLC проявлялась в нейтропении 3/4 степени, которая наблюдалась у 54 % пациентов. Это сравнимо со стандартной схемой внутривенного введения паклитаксела каждую 3-ю нед (65, 66).

Преобладание нейротоксичности было меньше, чем в случае схемы приёма каждую третью неделю, что может быть объяснено более низкой пиковой концентрацией паклитаксела в плазме при проведении этого исследования. Это также наблюдалось у пациентов, которым вводили лекарство методом инфузии в течение 24 ч по сравнению с пациентами, которым вводили паклитаксел методом инфузии в течение 3 ч (74), хотя остаётся вопрос о том, можно ли сравнить содержание паклитаксела в плазме после внутривенной инъекции (в присутствии Cremophor EL) с соответствующим показателем после орального введения паклитаксела (то есть без Cremophor EL).

В случае доцетаксела проводили похожие клинические опыты для проверки proof-of-concept для пациентов с твёрдыми опухолями. Пациентам проводили один курс лечения оральным доцетакселом с дозой 75 мг/м² с единичной оральной дозой CsA, равной 15 мг / кг, или без неё. Фармакокинетические данные показали, что совместное оральное введение CsA приводит к увеличению системного действия доцетаксела в 7,3 раза. Относительная биодоступность орального доцетаксела увеличивалась с 8 % без

CsA до 90 % с CsA (75). Это увеличение системного воздействия можно объяснить ингибирированием CYP3A4, а также ингибирированием P-gp под действием CsA в желудочно – кишечном тракте, но точное значение этой величины для обоих механизмов точно определить нельзя. Влияние CsA на биодоступность доцетаксела было менее выражено для мышей (49) по сравнению с людьми (75), но причины этого небольшого эффекта для мышей неясны. Проводили также исследования на фазе II в случае развивающегося рака груди при еженедельном введении доцетаксела вместе с CsA. Введение осуществляли еженедельно в течение 6 нед с последующим перерывом в течение 2 нед. Доцетаксел давали перорально еженедельно в дозе равной 100 мг, что привело к AUC, эквивалентной AUC при еженедельном внутривенном введении в дозе 40 мг/м², которая довольно хорошо переносилась (76). CsA давали за 30 мин до приёма орального доцетаксела с дозой 15 мг/кг. Внутривенный состав доцетаксела применяли для питья. У 25 пациентов наблюдали ORR равную 52 %.

Наиболее часто встречающимися видами токсичности были нейтропения, диарея, токсические реакции ногтей и усталость. Однако гематологическая токсичность оказалась менее тяжёлой, чем в случае внутривенного введения (77). Величина скорости ответа в этом опыте находилась в верхнем интервале значений, описанных в литературе (76 – 79).

Вариабельность величин AUC среди пациентов и между пациентами после орального введения доцетаксела была в тех же пределах, что и после внутривенного введения доцетаксела (29 % - 53 %) (80, 81).

Еженедельное введение или введение по схеме b.i.d. оральной дозы CsA в комбинации с оральным доцетакселом или паклитакселом может привести к почечной токсичности или инфекциям вследствие иммуносупрессии (82). Следовательно, по мнению изобретателей, предпочтительно применять альтернативное лекарство для увеличения клинической доступности оральных доцетаксела или паклитаксела.

Интенсивное еженедельное пероральное введение таксанов является приемлемым и обеспечивает клинически значимую активность в случае развивающихся рака груди, желудка и NSCLC. Оральное введение удобно и имеет благоприятный гематологический профиль токсичности, а негематологическая токсичность является приемлемой.

Оказалось, что известные из уровня техники исследования были сфокусированы на ингибиции действия P-gp с целью улучшения биодоступности и фармакокинетических свойств противораковых лекарств. Исследовали различные лекарства, например, CsA и GF 120918. Оказывается, P-gp рассматривался как наиболее важный белок для блокирования с целью увеличения биодоступности вводимых перорально лекарств.

Соответственно, согласно первому аспекту данного изобретения оно предусматривает фармацевтическую композицию для орального введения, содержащую таксан и ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

Преимуществом применения ритонавира в комбинации с таксаном является то, что оральная биодоступность таксана повышается, и из кишечника в кровь абсорбируется большее количество лекарства. Это обусловлено ингибицией CYP3A4, которое останавливает метаболизм лекарства и незначительные P-gp-ингибирующие свойства. Ритонавир снижает также элиминацию таксана из организма за счёт ингибиции метаболизма CYP3A4 в печени. Это означает, что на более длинный промежуток времени достигается более высокий уровень таксана в плазме крови. Следовательно, за счёт ингибиции метаболизма доцетаксела, в крови находится наиболее фармакологически активная форма в большем количестве и в течение большего времени. Это обеспечивает больший терапевтический эффект. В результате можно уменьшить количество таксана в дозе. Кроме того, ингибиция CYP3A4 уменьшает вариабельность биодоступности и элиминации между пациентами вследствие различных уровней активности CYP у различных пациентов.

Таргетирование и ингибиция CYP3A4 ритонавиром в большей степени, чем таргетирование P-gp увеличивает биодоступность вводимых перорально таксанов за счёт остановки их метаболизма. Это, в целом, является другим подходом в отличие от известных работ.

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат любой таксан или его фармацевтически приемлемые соли и эфиры и ритонавир (или его фармацевтически приемлемые соли и эфиры) вместе с любым фармацевтически приемлемым носителем, адьювантом или наполнителем. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые могут быть применены в

фармацевтических композициях по изобретению, включают, но без ограничения, ионообменные смолы, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицерин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли электролитов, такие как протаминсульфат, динатриевая соль кислого фосфата, калиевая соль кислого фосфата, хлорид натрия, соли цинка, коллоидную двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать любые подходящие фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители.

Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить орально в виде любой орально приемлемой лекарственной формы, включая, но без ограничения, капсулы, таблетки, порошок или гранулы с покрытием. Можно также применять супспензии, растворы и эмульсии, предпочтительно в водном носителе. Таблетки могут быть с немедленным высвобождением, с продлённым высвобождением, повторяющимся высвобождением или с замедленным высвобождением. Они также могут быть шипучими, двухслойными или с покрытием. Составы с продлённым высвобождением, повторяющимся высвобождением и с замедленным высвобождением могут быть с одним или двумя активными ингредиентами. Таблетки можно получать из твёрдых дисперсий или твёрдых растворов таксана и / или ритонавира. Капсулы могут быть получены в виде форм с немедленным высвобождением, с продлённым высвобождением, повторяющимся высвобождением или с замедленным высвобождением. Они могут быть наполнены твёрдыми веществами или жидкостью. Составы с продлённым высвобождением, повторяющимся высвобождением и с замедленным высвобождением могут быть с одним или двумя активными ингредиентами. Капсулы можно получать из твёрдых дисперсий или твёрдых растворов таксана и / или ритонавира или таксан и / или ритонавир могут быть растворены или диспергированы в жидкости. Например, возможным растворителем для капсул, наполненных жидкостью, является триацетин. Он оказался особенно хорошим растворителем для паклитаксела. Водные растворы могут быть “готовыми к применению”, приготовленными из порошка или порошков, приготовленными из

твёрдых дисперсий или дисперсий или приготовленными путём смешения растворов таксана и ритонавира. Водные растворы могут также содержать другие фармацевтические эксципиенты, например, полисорбат 80 и этанол. В случае таблеток и капсул для орального применения обычно применяемые носители включают сахарозу, циклодекстрины, полиэтиленгликоли, полиметакрилаты, эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, маннит, инулин, сахара (декстрозу, галактозу, сахарозу, фруктозу или лактозу), HPMC (гидроксипропилметилцеллюлозу), PVP (поливинилпирролидон) и кукурузный крахмал. Обычно добавляют также смазочные агенты. В случае введения в оральной форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. В случае таблеток могут быть добавлены другие фармацевтические эксципиенты, такие как связующие, наполнители, наполнители / связующие, адсорбенты, увлажняющие агенты, дезинтегранты, смазочные вещества, вещества, способствующие скольжению, поверхностно-активные вещества и т. п. Таблетки и капсулы могут содержать покрытие для изменения внешнего вида или свойств таблеток и капсул, например, для изменения вкуса или цвета таблетки или капсулы. Когда перорально вводят водные суспензии, активный ингредиент соединяется с эмульгирующими и супендирующими агентами. Если это желательно, могут быть добавлены некоторые подсластители и / или ароматизаторы и / или красители.

Твёрдые дисперсии или твёрдые растворы таксана и рибонавира могут быть получены с применением любого подходящего способа, и они могут включать носители, например, полимеры. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области (93, 94). Таксан и ритонавир в твёрдой дисперсии могут быть в аморфном, кристаллическом или частично аморфном/частично кристаллическом состоянии. Часто при приготовлении твёрдых дисперсий применяются органические растворители. Они могут быть любыми подходящими органическими растворителями, например, TBA (третичный бутиловый спирт), этанолом, метанолом, DMSO (диметилсульфоксид) и IPA (изопропиловый спирт). Для удаления органического и/или водного растворителей из твёрдых дисперсий можно применять любые методы, например, сушку при замораживании, сушку распылением, сушку при распылении с замораживанием и сушку под вакуумом.

В композициях, в особенности в твёрдых композициях, таксан и ритонавир могут находиться в одной и той же лекарственной форме или могут содержаться в виде

отдельных лекарственных форм. Если таксан и ритонавир находятся в одной и той же лекарственной форме, они могут содержаться вместе или они могут находиться в отдельных отделениях лекарственной формы со многими отделениями, например, в виде многослойной таблетки или капсулы с отделениями.

В случае композиций, содержащих составы с модифицированным высвобождением, например, с пролонгированным высвобождением, повторяющимся высвобождением и замедленным высвобождением, цель заключается в поддержании адекватного уровня одного или обоих активных ингредиентов в течение продолжительного времени после введения лекарств.

Состав с повторяющимся высвобождением, например, в виде таблетки или капсулы, представляет собой лекарственную форму, которая способна высвобождать адекватную дозу таксана (например, доцетаксела) и ритонавира немедленно (например, в момент времени = 0 ч) и немедленно высвобождать дополнительную бустер-дозу ритонавира (например, в момент времени = 4 ч), когда обычно достигается C_{max} ритонавира). Это может быть достигнуто, например, путём отделения начальных доз доцетаксела и ритонавира от бустер-дозы ритонавира при помощи энтеропокрытия или полимерного покрытия, содержащего расщепляемые при действии фермента связи, что делает возможным разрушение покрытия и растворение его в кишечнике. Или же это может быть достигнуто путём заполнения капсулы гранулами с покрытием или без покрытия, при этом гранулы с покрытием содержат только ритонавир и гранулы без покрытия содержат доцетаксел и ритонавир. Это может быть, конечно, также достигнуто путём соединения таблетки / капсулы с немедленным высвобождением с таблеткой/капсулой ритонавира с повторяющимся высвобождением. Можно использовать любое энтеропокрытие, например, из ацетатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата и подходящих акриловых производных, например, полиметакрилатов.

Согласно одному из вариантов вторая бустер-доза (сумма трёх доз) ритонавира может быть доставлена по тому же принципу, а именно, с повторным высвобождением через несколько часов после первой бустер-дозы (например, когда достигается C_{max} первой бустер – дозы ритонавира).

Состав с пролонгированным высвобождением представляет собой состав, который способен, например, высвобождать адекватную дозу ритонавира с

последующим медленным высвобождением поддерживающей дозы ритонавира. Например, это может быть достигнуто при применении одной оральной лекарственной формы доцетаксела и ритонавира или путём объединения таблетки/капсулы доцетаксела с немедленным высвобождением и таблетки/капсулы ритонавира с пролонгированным высвобождением.

В составах с модифицированным высвобождением могут, например, быть использованы инертные нерастворимые матрицы, гидрофильные матрицы, ионообменные смолы, осмотически регулируемые составы и системы депо. Например, система с типичным модифицированным высвобождением может состоять из следующих веществ : активного (-ых) лекарства (лекарств), агента (-ов), регулирующих высвобождение (например, образователей матриц, образователей мембран), модификаторов матриц или мембран, солюбилизатора, модификатора pH, смазочного вещества и добавки для увеличения текучести, дополнительных покрытий и модификаторов плотности (84). Подходящие инертные эксципиенты включают двухосновный фосфат кальция, этилцеллюлозу, сополимеры метакрилатов, полиамид, полиэтилен, поливинилацетат. Подходящие жидкие эксципиенты включают карнаубский воск, ацетиловый спирт, гидрированные растительные масла, микрокристаллические воски, моно - и триглицериды, моностеарат полиэтиленгликоля (PEG), а также PEG. Подходящие гидрофильные эксципиенты включают альгинаты, карбопол, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, а также метилцеллюлозу (84).

По одному из вариантов данного изобретения композиция, включающая таксан и ритонавир, может быть получена таким образом, что ритонавир высвобождается немного раньше или позже, чем таксан. Это приводит к тому, что происходит ингибиение CYP3A4 в кишечнике до того, как из композиции высвободится значительное количество таксана. Следовательно, это снижает количество таксана, который расщепляется под действием ферментов CYP3A4 прежде, чем он попадёт в кровь и за счёт действия ритонавира на CYP3A4 в печени уменьшит метаболизм и эlimинацию таксана, попадающего в кровь на ранних стадиях его абсорбции. Этот эффект виден на Фигуре 1, которая показывает, что введение ритонавира за 60 мин до доцетаксела повышает оральную биодоступность и величину AUC. Хотя этот результат не является статистически значимым в Примере 2, можно наблюдать эту тенденцию.

Таксаны представляют собой дитерпеновые соединения, источником происхождения которых являются растения вида *Taxus* (тис). Однако некоторые 5 таксаны теперь получают синтетическим путём. Таксаны ингибируют рост клеток путём остановки деления клеток и применяются при лечении раковых болезней. Они останавливают рост клеток путём прекращения образования микроканальцев. Они могут 10 действовать также как ингибиторы ангиогенеза. Термин "таксан", используемый в данной заявке, включает все дитерпеновые таксаны, которые имеют природное происхождение или получены искусственным путём, их функциональные производные 15 и фармацевтически приемлемые соли или эфиры, которые связываются с тубулином и / или являются субстратами для CYP3A4. Предпочтительными таксанами являются доцетаксел, паклитаксел, BMS-275183, их функциональные производные и их 20 фармацевтически приемлемые соли или эфиры. BMS-275183 является С-3' -трет. бутил -3' -N- трет. бутилоксикарбонильным аналогом паклитаксела (83). Наиболее предпочтительным таксаном является доцетаксел, его функциональное производное или 25 его фармацевтически приемлемые соль или эфир и, в особенности, те производные, которые являются субстратами для CYP3A4.

Производные таксанов, содержащие группы, модифицирующие физико-химические свойства, также входят в объём данного изобретения. Так, изобретение 30 охватывает конъюгаты таксанов с полиалкиленгликолями или сахарами с улучшенными или модифицированными характеристиками растворимости.

Фармацевтическая композиция согласно данному изобретению может включать любое подходящее количество каждого из таксана и ритонавира. Предпочтительно, 35 чтобы композиция содержала от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг таксана. Предпочтительно, чтобы композиция также содержала от примерно 0,1 мг до примерно 1200 мг ритонавира. Количество каждого из таксана и ритонавира будут 40 зависеть от предполагаемой частоты введения композиции. Например, композиция может быть предназначена для введения три раза в день, два раза в день или для ежедневного введения, каждые два дня, еженедельного введения, каждые две недели, 45 каждые три недели или с любым другим подходящим интервалом дозирования. Можно также применять комбинацию этих схем приёма, например, композиция может служить для введения один раз в неделю или каждые две или три недели. Например, паклитаксел или доцетаксел могут быть введены два раза в день один раз в неделю. 50 Обычная недельная доза делится таким образом, чтобы субъект принимал, например,

половину дозы утром и вторую половину дозы вечером один раз в неделю. Эффект такой схемы заключается в том, что пиковые количества лекарства в плазме крови, которые могут способствовать уменьшению побочных эффектов, снижаются. Это также 5 повышает общее время системного воздействия лекарства.

Если композиция предназначена для ежедневного приёма, она предпочтительно 10 содержит между примерно 0,1 мг и примерно 100 мг таксана, более предпочтительно между примерно 5 мг и примерно 40 мг таксана, более предпочтительно между примерно 5 мг и примерно 30 мг таксана, ещё более предпочтительно между примерно 10 мг и примерно 20 мг таксана и наиболее предпочтительно примерно 15 мг таксана. 15 Предпочтительно, чтобы композиция содержала между примерно 50 мг и примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 500 мг ритонавира, ещё более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 200 мг 20 ритонавира, и наиболее предпочтительно примерно 100 мг ритонавира.

Если композиция предназначена для еженедельного приёма, она предпочтительно содержит между примерно 30 мг и примерно 500 мг таксана, более предпочтительно 25 между примерно 50 мг и примерно 200 мг таксана, и наиболее предпочтительно примерно 100 мг таксана. Предпочтительно, чтобы композиция содержала между примерно 50 мг и примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 500 мг ритонавира, ещё более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 200 мг ритонавира и наиболее предпочтительно примерно 100 30

35 Неожиданно было установлено, что применение ритонавира в низкой дозе, например, равной 100 мг, всё ещё сохраняет желательные свойства увеличения биодоступности таксанов с целью увеличения терапевтического эффекта. Это означает, 40 что небольшая доза ритонавира может быть применена для получения желаемого эффекта, при минимизации риска возникновения побочных эффектов.

Кроме того, данное изобретение предусматривает также композицию, 45 содержащую таксан и ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, для применения при терапии.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает также композицию, содержащую таксан и ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, для применения при терапии неопластических болезней.

5

Неопластическое заболевание, подвергающееся лечению согласно данному изобретению, предпочтительно представляет собой твёрдую опухоль. Твёрдая опухоль выбирается среди опухолей груди, лёгкого, желудка, колоректальных опухолей, опухолей головы и шеи, эзофагеальных опухолей, опухолей печени, почек, поджелудочной железы, простаты, яичников, шейки матки, эндометриальных опухолей, опухолей яичников и не-ходжкинской лимфомы (NHL). Твёрдая опухоль предпочтительно выбирается из опухолей груди, желудка, яичников, простаты, головы и шеи и не-мелкоклеточного рака лёгких.

20

Согласно одному из вариантов данного изобретения лечение неопластического заболевания включает введение композиции и затем, через заданный промежуток времени, введение бустер-дозы ритонавира. Бустер-доза предпочтительно вводится в промежуток между примерно 0 ч и примерно 12 ч после введения композиции, более предпочтительно между примерно 1 ч и примерно 10 ч после введения композиции, более предпочтительно между примерно 2 ч и примерно 8 ч после введения композиции, ещё более предпочтительно между 3 ч и примерно 5 ч после введения композиции и наиболее предпочтительно примерно через 4 ч после введения композиции. Бустер – доза составляет предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 500 мг ритонавира, более предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 200 мг ритонавира, ещё более предпочтительно между 50 мг и примерно 200 мг ритонавира и наиболее предпочтительно примерно 100 мг ритонавира.

40

Неожиданно оказалось, что введение бустер – дозы ритонавира обеспечивает терапевтический уровень таксана в круге кровообращения в течение большего промежутка времени, что приводит к большему терапевтическому эффекту.

45

Согласно ещё одному аспекту данное изобретение предусматривает также способ лечения неопластического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества таксана и ингибитора CYP3A4, такого как ритонавир.

50

Как и в случае описанной выше композиции, таксан может быть любым подходящим таксаном. Предпочтительно выбирать таксан из доцетаксела, паклитаксела, BMS-275183, их функциональных производных и их фармацевтически приемлемых солей и эфиров и более предпочтительно выбирать в качестве таксана доцетаксел, его функциональное производное или его фармацевтически приемлемые соли и эфиры.

Когда субъекту вводят таксан и ритонавир, их можно вводить практически одновременно друг с другом. Или же они вводятся отдельно друг от друга. Когда они вводятся отдельно, ритонавир предпочтительно вводить перед таксаном и, более предпочтительно, примерно за 60 мин перед введением таксана.

Термин “практически одновременно”, применяемый в данной заявке, означает введение таксана или ритонавира в течение 20 мин, более предпочтительно в течение 15 мин, ещё более предпочтительно в течение 10 мин, ещё более предпочтительно в течение 5 мин, наиболее предпочтительно вводить в течение 2 мин ритонавир или таксан один после другого. Вообще ритонавир следует вводить одновременно с таксаном или перед таксаном. Согласно некоторым вариантам ритонавир и таксан могут вводиться одновременно, то есть вместе в одном составе или одновременно в виде двух отдельных составов.

Согласно предложенному способу может быть введено любое количество таксана или ритонавира. Доза таксана и/или ритонавира может быть введена в виде базовой дозы (то есть, одинаковой для всех пациентов независимо от веса или площади поверхности тела) или в зависимости от веса или площади поверхности тела. Предпочтительно вводить базовую дозу таксана и/или ритонавира. Предпочтительно также вводить между примерно 0,1 мг и примерно 1000 мг таксана. Предпочтительно также вводить между примерно 0,1 мг и примерно 1200 мг ритонавира. Количество каждого из вводимых таксана и ритонавира будет зависеть от намечаемой частоты введения таксана и ритонавира. Например, введение можно осуществлять три раза в день, два раза в день или ежедневно, каждые 2 дня, еженедельно, каждые две недели, каждые три недели или с любым другим подходящим интервалом введения. Можно применять комбинации этих схем введения, например, введение два раза в день один раз каждую неделю или каждые две или три недели.

Если способ предусматривает ежедневное введение таксана и ритонавира, предпочтительно вводить от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг таксана, более

предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 40 мг таксана, более предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 30 мг таксана, ещё более предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 20 мг таксана и наиболее предпочтительно примерно 15 мг таксана.

5 Предпочтительно также вводить от примерно 50 мг до примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 500 мг ритонавира, ещё более предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 200 мг ритонавира и наиболее 10 предпочтительно примерно 100 мг ритонавира.

Если способ предусматривает еженедельное введение таксана и ритонавира, предпочтительно вводить между примерно 30 мг и примерно 500 мг таксана, более 15 предпочтительно между примерно 50 мг и примерно 200 мг таксана и наиболее предпочтительно примерно 100 мг таксана. Предпочтительно также вводить от примерно 50 мг до примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно от 20 примерно 50 мг до примерно 500 мг ритонавира, ещё более предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 200 мг ритонавира и наиболее предпочтительно примерно 100 мг ритонавира.

25 Способ предусматривает лечение любого неопластического заболевания. Предпочтительно, когда неопластическим заболеванием является твёрдая опухоль. Твёрдая опухоль выбирается среди опухолей груди, лёгкого, желудка, колоректальных 30 опухолей, опухолей головы и шеи, эзофагеальных опухолей, опухолей печени, почек, поджелудочной железы, простаты, яичников, шейки матки, эндометриальных опухолей, опухолей яичников и не-ходжкинской лимфомы (NHL). Твёрдая опухоль 35 предпочтительно выбирается из опухолей груди, желудка, яичников, простаты, головы и шеи и не-мелкоклеточного рака лёгких.

Предпочтительно применять предложенный способ для лечения человека.

40 По одному из вариантов способ включает также введение бустер-дозы ингибитора CYP3A4, такого как ритонавир, в заданный промежуток времени после введения первой дозы ритонавира (то есть дозы ритонавира, объединённой с дозой таксана). Бустер-дозу предпочтительно вводить в промежуток времени между примерно 0 ч и примерно 12 ч после введения композиции, более предпочтительно 45 между примерно 1 ч и примерно 10 ч после введения композиции, более предпочтительно между примерно 2 ч и примерно 8 ч после введения композиции, ещё 50 более предпочтительно между 3 ч и примерно 5 ч после введения композиции и

наиболее предпочтительно примерно через 4 ч после введения композиции. Бустер-доза составляет предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 1200 мг ритонавира, более предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 500 мг ритонавира, ещё более предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 200 мг ритонавира и наиболее предпочтительно примерно 100 мг ритонавира.

Данное изобретение предусматривает также способ лечения неопластического заболевания путём введения композиции, включающей таксан и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, субъекту, принимающему ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, одновременно или последовательно с таксаном или 15 отдельно от него.

Данное изобретение предусматривает также способ лечения неопластического заболевания путём введения композиции, включающей ингибитор CYP3A4, такой как 20 ритонавир, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, субъекту, принимающему таксан, одновременно, отдельно или последовательно с ингибитором CYP3A4, таким как ритонавир.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, включающую таксан, и вторую фармацевтическую композицию, включающую ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, причём первая и 30 вторая композиции пригодны для одновременного, отдельного или последовательного введения при лечении неопластического заболевания.

По одному из вариантов набор может также содержать третью фармацевтическую композицию, включающую ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, пригодную для введения после второй фармацевтической композиции, содержащей ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир. Следует иметь в виду, что вторая 40 и третья композиции в наборе, каждая содержащая ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, могут быть в виде стандартной лекарственной формы практически одного и того же состава.

Или же набор может включать первую фармацевтическую композицию, содержащую таксан и ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, для лечения 45 неопластического заболевания. В этом случае набор может также включать вторую

50

фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, подходящую для введения после первой фармацевтической композиции.

Кроме того, данное изобретение предусматривает композицию, содержащую таксан и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, для лечения неопластического заболевания у субъекта, принимающего ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, одновременно, отдельно или последовательно с таксаном.

Далее, данное изобретение предусматривает композицию, включающую ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, для лечения неопластического заболевания у субъекта, принимающего таксан, одновременно, отдельно или последовательно с ингибитором CYP3A4, таким как ритонавир.

Специалисту в данной области очевидно, что любой или все предпочтительные признаки, описанные выше в отношении композиций, способов или наборов, использующих ритонавир, равным образом применимы к тем, которые используют другие соединения, отличающиеся от ингибиторов CYP3A4, например, грейпфрутовый сок или зверобой продырявленный (или компоненты каждого из них), лопинавир, а также имидазольные соединения, такие как кетоконазол.

Другой проблемой, связанной с известным уровнем техники, является то, что не было возможным создание оральной композиции, содержащей таксан, в которой таксан обладает высокой биодоступностью с низкой вариабельностью. Были проведены клинические исследования с оральным паклитакселом (например, см. (3)) и оральным доцетакселом (например, см. (75)), при этом внутривенные составы на основе таксана (содержащие также эксципиенты, такие как Cremophor EL и этанол или полисорбат 80 и этанол), усваивались перорально. Пациенты часто сообщали о появлении тошноты, рвоты и неприятного вкуса.

Как сообщалось выше, для увеличения растворимости и скорости растворения доцетаксела Chen et al. пытались применять твёрдую дисперсию доцетаксела в комбинации с полоксамером 188 или PVP-K30. Полоксамер приводил к увеличению растворимости доцетаксела до примерно 3,3 мг/мл через 20 мин и максимально до примерно 5,5 мг/мл через примерно 120 мин, при отношении доцетаксела к полоксамеру равном 5 : 95 (см. Фигуру 7 в работе Chen). PVP-K30 увеличивал растворимость

доцетаксела до примерно 0,8 мг / мл через 20 мин и максимально до примерно 4,2 мг/мл через 300 мин (см. Фигуру 2). Для того, чтобы достичь хорошей оральной биодоступности, лекарство должно обладать довольно высокими биодоступностью и скоростью растворения, чтобы в растворе содержалось довольно большое количество лекарства через первые примерно 0,5 – 1,5 ч.

Согласно другому аспекту данное изобретение предусматривает твёрдую фармацевтическую композицию для орального применения, содержащую практически аморфный таксан, гидрофильный и предпочтительно полимерный носитель и поверхностно-активное вещество.

Преимущество, обеспечиваемое композицией согласно этому аспекту изобретения, является то, что растворимость таксана увеличивается до неожиданного предела. Кроме того, скорость растворения таксана также увеличивается до неожиданного предела. Оба этих фактора приводят к значительному возрастанию биодоступности таксана. Полагают, что это обусловлено, по меньшей мере частично, тем, что таксан находится в аморфном состоянии. Кристаллические таксаны имеют очень низкую растворимость. Кроме того, в ходе клинических испытаний было установлено, что оральные композиции по изобретению приводят к большой величине AUC и вариабельности между отдельными пациентами, которая была значительно меньше, чем эта вариабельность между пациентами, получавшаяся при применении жидкого состава. Это приводит к гораздо более предсказуемому воздействию таксана, что очень желательно с точки зрения обеспечения безопасности в случае применения схем оральной химиотерапии. Вариабельность между пациентами также оказалась значительно меньше. Ещё одним преимуществом является то, что оральная композиция по изобретению оказалось по меньшей мере такой же или более переносимой (например, в отношении побочных эффектов), чем жидкая оральная композиция на основе таксана.

Преимущество, обеспечиваемое носителем, заключается в том, что он способствует поддержанию таксана в аморфном состоянии, когда он находится в водной среде. Это помогает предотвращению кристаллизации таксана или увеличивает промежуток времени до того, как таксан начинает кристаллизоваться в растворе. Следовательно, растворимость и скорость растворения таксана остаются высокими. Кроме того, носитель обеспечивает композиции хорошие физическую и химическую

стабильность. Это помогает предотвратить разложение таксана и также способствует предотвращению изменения аморфного таксана с получением более кристаллической структуры в твёрдом состоянии с течением времени. Хорошая физическая стабильность обеспечивает остающуюся высокой растворимость таксана.

Поверхностно-активное вещество помогает также поддерживать таксан в аморфном состоянии при помещении в водную среду и неожиданно повышает растворимость таксана по сравнению с композициями, содержащими аморфный таксан и носитель.

Термин "практически аморфный" означает, что имеется небольшой или близкий порядок в положении молекул таксана. Большинство молекул будет ориентировано случайно. Полностью аморфная структура не имеет дальнего порядка и не содержит совсем кристаллической структуры; она является противоположностью кристаллического твёрдого вещества. Однако может быть трудным получить полностью аморфную структуру для некоторых твёрдых веществ. Следовательно, многие "аморфные" структуры не являются полностью аморфными, но всё ещё содержат некоторое количество дальнего порядка или кристалличность. Например, твёрдое вещество может быть в основном аморфным, но может иметь карманы кристаллической структуры или может содержать очень маленькие кристаллы, таким образом оно приближается к истинно аморфному веществу. Таким образом, термин "практически аморфный" охватывает твёрдые вещества, которые содержат некоторое количество аморфной структуры, но которые содержат также некоторое количество кристаллической структуры. Кристалличность практически аморфного таксана должна быть менее 50 %. Предпочтительно, чтобы кристалличность практически аморфного таксана была менее 40 %, даже более предпочтительно менее 30 %, ещё более предпочтительно менее 25 %, ещё более предпочтительно менее 20 %, ещё более предпочтительно менее 15 %, более предпочтительно менее 14 %, ещё более предпочтительно менее 10 %, ещё более предпочтительно менее 7,5 %, ещё более предпочтительно менее 5 % и наиболее предпочтительно менее 2,5 %. Поскольку кристаллические таксаны имеют низкую растворимость, то чем ниже кристалличность практически аморфного таксана, тем выше растворимость практически аморфного таксана.

Практически аморфный таксан может быть получен любым подходящим способом, и такие методы получения являются очевидными для специалистов в данной области. Например, он может быть получен с использованием способа выпаривания растворителя или метода лиофилизации. Неожиданно было установлено, что получение аморфного таксана с применением лиофилизации приводит к получению композиции, имеющей лучшую растворимость и более высокую скорость растворения по сравнению с методом выпаривания. Полагают, что это обусловлено методом лиофилизации, который приводит к получению более аморфного таксана по сравнению с методом выпаривания растворителя.

Композиция для орального введения находится в твёрдом виде. Твёрдая композиция может быть в любой подходящей форме до тех пор, пока таксан находится в практически аморфном состоянии. Например, композиция может включать физическую смесь аморфного таксана, носителя и поверхностью – активного вещества. Предпочтительно, чтобы таксан и носитель были в виде твёрдой дисперсии. Термин "твёрдая дисперсия" хорошо известен специалистам и означает, что таксан частично молекулярно диспергирован в носителе. Более предпочтительно, когда таксан и носитель находятся в виде твёрдого раствора. Термин "твёрдый раствор" хорошо известен специалистам и означает, что таксан практически полностью молекулярно диспергирован в носителе. Полагают, что твёрдые растворы по природе являются более аморфными, чем твёрдые дисперсии. Способы приготовления твёрдых дисперсий и твёрдых растворов хорошо известны специалистам (93, 94). Применяя эти методы, получают и таксан, и носитель в аморфном состоянии. Если таксан и носитель находятся в виде твёрдой дисперсии или раствора, растворимость и скорость растворения таксана больше, чем у физической смеси аморфного таксана и носителя. Полагают, что когда таксан находится в виде твёрдой дисперсии или твёрдого раствора, таксан будет содержаться в более аморфном состоянии по сравнению с самим аморфным таксаном. Считается, что это приводит к улучшенной растворимости и к увеличенной скорости растворения. Кристалличность твёрдой дисперсии или твёрдого раствора будет составлять менее 50 %. Предпочтительно, чтобы кристалличность твёрдой дисперсии или твёрдого раствора была менее 40 %, даже более предпочтительнее менее 30 %, ещё более предпочтительно менее 25 %, ещё более предпочтительно менее 20 %, ещё более предпочтительно менее 15 %, ещё более предпочтительно менее 12,5 %, ещё более предпочтительно менее 10 %, ещё более предпочтительно менее 7,5 %,

ещё более предпочтительно менее 5 % и наиболее предпочтительно менее 2,5 %.

Когда таксан и носитель находятся в виде твёрдой дисперсии, поверхностно – активное вещество может образовывать физическую смесь с твёрдой дисперсией или твёрдым раствором. Предпочтительно, однако, чтобы композиция включала таксан, носитель и поверхностно – активное вещество в виде твёрдой дисперсии или, более предпочтительно, в виде твёрдого раствора. Преимущество нахождения всех трёх компонентов в виде твёрдой дисперсии или твёрдого раствора заключается в том, что это обеспечивает применение меньшего количества поверхностно–активного вещества для достижения того же увеличения растворимости и скорости растворения.

Согласно одному из вариантов композиция может содержаться в капсуле для орального введения. Капсула может быть заполнена различными методами. Например, аморфный таксан может быть получен методом лиофилизации, измельчён в порошок, смешан с носителем и поверхностно – активным веществом и затем помещён в капсулу.

Согласно альтернативному предпочтительному варианту аморфный таксан получают методом лиофилизации раствора таксана в капсуле для орального приёма. Раствор таксана, содержащий требуемое количество таксана, помещают в капсулу и затем подвергают лиофилизации, когда он находится в капсуле. Это позволяет лучше диспергировать требуемое количество таксана в капсуле, так как диспергировать жидкости легче, чем порошки. Это позволяет также исключить стадию заполнения капсулы, что повышает эффективность способа. Порошкообразный носитель и поверхностно–активное вещество могут быть добавлены потом. Предпочтительно, если капсула выполнена из НРМС.

Если таксан и носитель находятся в виде твёрдой дисперсии или твёрдого раствора, раствор, содержащий таксан и носитель, предпочтительно помещают в капсулу и затем подвергают лиофилизации, когда он находится в капсуле. Таким образом твёрдые дисперсии или раствор получают путём лиофилизации раствора таксана и носителя в капсуле для орального введения. Это опять–таки устраняет стадию заполнения капсулы. Затем можно добавлять порошкообразное поверхностно–активное вещество.

Если таксан, носитель и поверхностно–активное вещество находятся в виде твёрдой дисперсии или твёрдого раствора, раствор, содержащий таксан, носитель и поверхностно–активное вещество, предпочтительно помещают в капсулу и затем

подвергают лиофилизации, когда он находится в капсуле. Таким образом твёрдые дисперсию или раствор получают путём лиофилизации раствора таксана, носителя и поверхности – активного вещества в капсуле для орального введения. Это опять–таки устраняет стадию заполнения капсулы и устраниет необходимость применения порошков, что является проблематичным.

Таксан в композиции может быть любым подходящим из описанных выше таксанов. Предпочтительно выбирать таксан из доцетаксела, паклитаксела, BMS–275183, их функциональных производных и их фармацевтически приемлемых солей и эфиров. Более предпочтительно выбирать таксан из доцетаксела, паклитаксела, их функциональных производных и их фармацевтически приемлемых солей и эфиров.

Гидрофильный и предпочтительно полимерный носитель в композиции представляет собой органическое и преимущественно полимерное соединение, способное по меньшей мере частично растворяться в водной среде при pH 7,4 и / или способное набухать или желировать в такой водной среде. Носитель может быть любым подходящим гидрофильным и предпочтительно полимерным носителем, который способствует тому, что таксан остаётся в аморфном состоянии в композиции и увеличивает растворимость и скорость растворения таксана. Предпочтительно носитель выбирают из: поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), кросповидона (PVP–CL), сополимера поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP–PVA), производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), ацетатфталат целлюлозы, а также фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; полиакрилатов, полиметакрилатов, сахаров, полиолов и их полимеров, такие как маннит, сахароза, сорбит, декстроза и хитозан; а также циклодекстринов. Более предпочтительно выбирать носитель из PVP, PEG и HPMC и наиболее предпочтительно, когда носителем является PVP.

Если носителем является PVP, это может быть любой подходящий PVP (98), действующий как носитель и способствующий удержанию таксана в аморфном состоянии. Например, PVP может быть выбран из PVP–K12, PVP–K15, PVP–K17, PVP–K25, PVP–K30, PVP–K60, PVP–K90 и PVP–K120. Предпочтительно, если PVP выбран из PVP–K30, PVP–K60 и PVP–K90.

Композиция может содержать любое подходящее количество носителя по отношению к таксану, такое, чтобы носитель способствовал сохранению аморфного таксана в аморфном состоянии. Предпочтительно, чтобы весовое отношение таксана к носителю составляло от примерно 0,01 : 99,99 вес/вес до примерно 75 : 25 вес/вес.

Более предпочтительно, когда весовое отношение таксана к носителю составляет от примерно 0,01 : 99,99 вес/вес до примерно 50 : 50 вес/вес, даже более предпочтительно от примерно 0,01 : 99,99 вес/вес до примерно 40 : 60 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 0,01 : 99,99 вес/вес до примерно 30 : 70 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 0,01 : 99,99 вес/вес до примерно 20 : 80 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 0,01 : 99 вес/вес до примерно 20 : 80 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 2,5 : 97,5 вес/вес до примерно 20 : 80 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 2,5 : 97,5 вес/вес до примерно 15 : 85 вес/вес, ещё более предпочтительно от примерно 5 : 95 вес/вес до примерно 15 : 85 вес/вес и наиболее предпочтительно примерно 10 : 90 вес/вес.

Поверхностно-активное вещество может быть любым подходящим фармацевтически приемлемым поверхностно-активным веществом и такие поверхности-активные вещества хорошо известны специалистам. Предпочтительно, если поверхности – активное вещество выбрано из триэтаноламина, подсолнечного масла, стеариновой кислоты, одноосновного фосфата натрия, дигидрата цитрата натрия, пропиленгликольальгината, олеиновой кислоты, моноэтаноламина, минерального масла и ланолиновых спиртов, метилцеллюлозы, триглицеридов с цепями средней длины, лецитина, водного ланолина, ланолина, гидроксипропилцеллюлозы, глицерилмоностеарата, пальмитостеарата этиленгликоля, диэтаноламина, ланолиновых спиртов, холестерина, цетилового спирта, цетостеарилового спирта, касторового масла, додецилсульфата натрия (SDS), эфиров сорбитана (эфиров сорбитана и жирных кислот), полиоксиэтиленстеаратов, эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, производных полиоксиэтилена-касторового масла, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полоксамера, глицерилмоноолеата, докузата натрия, цетримида, бензилбензоата, бензалконийхlorида, бензэтонийхlorида, гипромеллозы, неионного эмульгирующего воска и триэтилцитрата. Более предпочтительно, если поверхности-активное вещество выбрано из додецилсульфата натрия (SDS), эфиров сорбитана (эфиров сорбитана и жирных кислот), полиоксиэтиленстеаратов, эфиров

полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, производных полиоксиэтилена-касторового масла, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полоксамера, глицерилмоноолеата, докузата натрия, цетримида, бензилбензоата, бензалконийхлорида, 5 бензэтонийхлорида, гипромеллозы, неионного эмульгирующего воска, анионного эмульгирующего воска и триэтилцитрата. Наиболее предпочтительно, когда поверхностно-активное вещество представляет собой SDS.

10 Для увеличения растворимости и скорости растворения таксана в композиции может быть применено любое количество поверхностно-активного вещества. Предпочтительно, если весовое отношение поверхностно – активного вещества к смеси 15 таксана и носителя составляло между примерно 1 : 99 вес/вес и примерно 50 : 50 вес/вес, более предпочтительно между примерно 1 : 99 вес/вес и примерно 44 : 56 вес/вес, даже более предпочтительно между примерно 1 : 99 вес/вес и примерно 33 : 20 67 вес/вес, ещё более предпочтительно между примерно 2 : 98 вес/вес и примерно 33 : 67 вес/вес, ещё более предпочтительно между примерно 2 : 98 вес/вес и примерно 17 : 83 вес/вес, ещё более предпочтительно между примерно 5 : 95 вес/вес и примерно 17 : 83 вес/вес и наиболее предпочтительно примерно 9 : 91 вес/вес.

25 Или же весовое отношение поверхностно-активного вещества к таксану предпочтительно составляет величину между примерно 1 : 100 вес/вес и примерно 60 : 1 вес/вес, более предпочтительно между примерно 1 : 50 вес/вес и примерно 40 : 1, ещё более предпочтительно между примерно 1 : 20 вес/вес и примерно 20 : 1 вес/вес, ещё 30 более предпочтительно между примерно 1 : 10 вес/вес и примерно 10 : 1 вес /вес, даже ещё более предпочтительно между примерно 1 : 5 вес/вес и примерно 5 : 1 вес /вес, 35 даже ещё более предпочтительно между примерно 1 : 3 вес/вес и примерно 3 : 1 вес/вес, даже ещё более предпочтительно между примерно 1 : 2 вес/вес и примерно 2 : 1 вес/вес и наиболее предпочтительно составляет примерно 1 : 1 вес/вес.

40 Величина стандартной дозы таксана, содержащегося в композиции, будет зависеть от намеченной частоты введения композиции. Подходящие величины доз и частота введения были обсуждены выше в отношении композиции на основе таксана и 45 ритонавира.

50 Согласно одному из вариантов композиция содержит энтеропокрытие. Подходящие энтеропокрытия описаны выше. Энтеропокрытие предотвращает высвобождение таксана в желудке и тем самым предотвращает опосредованное

5 кислотой разложение таксана. Кроме того, оно способствует целевой доставке таксана в кишечник, где таксан абсорбируется, тем самым обеспечивая то, что ограниченный промежуток времени, во время которого таксан находится в растворе (прежде, чем 10 происходит кристаллизация, расходуется только в тех местах, где возможна абсорбция.

10 Согласно одному из вариантов композиция может также содержать один или более дополнительных фармацевтически активных ингредиентов. Предпочтительно, если один или более дополнительных фармацевтически активных ингредиентов представляют собой ингибитор CYP3A4. Подходящие ингибиторы CYP3A4 описаны выше. Предпочтительно, если ингибитором CYP3A4 является ритонавир.

15 Фармацевтическая композиция может содержать дополнительные фармацевтически активные адьюванты и носители, которые хорошо известны специалистам в данной области. Фармацевтически активные адьюванты и носители, 20 которые могут быть применены в фармацевтической композиции по изобретению, включают, но без ограничения, ионо-обменные смолы, окись алюминия, стеарат алюминия, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, 25 буферные вещества, такие как фосфаты, глицерин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смесь частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или 30 электролиты, такие как протаминсульфат, динатриевая соль кислого фосфата, калиевая соль кислого фосфата, хлористый натрий, соли цинка, коллоидную окись кремния, трисиликат магния и шерстяной жир.

35 Фармацевтические композиции могут вводиться перорально в любой оральной форме, включая, но без ограничения, капсулы, таблетки, порошок или гранулы с покрытием. Таблетки могут быть с немедленным высвобождением, длительным высвобождением, повторяющимся высвобождением или пролонгированным 40 высвобождением. Они также или альтернативно могут быть шипучими, двухслойными и / или таблетками с покрытием. Капсулы могут быть с немедленным высвобождением, длительным высвобождением, повторяющимся высвобождением или 45 пролонгированным высвобождением. Обычно принято также добавлять смазочные агенты, такие как стеарат магния. Для орального введения в виде капсул включаются 50 разбавители – лактоза и высушенный кукурузный крахмал. В случае таблеток и капсул другие фармацевтические эксципиенты, которые могут быть добавлены, включают связующие, наполнители, наполнители/связующие, адсорбенты, увлажняющие агенты,

дезинтегранты, смазочные агенты, вещества, способствующие скольжению, и т. п. Таблетки и капсулы могут иметь покрытие для изменения внешнего вида или свойств таблеток и капсул, например, для изменения вкуса или окрашивания таблетки или капсулы.

Другие фармацевтически приемлемые добавки, которые могут быть добавлены в композицию, хорошо известны специалистам в данной области, некоторые из них обсуждены выше при описании композиции согласно первому аспекту изобретения.

Данное изобретение предусматривает также применение описанной выше композиции в терапии.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает также применение описанной выше композиции для лечения неопластического заболевания. Такие неопластические заболевания были обсуждены выше.

Данное изобретение предусматривает также способ лечения неопластического заболевания, при этом метод включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества описанной выше композиции.

Предпочтительно использовать этот способ для лечения человека.

Специалисту в данной области очевидно, что композиция по изобретению, включающая практически аморфный таксан и носитель, может быть применена при осуществлении способов, описанных выше в отношении применения таксана и ингибитора или ритонавира. Согласно другому аспекту данное изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию для орального введения, содержащую практически аморфный таксан и носитель, при этом практически аморфный таксан получен методом лиофилизации.

Преимущество, создаваемое этой композицией, заключается в том, что она обеспечивает увеличенную растворимость таксана, а также повышенную скорость его растворения. Полагают, что это обусловлено тем, что метод лиофилизации приводит к получению более аморфного таксана по сравнению с другими методами получения аморфного таксана. Считается, что более аморфная природа таксана обеспечивает увеличенную растворимость таксана, а также повышенную скорость его растворения.

Дополнительные возможные признаки композиции являются такими же, как и в случае композиции, включающей аморфный таксан, носитель и поверхностноактивное вещество. Например, композиция, включающая практически аморфный таксан и носитель, где практически аморфный таксан получен методом лиофилизации, предпочтительно содержит также поверхностноактивное вещество. Предпочтительные варианты таксана, носителя, кристалличность таксана, отношение таксана к носителю, состояние таксана и носителя и т. д. описаны выше.

Настоящее изобретение будет далее описано только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые Фигуры, где :

На Фигуре 1 приведён график, показывающий зависимость концентрации доцетаксела в плазме от времени, сравнивающий оральное введение вместе с ритонавиром (RTV) (одновременно или когда ритонавир вводят за 60 мин до доцетаксела) с внутривенным введением (без ритонавира); оральная доза доцетаксела : 100 мг. Коммерчески доступный состав доцетаксела для внутривенного введения (Taxotere® ; 2 мл = 80 мг доцетаксела; эксцизиент полисорбат 80) был разбавлен смесью этанола (95 %) с водой (13 : 87) с получением раствора доцетаксела с концентрацией 10 мг / мл, который пациенты выпивали (10 мл раствора с концентрацией 10 мг / мл) вместе со 100 мл водопроводной воды. Доза ритонавира: 1 капсула, содержащая 100 мг ритонавира (Norvir®).

Фигура 2 представляет график зависимости концентрации ритонавира в плазме от времени, сравнивающий оральное введение ритонавира (доза 100 мг; Norvir®, капсула) в то же время, что и оральный доцетаксел или за 60 мин до орального введения доцетаксела, T = 0, когда вводят доцетаксел. Следовательно, первая часть кривой, соответствующая введению ритонавира перед доцетакселом, не видна. Оральная доза доцетаксела : 100 мг. Коммерчески доступный состав доцетаксела для внутривенного введения (Taxotere® ; 2 мл = 80 мг доцетаксела; эксцизиент полисорбат 80) был разбавлен смесью этанола (95 %) с водой (13 : 87) с получением раствора доцетаксела с концентрацией 10 мг / мл, который пациенты выпивали (10 мл раствора с концентрацией 10 мг/мл) вместе со 100 мл водопроводной воды. Доза ритонавира : 1 капсула, содержащая 100 мг ритонавира (Norvir®).

Фигура 3 отражает фармакокинетическую модель орального доцетаксела в комбинации с ритонавиром (RTV). Различные кружки на этой фармакокинетической модели являются следующими:

5

C1 – желудочно–кишечный тракт (введение доцетаксела)

10

C2 -центральный компартмент (доцетаксел)

C3 – первый периферический компартмент (доцетаксел)

C4 – второй периферический компартмент (доцетаксел)

15

C5 - желудочно – кишечный тракт (введение ритонавира)

20

C6 - центральный компартмент (ритонавир)

C7 – активный фермент CYP3A4

25

C8 – неактивный фермент CYP3A4;

30

На Фигуре 4 приведён график, показывающий на примере нескольких субъектов, при этом каждая линия отражает данные для одного пациента, зависимость относительного количества активного фермента CYP3A4 от времени для орального доцетаксела в комбинации с ритонавиром;

35

На Фигуре 5 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий паклитаксела по сравнению с физическими смесями (условия : 900 мл Wfl, 37 °C, 75 об / мин);

40

На Фигуре 6 показаны результаты опыта по определению растворимости капсул с твёрдой дисперсией паклитаксела (PCT) с додецилсульфатом натрия или без него (условия : 900 мл Wfl, 37 °C, 75 об / мин);

50

На Фигуре 7 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий паклитаксела с додецилсульфатом натрия, введённым в твёрдую дисперсию или добавленным в капсулу (условия: 500 мл Wfl, 37 °C, 75 об / мин (100 об / мин для случая с SDS, добавленным в капсулу));

На Фигуре 8 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий паклитаксела с различными носителями (условия : 500 мл Wfl, 37 °C, 100 об / мин);

5

На Фигуре 9 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий паклитаксела / PVP-K17 с различными отношениями лекарство : носитель (условия : 25 мл Wfl, 37 °C, 7200 об/мин);

10

Фигура 10 отражает результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий паклитаксела в различных средах (условия : 500 мл FaSSIF (светло-серый цвет), 37 °C, 75 об/мин; или 500 мл SGF_{sp} и 629 мл SIF_{sp}, 75 об/мин (тёмно-серый цвет));

15

На Фигуре 11 показана растворимость доцетаксела в пяти различных составах (см. Таблицу 15). А : безводный доцетаксел; В : аморфный доцетаксел; С : физическая смесь безводного доцетаксела, PVP-K30 и SDS; D : физическая смесь аморфного доцетаксела, PVP-K30 и SDS; Е : твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K30 и SDS (условия растворения : ± 6 мг доцетаксела, 25 мл Wfl, 37 °C, 720 об/мин);

20

На Фигуре 12 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий доцетаксела с различными носителями (см. Таблицу 15). Е: твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K30 и SDS; F: твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, Нрбета – CD и SDS. (Условия растворения : ± 6 мг доцетаксела, 25 мл Wfl, 37 °C, 720 об / мин);

25

На Фигуре 13 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий доцетаксела с PVP с цепями различной длины (см. Таблицу 15). Е: твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K30 и SDS; G : Е : твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K12 и SDS; H : твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K17 и SDS; I : твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K25 и SDS; J : твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K90 и SDS. (Условия растворения : ± 6 мг доцетаксела, 25 мл Wfl, 37 °C, 720 об / мин);

30

На Фигуре 14 показаны результаты опыта по определению растворимости твёрдых дисперсий доцетаксела с различной нагрузкой лекарства (см. Таблицу 15). Е:

40

45

1/11 доцетаксела; К : 5/7 доцетаксела; L : 1/3 доцетаксела; М : 1/6 доцетаксела; N : 1/21 доцетаксела. (Условия растворения : ± 6 мг доцетаксела, 25 мл Wf, 37 °C, 720 об/мин);

Фигура 15 показывает результаты растворимости в отношении относительного количества доцетаксела, растворённого в твёрдой дисперсии доцетаксела, PVP-K30 и SDS, по сравнению с литературными данными, касающимися твёрдой дисперсии доцетаксела и PVP-K30 (Chen et al., 95);

Фигура 16 показывает результаты растворения в отношении абсолютного количества доцетаксела, растворённого в твёрдой дисперсии доцетаксела, PVP-K30 и SDS, по сравнению с литературными данными, касающимися твёрдой дисперсии доцетаксела и PVP-K30 (Chen et al., 95);

Фигура 17 показывает результаты растворения капсул доцетаксела (15 мг доцетаксела (DXT) в капсуле с PVP-K30 и SDS) по сравнению с литературными данными (Chen et al., 95).

Фигура 18 показывает результаты растворения в отношении абсолютного количества доцетаксела, растворённого в твёрдой дисперсии доцетаксела, PVP-K30 и SDS. Опыт по определению растворения проводили в Simulated Intestinal Fluid sine Pancreatin (SIF_{sp});

Фигура 19 показывает результаты растворения в отношении относительного количества доцетаксела, растворённого в твёрдой дисперсии доцетаксела, PVP-K30 и SDS. Опыт по определению растворения проводили в Simulated Intestinal Fluid sine Pancreatin (SIF_{sp});

Фигура 20 отражает фармакокинетические кривые пациента, который принимал доцетаксел и ритонавир одновременно в течение первого цикла. Во время второго цикла пациента принимал доцетаксел и ритонавир одновременно при t = 0 и затем принимал бустер – дозу ритонавира при t = 4 ч;

Фигура 21 отражает фармакокинетические кривые четырёх пациентов, которые принимали жидкий состав доцетаксела и/или твёрдую дисперсию, содержащую доцетаксел (называемую MODRA);

Фигура 22 отражает фармакокинетические кривые пациентов, которые принимали жидкий оральный состав доцетаксела, по сравнению с пациентами, которые принимали твёрдый оральный состав доцетаксела (MODRA); и

Фигура 23 отражает фармакокинетические кривые после внутривенного и перорального введения доцетаксела. И внутривенное, и пероральное введение доцетаксела комбинировали с введением ритонавира.

N.B. : Рассчитанная биодоступность скорректирована для введённой дозы.

Пример 1

100 мг ритонавира соединяли со 100 мг доцетаксела и вводили перорально одновременно 22 пациентам. Это сравнивали с внутривенным введением доцетаксела (100 мг) (Taxotere[®]) путём инфузии в течение 1 ч (стандартная процедура) (без ритонавира).

Оральный ритонавир : 1 капсула со 100 мг ритонавира (Norvir[®]). Оральная доза доцетаксела : 100 мг. Коммерчески доступный состав доцетаксела для внутривенного введения (Taxotere[®] ; 2 мл = 80 мг доцетаксела; экскрапиент полисорбат 80) был разбавлен смесью этанола (95 %) с водой (13 : 87) с получением раствора доцетаксела с концентрацией 10 мг/мл, который пациенты выпивали (10 мл раствора с концентрацией 10 мг/мл) вместе со 100 мл водопроводной воды.

Были получены следующие фармакокинетические данные.

AUC орального доцетаксела без ритонавира $0,29 \pm 0,26$ (мг.ч / л)

AUC орального доцетаксела с ритонавиром $2,4 \pm 1,5$ (мг.ч / л)

AUC доцетаксела без ритонавира, введённого внутривенно $1,9 \pm 0,4$ (мг.ч / л).

Результаты свидетельствуют о двойном эффекте действия ритонавира как на абсорбцию доцетаксела, так и на его элиминацию. AUC доцетаксела возрастает в 8,2 раза при оральном введении в комбинации с ритонавиром. Неожиданно воздействие было даже больше, чем после внутривенного введения, что отражает дополнительное действие ритонавира на ингибицию элиминации доцетаксела.

Выводы

Было чётко показано, что ритонавир, вводимый пациентам, может увеличивать системное воздействие орального доцетаксела до уровней, которые сравнимы с уровнями после внутривенного введения доцетаксела в той же дозе или даже выше. Эта комбинация оказалась безопасной с очень хорошими фармакокинетическими характеристикаами.

Пример 2

Лечение твёрдых злокачественных образований оральной комбинацией доцетаксела и ритонавира.

Пациентов делили на две случайные группы, X и Y. Пациенты в группе X в первую неделю получали 100 мг ритонавира и через 60 мин 100 мг орального доцетаксела, а во вторую неделю эти пациенты получали 100 мг ритонавира и 100 мг орального доцетаксела одновременно. Пациенты в группе Y в первую неделю получали 100 мг ритонавира и 100 мг орального доцетаксела одновременно, а во вторую неделю получали 100 мг ритонавира и через 60 мин 100 мг орального доцетаксела. Пациенты в обеих группах X и Y получали 100 мг доцетаксела внутривенно (Taxotere®; стандартная процедура; вводили путём инфузии в течение 1 ч) без ритонавира через 15 дней после начала орального введения.

Оральная доза доцетаксела : 100мг. Коммерчески доступный состав доцетаксела для внутривенного введения (Taxotere®; 2 мл = 80 мг доцетаксела; эксцизиент полисорбат 80) был разбавлен смесью этанола (95 %) с водой (13:87) с получением раствора доцетаксела с концентрацией 10 мг/мл, который пациенты выпивали (10 мл раствора с концентрацией 10 мг/мл) вместе со 100 мл водопроводной воды. Доза ритонавира: 1 капсула, содержащая 100 мг ритонавира (Norvir®).

Фармакокинетические данные приведены ниже.

45

50

Таблица 1А – ДОЦЕТАКСЕЛ

Пациент	AUC (мг х ч/л)	AUC (мг х ч/л)	AUC (мг х ч/л)	F ¹ (%)	F ¹ (%)
101 (X)	5,6	мин	1,7	329	мин
102 (Y)	1,6	4,1	1,8	89	241
103 (Y)	2,2	2,6	1,8	122	144
105 (X)	2,8	4,6	2,1	133	256
106 (Y)	2,4	3,3\	1,4	171	157
107 (Y)	2,4	3,9	2,6	92	279
108 (X)	1,1	2,1	1,4	79	81
110 (X)	0,7	1,4	2,2	32	100
Среднее значение ± SD	2,4 ± 1,5	0,6 2,8 ± 1,5	1,9 ± 0,4	131 ± 90	2 161 ± 91

¹ F (кажущееся значение) определено по уравнению (AUC_{no} / AUC_{bb}) x (доза _{bb} / доза_{no}) x

100 %

Таблица 1В - ДОЦЕТАКСЕЛ

Пациент	C _{max} (мг/л)	C _{max} (мг/л)	C _{max} (мг/л)	T _{max} (ч)	T _{max} (ч)	T _{max} (ч)
101 (X)	одновременно	через 60 мин	IV день	одновременно	через 60 мин	IV день
102 (Y)	0,71	0,58	1,47	3,3	3,0	1,0
103 (Y)	0,21	0,42	1,52	4,0	2,0	1,0
105 (X)	0,20	0,72	1,3	4,0	3,0	0,8
106 (Y)	0,36	0,34	1,6	4,0	4,0	1,0
107 (Y)	0,42	0,91	1,1	2,0	2,0	0,8
108 (X)	0,26	0,50	1,5	3,0	1,5	1,0
110 (X)	0,26	0,19	1,0	2,1	3,0	0,8
Среднее значение ± SD	0,32 ± 0,2	0,47 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,9 ± 1,1	2,5 ± 0,9	0,9 ± 0,1

Выводы

Между одновременным введением доцетаксела и ритонавира и введением ритонавира за 60 мин до доцетаксела не было отмечено значительной разницы. AUC в случае орального введения была больше, чем AUC в случае внутривенного введения (см. Фигуру 1). Это объясняется тем, что ритонавир ингибитирует элиминацию доцетаксела.

10

Замечания

Это клиническое испытание было проведено с относительно низкими дозами доцетаксела, были получены большие величины AUC ($2,4 \pm 1,5$ мг·ч/л; 100 мг доцетаксела), которые были даже больше, чем после внутривенного введения такой же дозы. С учётом этого следует иметь в виду, что объём распределения после орального введения больше (через небольшое время после введения), чем после внутривенного введения, так как фармацевтический носитель, присутствующий после внутривенного введения, но не попавший в системный круг кровообращения после орального введения, ограничивает распределение доцетаксела в тканях. Данные изобретатели построили фармакокинетическую модель для понимания этого явления (см. ниже). Модель также показывает, что влияние ритонавира на элиминацию доцетаксела исчезло, когда ритонавир не содержался больше в крови. Ритонавир ингибитирует клиренс доцетаксела до 35 % от его уровня в отсутствие ритонавира.

25

30

35

40

Сравнивая дозы, применявшиеся ранее при проведении доклинического испытания на мышах, описанные в уровне техники, следует отметить, что при клиническом исследовании применяли 100 мг ритонавира и 100 мг доцетаксела, тогда как в доклиническом испытании на мышах применяли 12,5 мг/кг ритонавира и 10 – 30 мг/кг доцетаксела. Дозы доцетаксела равные 10 – 30 мг/кг, являются чрезвычайно токсичными (угрожающими жизни) для людей. Доза ритонавира, равная 12,5 мг/кг, значительно выше той, которая применяется обычно для людей для ингибирования CYP3A4.

45

50

При проведении описанного ранее доклинического испытания ритонавир давали за 30 мин до введения доцетаксела. В ходе клинического испытания лекарства вводились одновременно с незначительной разницей в улучшении фармакокинетики

доцетаксела при одновременном введении и при введении ритонавира за 60 мин до доцетаксела. Это показывает, что оба лекарства можно давать в виде одной фармацевтической формы (например, в виде таблетки, капсулы или питьевого раствора, содержащих доцетаксел, и ритонавир).

Величины AUC ($2,4 \pm 1,5$ мг.ч/л) (доза 100 мг доцетаксела), полученные при совместном введении со 100 мг ритонавира, могут рассматриваться как терапевтически активные при еженедельном введении, например, в случае метастатического рака груди. Это сравнимо с проведенной ранее фазой II лечения, когда 100 мг доцетаксела вводили перорально с CsA с дозой 15 мг/кг еженедельно, что привело к полному ответу у 50 % пациентов с метастатическим раком груди и к величине AUC, равной примерно 2,3 мг.ч/л.

Фармакокинетические данные для ритонавира приведены ниже для полноты (см. Фигуру 2):

Таблица 2 - РИТОНАВИР

Пациент	AUC (мг.ч/л)	AUC (мг.ч/л)	C _{max} (мг/л)	C _{max} (мг/л)	T _{max} (ч)	T _{max} (ч)
101 (X)	одновременно	через 60 мин	Одновременно	через 60 мин	Одновременно	через 60 ми
102 (Y)	23,2	11,8	3,1	1,3	3,3	0,3
103 (Y)	7,3	8,9	0,8	1,1	4,0	0,5
105 (X)	13,5	14,1	0,7	1,1	6,0	3,0
106 (Y)	8,8	9,4	0,6	0,7	6,0	6,0
107 (Y)	13,3	13,4	1,5	1,3	3,0	1,0
108 (X)	5,2	5,7	0,3	0,8	3,0	0,5
110 (X)	2,6	4,2	0,2	0,5	2,1	2,0
Среднее значение ± SD	1,9	0,5	0,2	0,9	3,1	1,5
	9,5 ± 7,0	8,5 ± 4,7	0,9 ± 0,97	0,9 ±0,44	3,8 ± 1,4	1,9±1,9

Фармакокинетический профиль

Фармакокинетический (РК) анализ данных, полученных при проведении описанного выше испытания, был осуществлён с применением программы NONMEM (нелинейное моделирование смешанного эффекта) (GloboMax LLC, Hanover, MD, USA) для получения фармакокинетического профиля. Эта программа моделирует абсорбцию, элиминацию и распределение лекарства в различных компартментах.

Фармакокинетическое различие между оральным и внутривенным введением представлено ниже.

Оральное действие доцетаксела изучалось с применением единичных доз одного доцетаксела и его комбинации с ритонавиром. Ритонавир вводили одновременно с доцетакселом или за 1 ч до орального введения доцетаксела.

После введения лекарств отбирали образцы крови для фармакокинетических анализов. Пустую пробу крови брали до введения лекарств. Образцы крови центрифугировали. Отделяли плазму и сразу же помещали на хранение при - 20 ° С до проведения анализа. Анализ проводили методом ВЭЖХ (HPLC) в лицензированной лаборатории GLP (Good Laboratory Practice). Это касается всех фармакокинетических исследований, проведённых изобретателями.

Модель РК

Модель РК была основана на модели РК доцетаксела, введённого внутривенно. Эта модель является трёхкомpartmentной и хорошо описана Bruno et al. (85). Данные, полученные при оральном введении доцетаксела, интерпретировали с помощью этой модели, добавив дополнительный компартмент депо, моделирующий желудочно-кишечный тракт. Фармакокинетическая модель для ритонавира лучше описана на двухкомpartmentной модели, описанной Kappelhoff et al (87). На Фигуре 3 показана схематично конечная фармакокинетическая модель. Влияние ритонавира на фармакокинетику доцетаксела было смоделировано по двум механизмам: а) увеличение абсорбции доцетаксела в присутствии ритонавира (линия, соединяющая компартменты ритонавира (RTV) с абсорбцией доцетаксела от C1 до C2); б) ритонавир ингибитирует активный CYP3A4 (линия, соединяющая C6 и C7) и активный CYP3A4 является ответственным за элиминацию доцетаксела (линия, соединяющая C7 с путём элиминации доцетаксела).

Абсорбция

5 Абсорбция доцетаксела значительно возрастала при совместном введении с ритонавиром. Рассчитанная биодоступность для одного орального доцетаксела составляет 14 % (данные для 3 пациентов, которые получали 100 мг доцетаксела перорально). Биодоступность орального доцетаксела в комбинации с ритонавиром 10 была в 4 раза выше (56 %). Этот эффект может быть объяснён ингибиением ферментов CYP3A4, находящихся в желудочно-кишечном тракте, ритонавиром.

Элиминация

15 Доцетаксел в основном метаболизируется под действием CYP3A4. Ритонавир ингибитирует CYP3A4. Это приводит к уменьшенной элиминации, когда ритонавир вводят совместно с доцетакселом. Клиренс доцетаксела коррелирует с количеством 20 CYP3A4 и, таким образом, меняется со временем. На Фигуре 4 показана зависимость рассчитанной относительной концентрации фермента от времени. Клиренс доцетаксела коррелирует 1 : 1 с концентрацией фермента. Следовательно, зависимость клиренса доцетаксела от времени будет похожа на изображённую на Фигуре 4.

25

Объём распределения

30 Объём центрального компартмента (C2 на Фигуре 3) (+/- 6L) при внутривенном введении отличается от такого же объёма при оральном введении (+ / - 60L). Вероятно, это обусловлено наличием полисорбата 80, одного из основных 35 экспириентов составов на основе доцетаксела. Полисорбат 80 образует мицеллы, которые способны захватывать доцетаксел (86). Полисорбат 80 попадает в большой круг кровообращения в случае внутривенного введения, но не абсорбируется в случае орального введения. Следовательно, полисорбат 80 не влияет на фармакокинетическое 40 поведение доцетаксела после орального введения из за того, что он не абсорбируется.

Выводы

45 Биодоступность орального доцетаксела возрастает примерно в 4 раза при совместном введении с ритонавиром. Системное воздействие в отношении к AUC увеличивалось в 8,2 раза благодаря комбинированному действию ритонавира на CYP3A4 в желудочно – кишечном тракте и печени (а именно, абсорбции и 50 элиминации, соответственно).

Элиминация доцетаксела уменьшалась при совместном введении с ритонавиром.

Объём распределения (объём центрального компартмента) является небольшим в присутствии полисорбата 80 и большим в отсутствие полисорбата 80.

При исследовании введения орального доцетаксела, упомянутого выше, коммерчески доступный состав доцетаксела для внутривенного введения (Taxotere® ; 2 мл = 80 мг доцетаксела; эксцизиент полисорбат 80) был разбавлен смесью этанола (95 %) с водой (13 : 87) с получением раствора доцетаксела с концентрацией 10 мг / мл. Этот раствор, приготовленный фармацевтом, пациенты принимали перорально (10 мл раствора с концентрацией 10 мг / мл для дозы 100 мг) как питьевой раствор вместе со 100 мл водопроводной воды. Для целей исследования это приемлемо, однако, это нельзя применять при рутинном использовании и в домашних условиях. Приготовление питьевого раствора фармацевтом требует времени. Такой раствор имеет ограниченную стабильность. Пациенты часто жалуются на горький и неприятный вкус питьевого раствора (вероятно, из-за наличия эксцизиентов полисорбата 80 и этанола). Очевидно, что оральная твёрдая лекарственная форма (например, в виде капсулы или таблетки) является предпочтительной и более приятной для пациента.

Суммируя вышесказанное, можно сказать, что данное изобретение увеличивает биодоступность и системное воздействие таксанов, повышает клиническую эффективность таксанов, особенно оральных таксанов, и, вероятно, уменьшает появление возможных побочных эффектов, связанных с лечением. Это выгодно с экономической и клинической точек зрения.

Пример 3 – Оральные составы на основе паклитаксела

3.1 : Твёрдые дисперсии в сравнении с физической смесью

В этом опыте сравнивали растворимость и величины скорости растворения композиции, содержащей твёрдую дисперсию паклитаксела и PVP-K17 в смеси с SDS, с физической смесью безводного паклитаксела, PVP-K17 и SDS.

5 мг капсулы с твёрдой дисперсией паклитаксела в PVP-K17. Твёрдую дисперсию 20 % паклитаксела в PVP-K17 готовили путём растворения 100 мг

паклитаксела в 10 мл трет.бутанола и 400 мг PVP-K17 в 6,67 мл воды. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли к раствору PVP-K17 в воде при постоянном перемешивании. Полученную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл до максимального уровня заполнения равного 2 мл, затем трет.бутанол и этанол удаляли методом лиофилизации (см. условия в таблице 3). 25 мг твёрдой дисперсии паклитаксела в 20 % PVP – K 17 (= 5 мг паклитаксела) смешивали со 125 мг лактозы, 30 мг додецилсульфата натрия и 30 мг натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 4).

Таблица 3: условия лиофилизации : Lyovac GT4 (AMSCO/ Finn – Aqua)

Стадия	Время (чч:мм)	Температура (° C)	Комнатное давление (%)	Максимальное давление (%)
1	00 : 00	Комнатная	100	100
2	01 : 00	- 35	100	100
3	03 : 00	-35	100	100
4	03 : 01	-35	40	50
5	48 : 00	-35	40	50
6	63 : 00	25	40	50
7	66 : 00	25	40	50

Таблица 4 : капсулы с твёрдой дисперсией 5 мг паклитаксела / PVP – K 17

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	5 мг
PVP-K17 (в твёрдой дисперсии)	20 мг
Моногидрат лактозы	125 мг
Додецилсульфат натрия	30 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	30 мг

5 мг капсулы паклитаксела в физической смеси с PVP – K 17

Физическая смесь была приготовлена путём смешения 5 мг безводного паклитаксела с 20 мг PVP, 125 мг лактозы, 30 мг додецилсульфата натрия и 30 мг

натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали.

5 Таблица 5 : состав 5 мг капсул с физической смесью паклитаксела / PVP-K17

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел	5 мг
PVP-K17	20 мг
Моногидрат лактозы	125 мг
Додецилсульфат натрия	30 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	30 мг

Опыт по определения растворимости

20 Оба состава в капсулах помещали в 900 мл воды для инъекции, температура которой поддерживалась равной 37 ° С, в приборе для определения растворимости USP 2 (лопастном) при скорости вращения равной 75 об/мин. В первом опыте применяли по одной капсуле с каждым составом. Во втором опыте применяли по две капсулы с каждым составом. Отбирали образцы в различные моменты времени и анализировали их методом HPLC (см. Таблицу 4).

30 Таблица 6 : условия хроматографии

Колонка	Apex octyl 150 x 4,6 мм, 5 мкм
Элюенты	Метанол / ацетонитрил / 0,02 М Аммонийацетат 1 / 4 / 5 об/об/об
Скорость истечения	1,0 мл / мин
Объём впрыска	50 мкл
Время пробега	15 мин
Длина волны при детектировании	227 нм

Результаты и выводы

45 Результаты показаны на Фигуре 5. Количество растворённого паклитаксела выражено в заявленном содержании (5 и 10 мг). Можно ясно видеть, что растворимость

50

паклитаксела значительно увеличивается при введении в твёрдую дисперсию в PVP. Максимальное количество растворённого паклитаксела остаётся меньшим 20 % относительно заявленного содержания, когда применялась физическая смесь. Когда же применяли твёрдую дисперсию, растворимость составляла примерно 65 % (5 мг паклитаксела) или выше 70 % (10 мг паклитаксела). В случае применения 10 мг паклитаксела это соответствует абсолютной растворимости, равной примерно 8 мкг/мл, и это достигалось через примерно 15 мин. Следовательно, твёрдая дисперсия приводит к увеличению растворимости и высокой скорости растворения, оба этих показателя важны для биодоступности.

В твёрдом растворе или в твёрдой дисперсии аморфное состояние носителя обеспечивает тщательное смешение носителя и таксана. Носитель предотвращает кристаллизацию во время хранения, а также во время растворения в водной среде.

3.2 : Добавление додецилсульфата натрия в состав в капсуле

В этом опыте определяли влияние на растворимость присутствия или отсутствия поверхностно-активного вещества SDS в капсуле.

20 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K17

Твёрдую дисперсию получали путём растворения 100 мг паклитаксела в 10 мл трет. бутанола и 400 мг PVP-K17 в 6,67 мл воды. Раствор паклитаксел/бутанол добавляли к раствору PVP-K17 / вода при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

5 мг капсулы на основе паклитаксела без додецилсульфата

20 %-ная твёрдая дисперсия 25 мг паклитаксела/ PVP-K17 (= 5 мг паклитаксела) смешивалась со 125 мг лактозы и инкапсулировалась (см. Таблицу 7).

Таблица 7 : состав твёрдой дисперсии 5 мг паклитаксел / PVP-K17 без додецилсульфата

45

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	5 мг
PVP – K 17 (в твёрдой дисперсии)	20 мг

50

Моногидрат лактозы	125 мг
--------------------	--------

5 5 мг капсулы на основе паклитаксела с додецилсульфатом

10 20 % -ная твёрдая дисперсия 25 мг паклитаксела / PVP-K17 (= 5 мг паклитаксела) смешивалась со 125 мг лактозы, 30 мг додецилсульфата натрия и 30 мг натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 8).

15 Таблица 8 : состав твёрдой дисперсии 5 мг паклитаксел / PVP – K17 с додецилсульфатом

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	5 мг
PVP – K 17 (в твёрдой дисперсии)	20 мг
Моногидрат лактозы	125 мг
Додецилсульфат натрия	30 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	30 мг

30 Опыт по определению растворимости

35 Оба состава в капсулах помещали в 900 мл воды для инъекции, температура которой поддерживалась равной 37° С, в приборе для определения растворимости USP 2 (лопастном) при скорости вращения равной 75 об / мин. Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом HPLC–UV (см. Таблицу 6).

Результаты и выводы

40 Полученные результаты показаны на Фигуре 6. Количество растворённого паклитаксела выражено в заявленном содержании (в этом случае 5 мг). Пористость лиофилизированного таксана и твёрдой дисперсии носителя была достаточно высока, чтобы обеспечить быстрое растворение, когда они были в порошкообразной форме (результаты не показаны). Однако, когда порошок прессуют с получением капсул, смачиваемость критически уменьшается. Следовательно, необходимо наличие

поверхностно – активного вещества для смачивания твёрдой дисперсии, когда её прессуют в капсулы или таблетки.

На Фигуре 6 ясно видно, что растворимость паклитаксела значительно повышается при добавлении поверхностно-активного вещества. Более ранние эксперименты показали, что добавление натриевой соли кроскармеллозы, большего количества лактозы или применение капсул большего размера не приводит к повышению скорости растворения состава капсулы. Опять-таки это свидетельствует о том, что с таким поверхностно-активным веществом, как SDS, достигается максимальная растворимость через примерно 10 – 15 мин.

3.3 : Добавление поверхности – активного вещества SDS в состав твёрдой дисперсии

В этом опыте изучали влияние добавки SDS к твёрдой дисперсии на растворимость.

40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP-K17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 600 мг паклитаксела в 60 мл трет.бутанола и 900мг PVP-K17 в 40 мл воды. Раствор паклитаксел/бутанол добавляли к раствору PVP-K17/вода при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17 и 10 % додецилсульфата натрия

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.-бутанола и 375мг PVP-K17 и 62,5 мг додецилсульфата натрия (SDS) в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли к раствору PVP-K17/ додецилсульфат натрия/вода при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

25 мг капсулы твёрдой дисперсии паклитаксел / PVP – K 17

62,5 мг 40 % твёрдой дисперсии паклитаксел/ PVP-K17 (= 25 мг паклитаксела) смешивали со 160 мг лактозы, 30 мг додецилсульфата натрия и 10 мг натриевой

соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 9).

Таблица 9 : состав твёрдой дисперсии паклитаксел / PVP – K 17 в 25 мг капсулах

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	25 мг
PVP – K 17 (в твёрдой дисперсии)	37,5 мг
Моногидрат лактозы	125 мг
Додецилсульфат натрия	30 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	10 мг

25 мг капсулы, содержащие твёрдую дисперсию паклитаксел / PVP-K17/ додецилсульфат натрия

68, 75 мг 10 % твёрдой дисперсии 40 % паклитаксела/ PVP-K17/додецилсульфат натрия (= 25 мг паклитаксела) смешивали со 160 мг лактозы и 10 мг натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 10).

Таблица 10 : состав твёрдой дисперсии паклитаксел/ PVP-K17 в 25 мг капсулах

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	25 мг
PVP-K17 (в твёрдой дисперсии)	37,5 мг
Моногидрат лактозы	6,25 мг
Додецилсульфат натрия	125 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	10 мг

Опыт по определению растворимости

Оба состава в капсулах помещали в 500 мл воды для инъекции, температура которой поддерживалась равной 37 ° С, в приборе для определения растворимости USP 2 (лопастном) при скорости вращения мешалки равной 75 об/мин для капсулы с твёрдой дисперсией паклитаксел/ PVP-K17 /додецилсульфат натрия и при скорости

вращения равной 100 об/мин для капсулы с твёрдой дисперсией паклитаксел/ PVP–K 17.

Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом HPLC–UV (см. Таблицу 6).

Результаты и выводы

Полученные результаты показаны на Фигуре 7. Количество растворённого паклитаксела выражено в заявленном содержании (в этом случае 25 мг). Можно ясно видеть, что растворение паклитаксела из капсул с додецилсульфатом натрия, введённым в твёрдую дисперсию, сравнимо с растворением паклитаксела из капсул с додецилсульфатом натрия, добавленным в капсулу. Кроме того, для введения в твёрдую дисперсию применяли только 6,25 мг додецилсульфата натрия, в то время как в состав капсул добавляли 30 мг додецилсульфата натрия. Это показывает, что для получения похожих результатов требуется меньше поверхностно–активного вещества, когда оно вводится в твёрдую дисперсию, по сравнению с добавлением в капсулу. Другой неожиданный результат этого опыта заключается в том, что обе композиции обеспечивают абсолютную растворимость паклитаксела равную примерно 26 мкг/мл и эта величина достигается через 20 - 30 мин. Достигается более высокая растворимость и большая скорость растворения по сравнению с известными результатами.

Влияние носителя

Твёрдые дисперсии, использовавшиеся в опытах по примеру 3.4, были получены после того, как первоначальные эксперименты не показали чёткой разницы между лекарственной нагрузкой. Была выбрана 40 % лекарственная нагрузка, так как такие составы вели себя как составы с 20 % лекарственной нагрузкой в описанных выше опытах и давали возможность доставить больше таксана в одной таблетке или капсуле.

40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 12

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.-бутилола и 375мг PVP–K12 в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел / трет.бутилол добавляли к раствору PVP–K12 в воде при постоянном перемешивании. Конечную

смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

5 40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 600 мг паклитаксела в 60 мл трет.-бутанола и 900мг PVP–K17 в 40 мл воды. Раствор паклитаксел / трет.бутанол добавляли к раствору PVP–K17 в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

15 40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 30

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.-бутанола и 375 мг PVP–K30 в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел / трет.бутанол добавляли к раствору PVP–K30 в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

25 40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в НР – циклодекстрине

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.- бутанола и 375мг НР–циклодекстрина в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли к раствору НР–циклодекстрина в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет. бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

25 мг капсулы с твёрдой дисперсией паклитаксела

62,5 мг твёрдой дисперсии паклитаксел / носитель (= 25 мг паклитаксела) смешивали со 160 мг лактозы, 30 мг додецилсульфата натрия и 10 мг натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 11).

45 Таблица 11 : состав 25 мг капсул с твёрдой дисперсией паклитаксел / носитель

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	25 мг

PVP-K17 (в твёрдой дисперсии)	37,5 мг
Моногидрат лактозы	125 мг
Додецилсульфат натрия	30 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	10 мг

Опыт по определению растворимости.

Все составы в капсулах помещали в 500 мл воды для инъекции, температура которой поддерживалась равной 37 °C, в приборе для определения растворимости USP 2 (лопастном) при скорости вращения равной 100 об/мин. Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом HPLC–UV (см. Таблицу 6).

Результаты и выводы

Средние результаты 2 – 3 экспериментов показаны на Фигуре 8. Количество растворённого паклитаксела выражено в заявленном содержании (в этом случае 25 мг). Можно ясно видеть, что растворение паклитаксела из твёрдой дисперсии с PVP-K30 происходило так же быстро, как и растворение паклитаксела из твёрдой дисперсии с PVP-K17. Однако количество растворённого паклитаксела при проведении эксперимента в течение 4 ч было больше, чем в случае твёрдой дисперсии с PVP-K 30.

Длина цепи полимерного носителя определяет время начала кристаллизации в водной среде.

3.5 : Влияние отношения лекарство / носитель

Твёрдые дисперсии, использовавшиеся в примере 3.5, были получены после того, как первоначальные эксперименты не показали чёткой разницы между носителями. Эти первоначальные эксперимента были выполнены до более подробно проведённых опытов в примере 3.4. В результате в качестве носителя для дальнейших опытов был выбран PVP-K17.

10 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 100 мг паклитаксела в 10 мл трет.бутанола и 900мг PVP-K17 в 40 мл воды. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли к раствору PVP-K17 в воде при постоянном перемешивании. Конечную

смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

5 25 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.- бутанола и 750мг PVP–K17 в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел/ трет.бутанол добавляли к раствору PVP–K17 в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

15 40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 600 мг паклитаксела в 60 мл трет.- бутанола и 900 мг PVP–K17 в 6,67 мл воды. Раствор паклитаксел / трет.бутанол добавляли к раствору PVP–K17 в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

25 75 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.-бутанола и 83 мг PVP–K17 в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел/ трет.бутанол добавляли к раствору PVP–K17 в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

100 % твёрдая дисперсия паклитаксела

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.- бутанола. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли в 16,67 мл воды при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

Опыт по определению растворимости

Количество порошкообразной твёрдой дисперсии, эквивалентное примерно 4 мг паклитаксела, помещали в стакан объёмом 50 мл. Помещали туда магнитную

мешалку и добавляли 25 мл воды. Раствор перемешивали со скоростью 7200 об / мин. Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом HPLC – UV (см. Таблицу 6).

5

Результаты и выводы

Средние результаты 2 – 3 экспериментов показаны на Фигуре 9. Количество растворённого паклитаксела (РСТ) выражено в заявленном содержании (в этом случае примерно 4 мг). Влияние отношения лекарство / носитель чётко видно на Фигуре 9. Величина пиковой концентрации паклитаксела обратно пропорциональна отношению лекарство / носитель. Максимальная пиковая концентрация паклитаксела достигается при самом низком отношении лекарство / носитель (10 %), в то время как минимальная пиковая концентрация паклитаксела достигается при самом высоком отношении лекарство / носитель (100 %). Кроме того, величины AUC для твёрдой дисперсии при отношении лекарство / носитель равном 10 % являются самыми большими, потом идут величины AUC для твёрдых дисперсий с отношениями лекарство / носитель равными 25, 40, 75 и 100%. Количество полимерного носителя по отношению к лекарству определяет время начала кристаллизации в водной среде.

10

15

20

25

3.6 : Влияние наличия энтеропокрытия

30

40 % твёрдая дисперсия паклитаксела в PVP – K 17 и 10 % додецилсульфата

Твёрдую дисперсию готовили путём растворения 250 мг паклитаксела в 25 мл трет.-бутанола и 375 мг PVP-K17 и 62,5 мг додецилсульфата натрия (SDS) в 16,67 мл воды. Раствор паклитаксел/трет.бутанол добавляли к раствору PVP-K17/ додецилсульфат натрия в воде при постоянном перемешивании. Конечную смесь помещали в пробирки объёмом 8 мл с максимальным заполнением до уровня в 2 мл. Трет.бутанол и воду удаляли затем путём лиофилизации (см. Таблицу 3).

35

40

25 мг капсулы, содержащие твёрдую дисперсию паклитаксел / PVP-K17 / додецилсульфат натрия

45

68,75 мг 10 % твёрдой дисперсии 20 % паклитаксела /PVP-K17/ додецилсульфат натрия (= 25 мг паклитаксела) смешивали со 160 мг лактозы и 10 мг натриевой соли кроскармеллозы. Полученную порошкообразную смесь инкапсулировали (см. Таблицу 12).

50

Таблица 12 : состав твёрдой дисперсии паклитаксел/ PVP-K17/ SDS в 25 мг капсулах

Компонент	Количество (мг)
Паклитаксел (в твёрдой дисперсии)	25 мг
PVP-K17 (в твёрдой дисперсии)	37,5 мг
Моногидрат лактозы	6,25 мг
Додецилсульфат натрия	125 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	10 мг

Опыт по определению растворимости

15

Проводили два различных опыта по определению растворимости капсул. Первый опыт был двухуровневым и предусматривал растворение в течение двух часов в 500 мл имитированной желудочной жидкости без пепсина (SGF_{sp} ; см. Таблицу 13) с последующим растворением в течение двух часов в 629 мл имитированной кишечной жидкости без пепсина (SIF_{sp} ; см. Таблицу 13). Второй опыт проводили в 500 мл имитированной кишечной жидкости, взятой натощак (FaSSIF; см. Таблицу 14) в течение четырёх часов.

20

25

Оба опыта проводили в приборе для определения растворимости USP 2 (лопастном) в 500 мл среды, поддерживаемой при температуре 37 ° С, при скорости вращения мешалки равной 75 об/мин. Среду SGF_{sp} заменяли на SIF_{sp} путём добавления 129 мл среды для перехода. Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом HPLC–UV (см. Таблицу 6).

30

35

Таблица 13 : SGF_{sp} , SIF_{sp} и среда для перехода (96)

Среда	Объём	Компоненты
SGF_{sp} (USP 26)	500 мл	1,0 г NaCl, 3,5 мл HCl, 500 мл воды для инъекции
Среда для перехода	129 мл	4,08 г KH_2PO_4 , 30 мл раствора 80 г/л NaOH (2,0 M), 129 мл воды для инъекции
SIF_{sp} + NaCl (USP 24)	629 мл	500 мл SGF_{sp} и 129 мл среды для перехода

40

45

Таблица 14 : среда - имитированная кишечная жидкость, взятая натощак (FaSSIF)

(97)

5	Компонент	Количество
10	KH ₂ PO ₄	3,9 г
	NaOH	до pH 6,5
15	Таурохолат наирия	3 mM
	Лецитин	0,75 mM
	KCl	7,7 г
	Дистиллированная вода	до 1 л

Результаты и выводы

20 Результаты показаны на Фигуре 10. Количество растворённого паклитаксела (PCT) выражено в заявленном содержании (в этом случае 25 мг). Растворимость паклитаксела в FaSSIF примерно на 20 % больше, чем в имитированной желудочной жидкости (SGF_{sp}). Через два часа пребывания в SGF_{sp} количество паклитаксела в растворе увеличилось только ненамного, когда эту среду заменили на имитированную кишечную жидкость (SIF_{sp}).

30 Энтеропокрытие будет предотвращать высвобождение таксана в желудке, тем самым предотвращая разложение активных компонентов. Кроме того, оно способствует целевой доставке в кишечник, где таксан абсорбируется, тем самым обеспечивая то, что ограниченное время, в течение которого таксан находится в растворе (прежде, чем 35 начинается кристаллизация) расходуется только в сайтах, где возможна абсорбция.

Пример 4 – Состав на основе доцетаксела для орального введенияМатериалы и методы

Составы, применяемые в следующих опытах, были приготовлены согласно 45 методам, описанным ниже, и состав композиций приведён в Таблице 15.

Чистый безводный доцетаксел

Безводный доцетаксел получали от ScinoPharm, Taiwan.

50

Чистый аморфный доцетаксел

Аморфный доцетаксел получали путём растворения 300 мг безводного доцетаксела в 30 мл трет.бутанола. Раствор доцетаксел/трет.бутанол добавляли к 20 мл воды для инъекций (Wfi) при постоянном перемешивании. Полученную смесь помещали в устройство для лиофилизации из нержавеющей стали (Gastronorm size 1/9), затем удаляли трет.бутанол и воду путём лиофилизации (см. Таблицу 16).

Физические смеси

Физические смеси готовили путём смешения 150 мг доцетаксела и соответствующих количеств носителя и поверхностно-активного вещества (см. Таблицу 15) при помощи ступки и пестика.

Твёрдые дисперсии

Твёрдые дисперсии получали путём растворения 300 мг безводного доцетаксела в 30 мл трет.бутанола и соответствующих количеств носителя и поверхностно-активного вещества (см. Таблицу 15) в 20 мл воды для инъекции. Раствор доцетаксел/трет.бутанол добавляли к раствору носитель/поверхностно-активное вещество/Wfi при постоянном перемешивании. Полученную смесь помещали в устройство для лиофилизации из нержавеющей стали (Gastronorm size 1/9), затем удаляли трет.бутанол и воду путём лиофилизации (см. Таблицу 16).

30

35

40

45

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Таблица 15 : Состав испытанных композиций

Композиция	Вид	Лекарство	Доля	Количество (мг)	Носитель	Доля	Количество (мг)	Пов.- акт. вещество	Количество (мг)	Доля
A	Только лекарство	Безводн. доцетаксел	1	150	-	-	-	-	150	-
B	Только лекарство	Аморфный доцетаксел	1	450	-	-	-	-	150	-
C	Физическая смесь	Безводн. доцетаксел	1 / 11	150	PVP – K30	9 / 11	1350	SDS	300	1 / 11
D	Физическая смесь	Аморфный доцетаксел	1 / 11	150	PVP – K30	9 / 11	1350	SDS	300	1 / 11
E	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	PVP – K30	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11
F	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	НРбета- CD ¹	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11
G	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	PVP – K12	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11
H	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	PVP – K17	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

I	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	PVP – K25	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11
J	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 11	300	PVP – K90	9 / 11	2700	SDS	300	1 / 11
K	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	5 / 7	300	PVP – K30	5 / 21	100	SDS	20	1 / 21
L	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 3	300	PVP – K30	1 / 2	450	SDS	150	1 / 6
M	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 6	300	PVP – K30	2 / 3	1200	SDS	300	1 / 6
N	Твёрдая дисперсия	Аморфный доцетаксел	1 / 21	300	PVP – K30	19 / 21	5700	SDS	300	1 / 21

¹ НРбета-СД представляет собой гидроксипропил – бета – циклодекстрин

Таблица 16 : условия лиофилизации

Стадия	Время (чч:мин)	Температура, °C	Давление в помещении,мбар	Максим. давление,мбар
5	1 00 : 00	Комнатная	1000	1000
	2 01 : 00	- 35	1000	1000
	3 03 : 00	- 35	1000	1000
10	4 03 : 01	- 35	0,2	0,6
	5 48 : 00	- 35	0,2	0,6
15	6 63 : 00	25	0,2	0,6
	7 66 : 00	25	0,2	0,6

Опыт по определению растворимости

15 Количество порошка, эквивалентное примерно 6 мг паклитаксела, помещали в стакан объёмом 50 мл. Помещали туда магнитную мешалку и добавляли 25 мл воды. Раствор перемешивали со скоростью 720 об/мин, температуру поддерживали равной 20 37 °C. Образцы отбирали в разные моменты времени и отфильтровывали, используя фильтр 0,45 мкм, прежде, чем они были разбавлены смесью 1 : 4 об/об метанола и ацетонитрила. Отфильтрованные и разбавленные образцы анализировали методом 25 HPLC–UV (см. Таблицу 17).

Таблица 17 : условия проведения хроматографии

Колонка	Apex octyl 150 x 4,6 мм, 5 мкм
Элюенты	Метанол / ацетонитрил / 0,02 М Аммонийацетат 1 / 4 / 5 об/об/об
Скорость истечения	1,0 мл/мин
Объём впрыска	10 мкл
Время пробега	20 мин
Длина волны при детектировании	227 нм

4.1 : Тип состава

40 В первом опыте исследовали влияние типа состава на растворимость доцетаксела. Сравнивались данные, полученные при проведении опыта по определению растворимости с применением составов А–Е. Результаты показаны на Фигуре 11. Состав Е был испытан четыре раза, составы А–D – два раза.

Результаты

5 Максимальная концентрация состава А (чистый безводный доцетаксел), равная примерно 12 мкг/мл (всего 4,7 % доцетаксела) достигается после перемешивания в течение 5 мин и равновесная концентрация, равная примерно 6 мкг/мл (2 %), достигается после перемешивания в течение 15 мин.

10 Максимальная концентрация состава В (чистый аморфный доцетаксел), равная примерно 32 мкг / мл (13 % доцетаксела) достигается через 0,5 мин, через 10 – 60 мин растворимость сравнима с растворимостью состава А.

15 Концентрация состава С (физическая смесь безводного доцетаксела, PVP–К30 и SDS) достигает значения, равного примерно 85 мкг/мл (37 %), через 5 мин. Через 15 – 25 мин концентрация доцетаксела резко снижается с 85 мкг/мл (37 %) до 30 мг/мл (12 %), после чего снижается дальше до 20 мг/мл (9 %) через 60 мин.

20 Концентрация состава D (физическая смесь аморфного доцетаксела, PVP–К30 и SDS) достигает максимального значения, равного примерно 172 мкг/мл (70 %), через 7,5 мин. Через 7,5 – 20 мин концентрация доцетаксела в растворе снижается до 24 мг/мл (10 %). Через 60 мин достигается равновесная концентрация равная 19 мкг/мл (7 %).

25 30 Максимальная концентрация состава Е (твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP–К30 и SDS) составляет 213 мкг/мл (90 %) и достигается через 5 мин. Через 10 – 25 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается, достигая равновесной концентрации равной 20 мкг/мл (8 %) через 45 мин.

Выводы

40 Все испытанные составы вначале имеют высокую растворимость, которая затем снижается до равновесного значения через 45 – 60 мин перемешивания. Снижение растворимости вызвано кристаллизацией доцетаксела в результате образования сверхнасыщенного раствора. Степень перенасыщения зависит от физического состояния лекарства, а именно, является оно аморфным или кристаллическим. Когда носителем служит PVP–К30, перенасыщенное состояние сохраняется дольше, поэтому растворимость доцетаксела не снижается так быстро. Далее, полученные результаты 45 показывают, что применение аморфного доцетаксела значительно повышает 50

растворимость доцетаксела по сравнению с безводным доцетакселом. Кроме того, аморфный доцетаксел характеризуется довольно высокой скоростью растворения, пик которой достигается через примерно 5 – 7,5 мин. Этот опыт показывает, что количество доцетаксела в растворе значительно увеличивается при физическом смешении безводного доцетаксела с PVP-K30 и SDS и ещё больше при физическом смешении аморфного доцетаксела с PVP-K30 и SDS. Наибольшее увеличение растворимости достигается, однако, при введении доцетаксела в твёрдую дисперсию PVP-K30 и SDS.

4.2 : Тип носителя

Во втором опыте изучали влияние типа носителя на растворимость доцетаксела. Сравнивались данные опыта по определению растворимости состава Е и состава F. Результаты показаны на Фигуре 12. Состав Е испытывали четыре раза, а состав F- два раза.

Результаты

Состав Е (твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, PVP-K30 и SDS) характеризуется максимальной концентрацией, составляющей 213 мкг/мл (90 % доцетаксела) и достигающейся через 5 мин. Через 10 – 25 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается, достигая равновесной концентрации равной 20 мкг/мл (8 %) через 45 мин.

Состав F (твёрдая дисперсия аморфного доцетаксела, НР-бета-СD и SDS) характеризуется максимальной концентрацией, составляющей примерно 200 мкг/мл (81 % доцетаксела) и достигающейся через примерно 2 мин. Через 5 – 10 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается до 16 мкг/мл, достигая равновесной концентрации равной 11 мкг/мл (4 %) через 45 мин.

Выводы

Этот эксперимент показывает, что как PVP-K30, так и НР-бета-СD повышают растворимость доцетаксела. Когда носителем служит PVP-K30, то по сравнению с НР-бета-СD максимальная концентрация доцетаксела немного выше и состояние перенасыщения сохраняется дольше, поэтому растворимость доцетаксела не снижается так быстро со временем. Кроме того, равновесная концентрация,

достигающаяся после осаждения доцетаксела, выше при применении PVP-K30 по сравнению с HP-бета-CD.

5 4.3 : Длина цепи

В третьем опыте изучали влияние длины цепи PVP на растворимость доцетаксела. Сравнивались данные опыта по определению растворимости состава Е и составов G-J. Результаты показаны на Фигуре 13. Состав Е испытывали четыре раза, а составы G-J – два раза.

15 Результаты

Состав G (PVP-K12) характеризуется максимальной концентрацией доцетаксела равной 206 мкг/мл (всего 77 % доцетаксела) через 5 мин. Через 5 – 30 мин количество доцетаксела в растворе снижается до 20 мкг/мл (7 %) и через 45 мин концентрация доцетаксела составляет 17 мкг/мл (6 %).

Состав H (PVP-K17) характеризуется максимальной концентрацией доцетаксела равной 200 мкг/мл (всего 83 % доцетаксела) через 5 мин и эта концентрация сохраняется и через 10 мин перемешивания, после чего количество доцетаксела в растворе быстро снижается до 44 мкг/мл (18 %) через 15 мин и до 22 мкг/мл (9 %) через 30 мин. Через 45 – 60 мин равновесная концентрация составляет примерно 21 мкг/мл (8 %).

Состав I (PVP-K25) характеризуется максимальной концентрацией доцетаксела равной 214 мкг/мл (всего 88 % доцетаксела) через 5 мин перемешивания. Количество доцетаксела в растворе быстро снижается до 22 мкг/мл (9 %) через 10 - 30 мин и до 19 мкг/мл (8 %) через 60 мин.

Состав E (PVP-K30) характеризуется максимальной концентрацией, составляющей 213 мкг/мл (90 % доцетаксела) и достигающейся через 5 мин. Через 10 – 25 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается, достигая равновесной концентрации равной 20 мкг/мл (8 %) через 45 мин.

Состав J (PVP-K90) характеризуется максимальной концентрацией, составляющей 214 мкг/мл (88 % доцетаксела) и достигающейся через 10 мин. Через 15 мин количество доцетаксела в растворе всё ещё составляет 151 мкг/мл (61 %). Через 60 мин концентрация доцетаксела снижается до 19 мкг/мл (7 %).

Выводы

Этот опыт показывает, что длина цепи PVP влияет как на степень перенасыщения, так и на период, когда сохраняется период перенасыщения. Применение PVP с более длинными цепями приводит к более высоким максимальным концентрациям доцетаксела и к более длительному периоду перенасыщенности, следовательно, к большей растворимости в течение более продолжительного периода времени.

4.4 : Лекарственная нагрузка

В четвёртом опыте изучали влияние лекарственной нагрузки на растворимость доцетаксела. Сравнивали данные опыта по определению растворимости с применением составов Е и К-N. Результаты показаны на Фигуре 14. Состав Е испытывали четыре раза, а составы К-N – два раза.

Состав N (1/21 доцетаксела от веса всей композиции; 5 : 95 вес /вес доцетаксел : PVP) обеспечивает максимальную концентрацию доцетаксела равную 197 мкг/мл (всего 79 % доцетаксела) через 10 мин. Через 15 мин количество доцетаксела в растворе всё ещё составляет 120 мкг/мл (48 %) и через 15 – 30 мин концентрация доцетаксела снижается до 24 мкг/мл (12 %). Через 60 мин концентрация доцетаксела составляет 20 мкг/мл (8 %).

Состав Е (1/11 доцетаксела от веса всей композиции; 10 : 90 вес/вес доцетаксел : PVP) обеспечивает максимальную концентрацию доцетаксела равную 213 мкг/мл (всего 90 % доцетаксела) через 5 мин. В промежуток времени между 10 и 30 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается и достигает равновесной концентрации, равной 20 мкг/мл (8 %) через 45 мин.

Состав М (1/6 доцетаксела от веса всей композиции; 20: 80 вес/вес доцетаксел : PVP) обеспечивает концентрацию доцетаксела равную 196 мкг/мл (всего 80 % доцетаксела) после перемешивания в течение 10 мин. Количество доцетаксела в растворе уменьшается в промежуток времени между 10 и 30 мин до 25 мкг/мл (10 %) и через 60 мин концентрация доцетаксела составляет 18 мкг / мл (7 %).

Состав L (1| 3 доцетаксела по весу в расчёте на композицию; отношение доцетаксела к PVP равно 40 : 60 вес/вес) характеризуется концентрацией доцетаксела

равной 176 мкг/мл (71 %) через 5 мин перемешивания. Через 5 – 10 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается до 42 мкг/мл (17 %) и через 60 мин концентрация доцетаксела составляет 18 мкг/мл (7 %).

5

Состав К (5/7 доцетаксела по весу в расчёте на композицию; отношение доцетаксела к PVP равно 75 : 25 вес/вес) характеризуется максимальной концентрацией доцетаксела равной 172 мкг/мл (71 %) через 5 мин перемешивания. Через 5 – 10 мин количество доцетаксела в растворе быстро уменьшается до 42 мкг/мл (17 %) и через 60 мин концентрация доцетаксела составляет 18 мкг/мл (7 %).

10

Выводы

Этот эксперимент показывает, что количество PVP-K30 по отношению к количеству доцетаксела, используемому в твёрдой дисперсии, влияет как на степень перенасыщения, так и на время сохранения периода перенасыщенности. Применение более высоких лекарственных нагрузок приводит к более низким максимальным концентрациям доцетаксела и уменьшению периода перенасыщенности, и тем самым к более низкой растворимости со временем.

25

4.5 : Сравнение растворимости с растворимостью известной из уровня техники композиции

30

В этом эксперименте сравнивали композицию, содержащую твёрдую дисперсию 15 мг доцетаксела, 135 мг PVP-K30 и 15 мг SDS, с известной по литературе композицией, содержащей твёрдую дисперсию 5 мг доцетаксела и PVP-K30 (см. Chen et al. (95)). Результаты определения растворимости, с применением теста, описанного Chen (95), показаны на Фигурах 15 и 16. Этот тест проводили в имитированной кишечной жидкости и результаты сравнивали с литературными данными Chen. Результаты показаны на Фигуре 17.

35

40

Результаты

45

Из Фигуры 15 можно видеть, что композиция Chen et al. обеспечивает растворение максимум примерно 80 % из 5 мг доцетаксела в композиции в 900 мл воды. Для достижения этого максимума требуется более 5 ч. В композиции доцетаксела, PVP-K30 и SDS растворялось 100 % из 15 мг доцетаксела примерно через 60 мин.

50

На Фигуре 16 показана абсолютная концентрация доцетаксела. Композиция Chen обеспечивает максимальную концентрацию доцетаксела равную примерно 4,2 мкг /мл через примерно 5 мин. В композиции доцетаксела, PVP-K30 и SDS обеспечивается максимальная концентрация доцетаксела, равная примерно 16,7 мкг/мл, через примерно 60 мин.

На Фигуре 17 видно, что капсулы доцетаксела обеспечивают растворимость, равную 28 мкг/ мл (> 90 %). Твёрдая дисперсия, описанная Chen et al. (доцетаксел + PVP-K30), имеет растворимость 4,2 мкг/мл (меньше, чем 80 % из твёрдой дисперсии 5 мг доцетаксела, взятого для растворения в 900 мл). Состав капсулы, таким образом, обеспечивает растворимость, которая выше в 6,6 раз при более высокой скорости растворения (максимальное значение достигается через 30 мин, у Chen – через 90 - 120 мин).

Выводы

Из этих результатов видно, что композиция на основе доцетаксела, PVP-K30 и SDS обеспечивает большую скорость растворения и более высокую растворимость по сравнению с композицией Chen. Для биодоступности важно, как быстро растворяется лекарство и что растворимость достигается через 0,5 – 1,5 ч.

Основываясь на результатах, полученных Chen, специалист не мог считать, что увеличение количества доцетаксела в композиции будет приводить к повышению абсолютной растворимости доцетаксела. Поскольку в композиции Chen в 900 мл воды растворяется только 80 % из 5 мг доцетаксела (то есть 4 мг), нельзя было ожидать, что увеличение количества доцетаксела до 15 мг вызовет растворение доцетаксела в количестве более 4 мг. Таким образом, можно было ожидать, что в композиции с 15 мг доцетаксела согласно Chen будет растворяться максимум около 27 % доцетаксела по сравнению со 100 % для композиции, содержащей доцетаксел, PVP-K30 и SDS. Следовательно, композиция, содержащая доцетаксел, PVP-K30 и SDS обеспечивает неожиданно хорошие результаты по сравнению с композицией, описанной Chen.

4.6 : Опыт по определению растворимости в имитированной кишечной жидкости без панкреатина (SIF_{sp})

В этом опыте определяли растворимость капсул, содержащих твёрдую дисперсию основе доцетаксела, PVP-K30 и SDS в имитированной кишечной

жидкости без панкреатина (SIF_{sp}). Капсулы содержали 15 мг доцетаксела согласно составу Е (см. Таблицу 15). SIF_{sp} готовили в соответствии с USP 28. Капсулы, содержащие 15 мг доцетаксела, растворяли в 500 мл USP SIF_{sp} при температуре 37 ° С при перемешивании со скоростью 75 об/мин. Результаты показаны на Фигурах 18 и 19.

Фигуры 18 и 19 показывают, что почти 100 % доцетаксела растворилось. Это эквивалентно абсолютной концентрации доцетаксела равной примерно 29 мкг/мл, которая достигается через примерно 30 мин. Таким образом, композиция характеризуется относительно высокой растворимостью, достигаемой в довольно короткий промежуток времени.

4.7 : Стабильность

Было установлено, что твёрдая дисперсия, содержащая доцетаксел, PVP-K30 и SDS в составе Е (см. Таблицу 15), которая была использована в капсулах для клинических испытаний (см. следующий ниже пример), является стабильной и химически (нет разложения), и физически (нет изменений в растворимости) в течение по меньшей мере 80 дн, когда она хранилась при температуре между 4 и 8 ° С.

Пример 5 : Данные клинических испытаний составов

Материалы и методы

На стадии I клинических испытаний участвовали 10 пациентов.

Этим пациентам присвоили следующие номера : 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309 и 310.

Этим пациентам давали лекарство, которое состояло из жидкой композиции доцетаксела или твёрдой композиции, содержащей твёрдую дисперсию доцетаксела, PVP-K30 и SDS (далее называется MODRA).

Жидкий состав

Доза доцетаксела : 30 мг для всех пациентов (за исключением пациента 306, который получал 20 мг доцетаксела). Дозу, равную 30 мг, готовили следующим образом : 3,0 мл Taxotere® для внутривенного введения (содержит 10 мг доцетаксела на мл полисорбата 80 (25 % об/об), этанола (10 % вес/вес) и воды) смешивали с водой до

конечного объёма равного 25 мл. Этот раствор пациенты принимали перорально со 100 мл водопроводной воды.

5 MODRA

Доза доцетаксела : 30 мг; принимали 2 капсулы с 15 мг доцетаксела на капсулу. Для дальнейшего применения в клинических испытаниях был выбран состав Е из предыдущего примера (1/11 доцетаксела, 9/11 PVP-K30 и 1/11 SDS). Новая порция состава Е была приготовлена путём растворения 1200 мг безводного доцетаксела в 120 мл трет.бутанола и 10800 мг PVP-K30 и 1200 мг SDS (см. Таблицу 15) в 80 мл воды для инъекции. К раствору PVP-K30/SDS/Wfi при постоянном перемешивании добавляли раствор доцетаксел/трет.бутанол. Полученную смесь помещали в сосуд для лиофилизации из нержавеющей стали (Gastronorm size 1|3), затем удаляли путём лиофилизации трет.бутанол и этанол (см. Таблицу 16).

20 60 желатиновых капсул размера 0 заполняли таким количеством твёрдой дисперсии, которое эквивалентно 15 мг доцетаксела, для определения точного количества доцетаксела в мг твёрдой дисперсии применяли метод HPLC. Анализ подтвердил, что капсулы содержали 15 мг доцетаксела.

25 Пациенты принимали лекарство перорально на пустой желудок утром со 100 мл водопроводной воды.

Лечение пациентов

30 Пациенты 301, 302, 303, 304 и 305 принимали только жидкий состав.

35 Пациент 306 принимал 20 мг доцетаксела в виде жидкого состава и ритонавир во время первого цикла , а во время второго цикла – то же лекарство, но с дополнительным количеством ритонавира через 4 ч после приёма доцетаксела.

40 Пациенты 307, 308, 309 и 310 принимали жидкий состав и / или MODRA. Циклы осуществляли с перерывом в неделю.

45 В соответствии с инструкцией все пациенты, принимавшие оральный доцетаксел и внутривенный состав, получали дексаметазон. Дексаметазон с дозой 4 мг давали за один час до испытуемых лекарств с последующим приёмом по 4 мг каждые

50

12 ч (2 раза). За один час до доцетаксела пациенты получали также 1 мг гранисетрона (Kytril®) для предотвращения тошноты и рвоты.

После приёма лекарств отбирали образцы крови для фармакокинетических анализов. Пустой образец брали перед приёмом. Образцы крови центрифугировали, отделяли плазму и сразу же отправляли на хранение при – 20 ° С до начала анализа. Анализ проводили методом HPLC в лицензированной лаборатории GLP (Good Laboratory Practice) (101).

Результаты

В Таблице 18 приведены данные фармакокинетических анализов.

ID	20 мг doc. lf 1x RTV	Цикл	Т продол. (час)	Конц. last	AUC last	AUC inf
306	RTV 20 мг doc. lf2xRTV	1	48,03	0,668	242,7	256,5
306	RTV	2	48,02	1,34	357,2	384,5
301	30 мг doc. lf	2	47,78	1,42	556,7	586,5
302	30 мг doc. lf	2	8,15	141	2227,1	3028,1
303	30 мг doc. lf	2	48	3,28	663,9	745,4
304	30 мг doc. lf	2	47,77	2,67	723,4	761,3
305	30 мг doc. lf	2	48,07	0,498	129,8	140,5
307	30 мг doc. lf	3	23,9	5,17	754,3	822,0
309	30 мг doc. lf	1	24,02	14,1	2127,5	2327,0
310	30 мг doc. lf	1	24,17	6,17	758,7	836,1
307	MODRA	1	24,07	4,23	420,8	473,8
307	MODRA	2	23,97	7,05	782,7	873,6
308	MODRA	1	23,95	10,9	645/7	879,2
308	MODRA	2	24,02	7,76	507,3	625,9
309	MODRA	2	23,8	7,09	892,2	994,1
310	MODRA	2	23,63	8,52	650,7	760,3

doc. lf : жидкий состав доцетаксела

MODRA : состав в капсуле доцетаксела

T last: время, когда был отобран последний образец для измерения концентрации
5 доцетаксела (в час)

Конц. last: концентрация доцетаксела в момент времени T last (в нг/мл)

AUC last : AUC, определённая до Конц. Last (нг.ч / мл)

10 AUC inf : AUC last + экстраполяция до бесконечности

Доза ритонавира во всех случаях составляла 100 мг (капсула, Norvir®).

15 Пациенты 301, 302, 303, 304, 305, 307, 309 и 310 принимали жидкий состав.

Средний и 95 % -ный доверительный интервал для величин AUC

(экстраполированных до бесконечности) равнялся 1156 (± 348) нг.ч/мл.

Вариабельность между субъектами составляла 85 %.

20 Пациент 306 принимал 20 мг доцетаксела (в виде жидкого состава) вместе со 100 мг ритонавира во время первого цикла и ту же комбинацию через одну неделю во время второго цикла, но с дополнительным количеством ритонавира, равным 100 мг, через 4
25 ч после доцетаксела, то есть принимал две дозы ритонавира, одну в момент времени $t = 0$ и вторую – в момент времени $t = 4$. Фармакокинетические кривые приведены на Фигуре 20.

30 Пациенты 307, 308, 309 и 310 принимали жидкий состав и / или MODRA.

Фармакокинетические кривые приведены на Фигуре 21.

35 На Фигуре 22 представлены фармакокинетические кривые для пациентов, которые принимали жидкий состав (307, 309 и 310) и для всех курсов ($n = 6$) для четырёх пациентов, которые принимали MODRA (307, 308, 309 и 310).

40 Фармакокинетические кривые для случаев с применением жидкого состава по сравнению со случаями с применением MODRA, но в сочетании со 100 мг ритонавира обсуждены ниже.

45 Жидкий состав (30 мг доцетаксела)

AUC_{inf} (95 % -ный доверительный интервал среднего значения) : 1156 (808 – 1504) нг.ч /мл. Вариабельность между субъектами составляла 85 % ($n = 8$).

50 MODRA (30 мг доцетаксела)

AUC_{inf} (95 % -ный доверительный интервал среднего значения) : 768 (568 – 968) нг.ч/мл. Вариабельность между субъектами составляла 29 % (n = 4). Вариабельность внутри субъектов составляла 33 % (n = 2).

5

10

В случае MODRA средняя величина AUC рассчитывалась с применением 6 кривых для четырёх пациентов. Первая доза MODRA, введённая каждому пациенту, применялась для расчёта вариабельности между пациентами. Вариабельность внутри субъектов определялась на основе данных для пациентов 307 и 308, которые получали две дозы MODRA.

15

Выводы

20

Для испытанного жидкого состава на основе доцетаксела величина AUC была примерно в 1,5 раза больше, чем в случае, когда та же самая доза (30 мг) вводилась в новом составе в капсуле (MODRA).

25

Вариабельность между субъектами при применении жидкого состава высока (85 %), в то время как индивидуальная вариабельность для состава в капсуле значительно ниже (29 %). Это важный признак нового состава капсулы, он обеспечивает гораздо более предсказуемое действие доцетаксела. При оральных схемах введения лекарств при химиотерапии низкая индивидуальная вариабельность между субъектами очень желательна также из соображений безопасности.

35

Индивидуальная вариабельность (ограниченные данные) имеет величину того же порядка, что и вариабельность между субъектами.

30

Вторая бустер-доза, равная 100 мг ритонавира, принятая через 4 ч после приёма доцетаксела, повышает AUC для доцетаксела в 1.5 раза.

40

Сравнение орального введения капсул с внутривенным введением

45

На Фигуре 23 показаны фармакокинетические кривые после внутривенного введения (20 мг доцетаксела вводились путём инфузии в течение 1 ч, Taxotere®) (n = 5 пациентов) и после орального приёма доцетаксела (30 мг доцетаксела; капсулы с MODRA, см. выше) (n = 4 пациента; 6 курсов). И внутривенное введение, и оральное введение доцетаксела предусматривали сочетание с приёмом 100 мг ритонавира (капсула, Norvir®). В соответствии с инструкциями и в случае внутривенного введения, и в случае орального введения пациентам давали дексаметазон перорально.

Доза дексаметазона равная 4 мг принималась за один час до испытуемых лекарств с последующим приёмом 4 мг каждые 12 ч (2 раза). За один час до приёма доцетаксела пациенты получали также 1 мг гранисетрона (Kytril®) для предотвращения тошноты и рвоты.

Биодоступность MODRA в капсулах была рассчитана следующим образом :

(AUC 30 мг оральн. / AUC 20 мг внутривенн.) x (20/30) x 100 % = 73 % (SD 18%).

Это показывает, что биодоступность капсул является довольно высокой при низкой вариабельности между субъектами.

15

Приведённые выше примеры предназначены для иллюстрации конкретных вариантов данного изобретения и не ограничивают его объём, который определяется следующей ниже формулой изобретения. Все документы, упомянутые в данном описании, включены в него полностью в качестве ссылок.

25

30

35

40

45

50

ССЫЛКИ

1. Demario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998; 16:2557-2567.
2. Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative therapy. *J Clin Oncol* 1997;15: 1 10-1 15.
3. Meerum Terwogt JM, Beijnen JH, ten Bokkel Huinink WW et al. Co-administration of cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Lancet* 1998;352:285.
4. Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2031-2035.
5. Kuhn J, Rizzo J, Eckhardt J et al. Phase I bioavailability study of oral topotecan. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:474.
6. Schellens JHM, Creemers GJ, Beijnen JH et al. Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan: a new topoisomerase inhibitor. *Br J Cancer* 1996;73 : 1268- 1271.
7. Hellriegel ET, Bjornnson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:601-607.
8. Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam LJC et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and sequencing study in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:317-329.
9. Van Asperen J, van Tellingen O, Beijnen JH et al. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. *Pharmacol Res* 1998;37:429-435.
10. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7735-7738.
11. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ et al. Expression of a multidrug resistance gene in human tumours and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:265-269.
12. Van Asperen J, Mayer U, van Tellingen O et al. The pharmacological role of P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *J Pharm Sci* 1997;86:881-884.
13. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S et al. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res* 1981 ;41:1967-1972.
14. Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990;42: 155-199.

15. Slater LM, Sweet P, Stupecky M et al. Cyclosporin A reverses vincristine and daunorubicin resistance in acute lymphatic leukemia in vitro. *J Clin Invest* 1986;77: 1405-1408.
- 5 16. Hyafil F, Vergely C, Du Vignaud P et al. In vitro and in vivo reversal of multidrug resistance by GF120918, an acridonecarboxamide derivative. *Cancer Res* 1993;53:4595-4602.
- 10 17. Van Zuylen L, Sparreboom A, Van der Gaast A et al. The orally administered P-glycoprotein inhibitor RI 01933 does not alter the plasma pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2000;6:1365-1371.
- 15 18. Dantzig AH, Shepard RL, Cao J et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by a potent cyclopropylidibenzosuberane modulator, LY335979. *Cancer Res* 1996;56:4171- 4179.
- 20 19. Relling MV. Are the major effects of P-glycoprotein modulators due to altered pharmacokinetics of anticancer drugs? *Ther Drug Monit* 1996; 18:350-356.
- 25 20. Lum BL, Fisher GA, Brophy NA et al. Clinical trials of modulation of multidrug resistance: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Cancer* 1993;72(suppl 11): 3502-3514.
21. Dalton WS, Crowley JJ, Salmon SS et al. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1995;75:815-820.
- 30 22. Milroy R. A randomised clinical study of verapamil in addition to combination chemotherapy in small cell lung cancer. West of Scotland Lung Cancer research Group and the Aberdeen Oncology Group. *Br J Cancer* 1993;68:813-818.
23. Wishart GC, Bissett D, Paul J et al. Quinidine as a resistance modulator of epirubicin in advanced breast cancer: mature results of a placebo controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 1994;12: 1771-1777.
- 35 24. Wacher VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog* 1995;13:129-134.
- 40 25. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;27: 161-170.
26. Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y et al. Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J Pharm Sci* 1998;87:1322-1330.
- 45 27. Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1036-1045.
- 50 28. De Bruin M, Miyake K, Litman K et al. Reversal of resistance by GF120918 in cell lines expressing the half transporter, MXR. *Cancer Lett* 1999;146:117-126.

29. Maliepaard M, van Gastelen MA, Tohgo A et al. Circumvention of BCRP-mediated resistance to camptothecins in vitro using non-substrate drugs or the BCRP inhibitor GF 120918. *Clin Cancer Res* 2001; 7:935-941.
- 5 30. Guengerich FP. In vitro techniques for studying drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1998; 24:521-533.
- 10 31. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *CHn Pharmacokinet* 1998; 35:361-390.
- 15 32. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG et al. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest* 1987; 80: 1029-1036.
- 15 33. Lown KS, Kolars JC, Thummel KE. Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test. *Drug Metab Dispos* 1994; 22:947-955.
- 20 34. Huizing MT, Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13:381-404.
- 25 35. Fujita H, Okamoto M, Takao A et al. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals. Part 1. Blood levels. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21 :653-658.
- 25 36. Eiseman JL, Eddington ND, Leslie J et al. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in CD2F1 mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34:465-471.
- 30 37. Rowinsky EK, Wright M, Monsarrat B et al. Clinical pharmacology and metabolism of taxol (paclitaxel): update 1993. *Ann Oncol* 1994;5(suppl 6):S7-S16.
- 35 38. Sonnichsen DS, Liu Q, Schuetz EG et al. Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:566-575.
- 35 39. Walle T, Walle K, Kumar GN et al. Taxol metabolism and disposition in cancer patients. *Drug Metabol Dispos* 1995;23:506-512.
- 40 40. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ et al. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anticancer Drugs* 1998;1 : 1-17.
- 40 41. Van Asperen J, van Tellingen O, Sparreboom A et al. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the P-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br J Cancer* 1997;76: 1 181-1 183.
- 45 42. Van Asperen J, van Tellingen O, van der Valk MA et al. Enhanced oral absorption and decreased elimination of paclitaxel in mice with cyclosporin A. *Clin Cancer Res* 1998;4:2293-2297.
- 50 43. Harris JW, Rahman A, Kim BR et al. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res* 1994;54:4026-4035.

44. Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerie P et al. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res* 1994;54:386-392.
- 5 45. Webber IR, Peters WH, Back DJ. Cyclosporin metabolism by human gastrointestinal mucosal microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:661-664.
- 10 46. Bardelmeijer HA, Beijnen JH, Brouwer KR et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin Cancer Res* 2000;6:4416- 4421.
- 15 47. Wils P, Phung-Ba V, Warnery A et al. Polarized transport of docetaxel and vinblastine mediated by P-glycoprotein in human intestinal epithelial cell monolayers. *Biochem Pharmacol* 1994;48: 1528- 1530.
48. Shirakawa K, Takar K, Tanigawara Y et al. Interaction of docetaxel (Taxotere) with human P- glycoprotein. *Jpn J Cancer Res* 1999;90: 1380- 1386.
- 20 49. Bardelmeijer HA, Ouwehand M, Buckle T et al. Low systemic exposure of oral docetaxel in mice resulting from extensive first-pass metabolism is boosted by ritonavir. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002;43:262 and *Cancer Research* 2002;62:6158-6164.
- 25 50. Marre F, Sanderink GJ, Desousa G et al. Hepatic biotransformation of docetaxel (taxotere) in vitro: involvement of the CYP3A subfamily in humans. *Cancer Res* 1996;56: 1296-1302.
51. Meerum Terwogt JM, Malingrò MM, Beijnen JH et al. Coadministration of cyclosporin enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999;5:3379-3384.
- 30 52. Malingré MM, Terwogt JM, Beijnen JH et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral paclitaxel. *J Clin Oncol* 2000; 18:2468-2475.
- 35 53. Malingré MM, Schellens JHM, van Tellingen O et al. Metabolism and excretion of paclitaxel after oral administration in combination with cyclosporin A and after intravenous adminisration. *Anticancer Drugs* 2000; 11:813-820.
54. Gianni L, Kearns CM, Giani A et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its phamacokinetic/pharmacodynamic relationship in humans. *J Clin Oncol* 1995;13: 180-190.
- 40 55. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ et al. Tissue distribution, metabolism and excretion of paclitaxel in mice. *Anticancer Drugs* 1996;7:78-86.
- 45 56. van Tellingen O, Huizing MT, Panday VR et al. Cremophor EL causes (pseudo) nonlinear pharmacokinetics of paclitaxel in patients. *Br J Cancer* 1999;81 :330-335.
57. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. A phase I and pharmacokinetic study of bidaily dosing of oral paclitaxel in combination with cyclosporin A. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47:347-354.

50

58. Malingrò MM, Beijnen JH, Rosing H et al. The effect of different doses of cyclosporin A on the systemic exposure of orally administered paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2001 ; 12:351-358.
- 5 59. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. Co-administration of GF120918 significantly increases the systemic exposure to oral paclitaxel in cancer patients. *Br J Cancer* 2001;84:42-47.
- 10 60. Kruijzer CMF, Schellens JHM, Mezger J et al. A phase II and pharmacological study of weekly oral paclitaxel (Paxoral®) plus cyclosporin A (CsA) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J CHn Oncol* 2002;20:4508-4516.
- 15 61. Wozniak AJ. Single agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999;26(suppl 16):62-66.
62. Ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissaini A et al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based therapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:85-94.
- 20 63. Socinski MA. Single-agent paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 1999;4:408-416.
- 25 64. Miller V, Kris M. Docetaxel (Taxotere) as a single agent and in combination chemotherapy for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2000;27(suppl 3):3-10.
- 30 65. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074-1080.
66. Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhauss R et al. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12(suppl 2):S101-S106.
- 35 67. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS et al. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:412-416.
- 40 68. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin. A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991 ;9: 827-831.
- 45 69. Webb A, Cunningham D, Scarffe H et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
70. Boot H, Cats A, Tonino S et al. Epirubicin, cisplatin and continuous 5-FU chemotherapy (ECF-regimen) in patients with cancer of the gastroesophageal junction and stomach. *Gastroenterology* 2002;122(suppl):A601.

71. Ohtsu A, Boku N, Tamura F et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21 :416-419.
- 5 72. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998;9:307-310.
- 10 73. Einzig AL, Lipsitz S, Wiernik PH et al. Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Invest New Drugs* 1995;3:223-227.
- 15 74. Huizing MT, Keung AC, Rosing H et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11 :2127-2135.
- 20 75. Malingré MM, Richel DJ, Beijnen JH et al. Coadministration of cyclosporin A strongly enhances the oral bioavailability of docetaxel. *J Clin Oncol* 2001 ;19:1 160-1 166.
76. Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1212-1219.
- 25 77. Kruijtzer CMF, Malingré MM, Schornagel JH et al. A phase II study with weekly oral docetaxel and cyclosporin A in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 ;20: 1941.
78. Luck HJ, Donne S, Glaubitz M et al. Phase I study of weekly docetaxel (Taxotere®) in heavily pretreated breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33(suppl): 158.
- 30 79. Hainsworth JD, Burris 3rd HA, Yardley DA et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *J Clin Oncol* 2001 ; 19:3500-3505.
80. Bruno R, Hille D, Riva A et al. Population pharmacokinetics/ pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 187-196.
- 35 81. Rosing H, Lustig V, van Warmerdam LJ et al. Pharmacokinetics and metabolism of docetaxel administered as a 1-h intravenous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:213-218.
- 40 82. Myers BD, Ross J, Newton L et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311 :699-705.
83. Mastalerz H, Cook D, Fairchild CR, Hansel S, Johnson W, Kadow JF, Long BH, Rose WC, Tarrant J, Wu MJ, Xue MQ, Zhang G, Zoeckler M, Vyas DM. The discovery of BMS-275183: an orally efficacious novel taxane. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11 : 4315-23.
- 45 84. J. Collett, C. Moreton. Modified-release peroral dosage forms. In: M. E. Aulton, editor. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*, 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 2002: 289-305.

50

85. R. Bruno and G. J. Sanderink, Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere (docetaxel). Cancer Surv 17, 305-313 (1993).
- 5 86. W. J. Loos, S. D. Baker, J. Verweij, J. G. Boonstra and A. Sparreboom, Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. Clin Pharmacol Ther 74, 364-371 (2003).
- 10 87. B. S. Kappelhoff, A. D. R. Huitema, K. M. L. Crommentuyn, J. W. Mulder, P. L. Meenhorst, E. C. van Gorp, A. T. Mairuhu and J. H. Beijnen, Development and validation of a population pharmacokinetic model for ritonavir used as a booster or as an antiviral agent in HIV-I -infected patients. Br J Clin Pharmacol 59, 174-182 (2005).
- 15 88. Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006 Dec;2(6):875-94
89. Xie W, Evans RM. Pharmaceutical use of mouse models humanized for the xenobiotic receptor. Drug Discov Today. 2002 May 1 ;7(9):509- 15.
- 20 90. Iyer M, Reschly EJ, Krasowski MD. Functional evolution of the pregnane X receptor. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006 Jun;2(3):381-97.
- 25 91. Wang H, LeCluyse EL. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. Clin Pharmacokinet. 2003;42(15): 1331-57.
92. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics. 2004 Jan;14(1): 1-18.
- 30 93. Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. J Pharm Sci 1999; 88(10):1058 1066.
94. Karanth H, Shenoy VS, Murthy RR. Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersions: a technical report. AAPS PharmSciTech 2006; 7(4):87.
- 35 95. Chen J, Qiu L, Hu M, Jin Y, Han J. Preparation, characterization and in vitro evaluation of solid dispersions containing docetaxel. Drug Development and Industrial Pharmacy 2008; 34:588-594.
- 40 96. Schellekens RC, Stuurman FE, van der Weert FH, Kosterink JG, Frijlink HW. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. Eur. J. Pharm. Sci. 2007 Jan; 30(1): 15-20.
- 45 97. Dressman JB, Reppas C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. Eur. J. Pharm. Sci. 2000 Oct; 11 : S73-S80.
- 50 98. The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition. Edited by Raymond Rowe, Paul Sheskey and Sian Owen. See section on Povidone.

99. Kruijzer CM, Boot H, Beijnen JH et al. Weekly oral paclitaxel as first line treatment in patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 2003;14: 197-204.
- 5 100. Helgason H, Kruijzer CM, Huitema ADR et al. Phase II and pharmacological study of oral paclitaxel (Paxoral) plus ciclosporin in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. Brit J Cancer 2006;95:794-800.
- 10 101. Kuppens IE, Van Maanen MJ, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH. Quantitative analysis of docetaxel in human plasma using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr 2005;19:355-361.

Формула изобретения

1. Твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, 15 содержащая аморфный таксан, гидрофильтральный носитель и поверхностно-активное вещество, при этом таксан, носитель и поверхностно-активное вещество находятся в форме твердой дисперсии, а весовое отношение таксана к носителю находится между 2,5:97,5 вес./вес. и 15:85 вес./вес.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что аморфный таксан получен с использованием способа выпаривания растворителя или метода лиофилизации.
3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что носитель выбран из поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленгликоля (PEG), поливинилового спирта (PVA), кросповидона (PVP-CL), сополимера поливинилпирролидона и 25 поливинилацетата (PVP-PVA), метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы; поликарилатов, полиметакрилатов, сахаров, 30 полиолов и их полимеров, таких как маннит, сахароза, сорбит, декстроза и хитозан; а также циклодекстринов.
4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что носитель выбран из поливинилпирролидона (PVP) и циклодекстрина.
5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что носитель выбран из PVP-K17, PVP-K25, PVP-K30, PVP-K60, PVP-K90 и PVP-K120.
- 35 6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой додецилсульфат натрия (SDS).
7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что весовое отношение таксана к носителю находится между примерно 2,5:97,5 вес./вес. и примерно 1:9 вес./вес.
- 40 8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что весовое отношение таксана к носителю находится между примерно 5:95 вес./вес. и примерно 1:9 вес./вес.
9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что аморфный таксан получен путем лиофилизации.
10. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что аморфный таксан получен путем 45 лиофилизации раствора таксана в капсуле для перорального введения.
11. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит ингибитор CYP3A4.
12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что ингибитор CYP3A4 представляет собой ритонавир.
- 50 13. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что таксан представляет собой доцетаксел.
14. Композиция по любому из пп.1-13 для применения в терапии.

15. Применение композиции по любому из пп.1-13 для приготовления лекарства для лечения неопластического заболевания.

16. Способ получения композиции по любому из пп.1-13, включающий стадии:

⁵ растворения таксана, гидрофильного полимерного носителя и поверхностно-активного вещества в растворителе, при этом весовое отношение таксана к носителю находится между 2,5:97,5 вес./вес. и 15:85 вес./вес.;

и лиофилизации раствора или применения способа выпаривания растворителя к раствору с получением композиции.

10

15

20

25

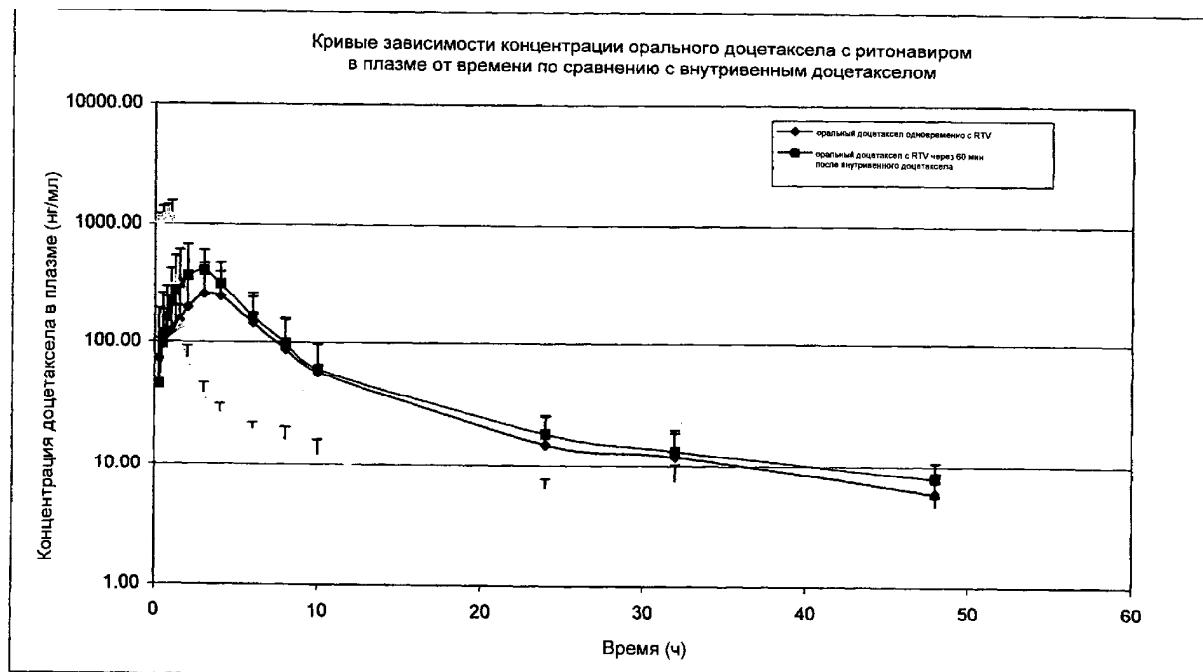
30

35

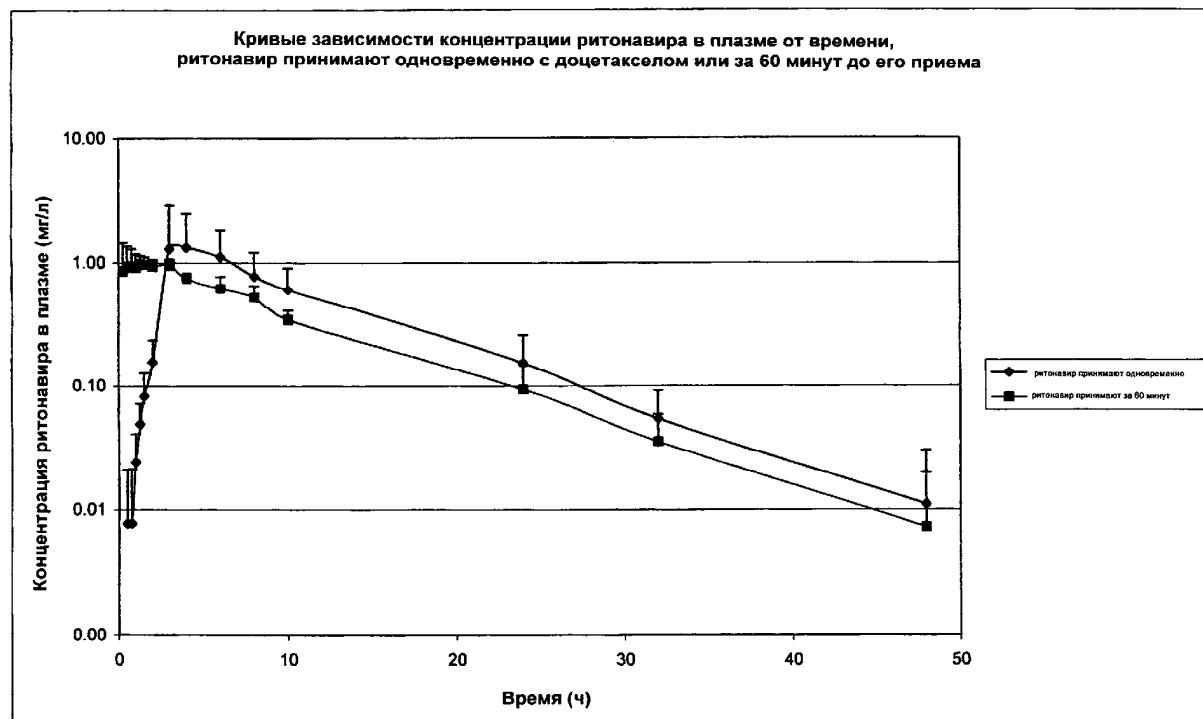
40

45

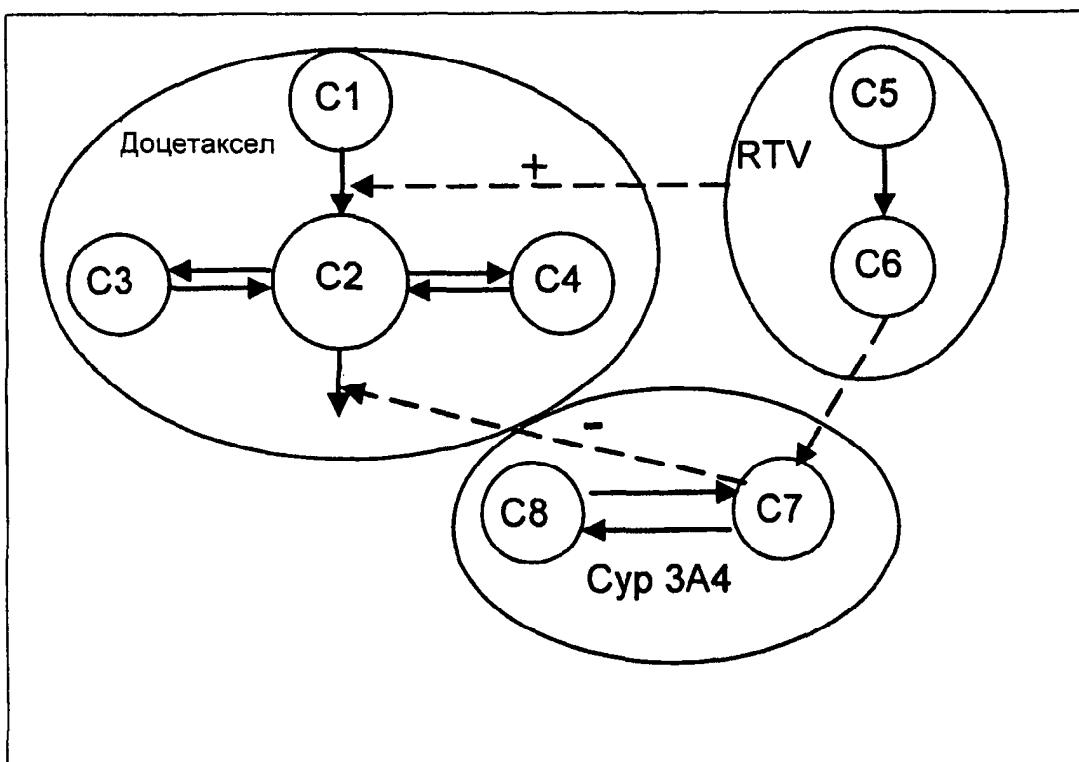
50



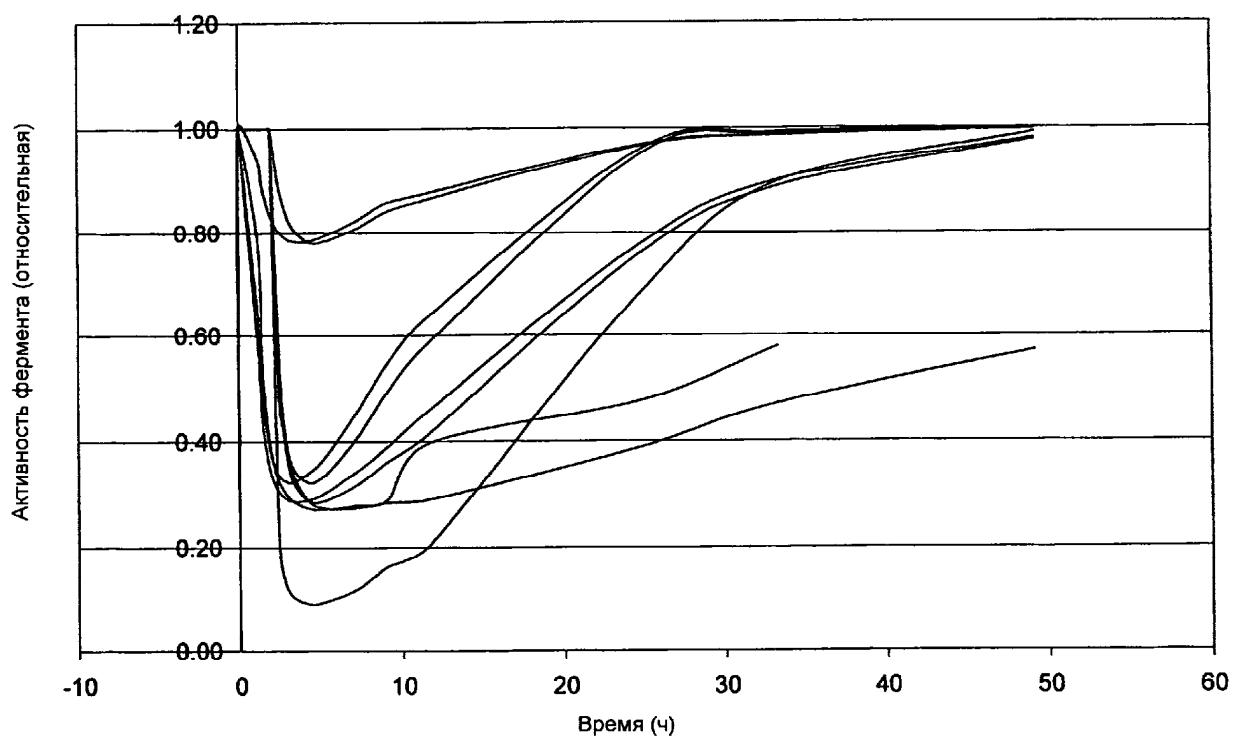
Фиг.1



Фиг.2

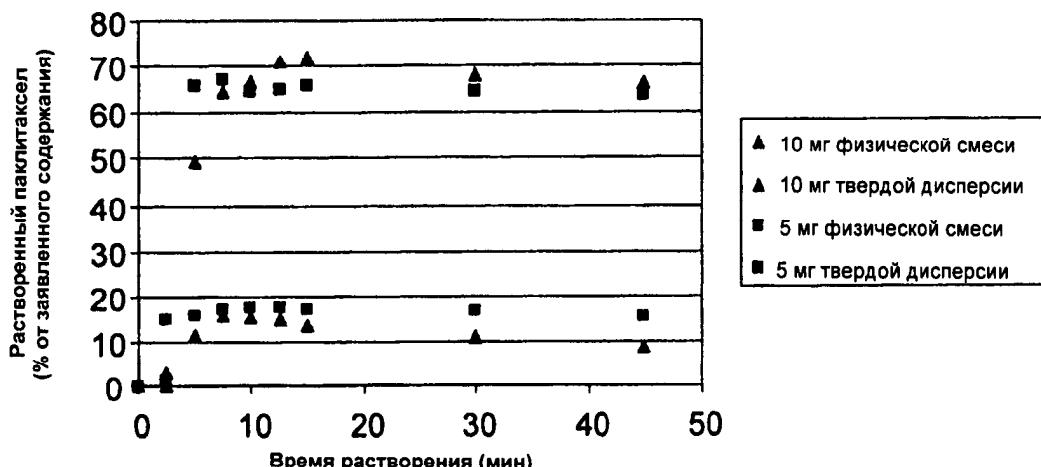


Фиг.3



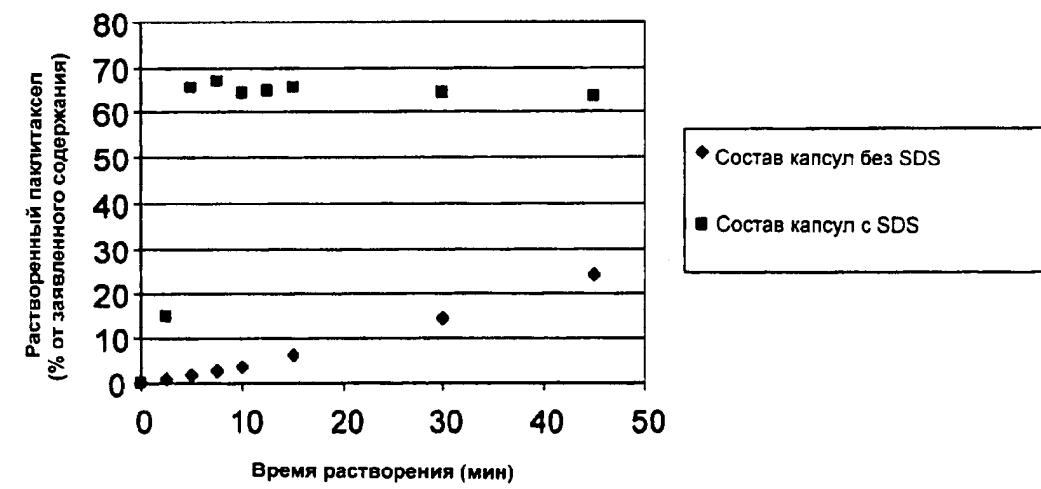
Фиг.4

**Определение растворимости твердой дисперсии
паклитаксел/PVP-K17 и физических смесей**

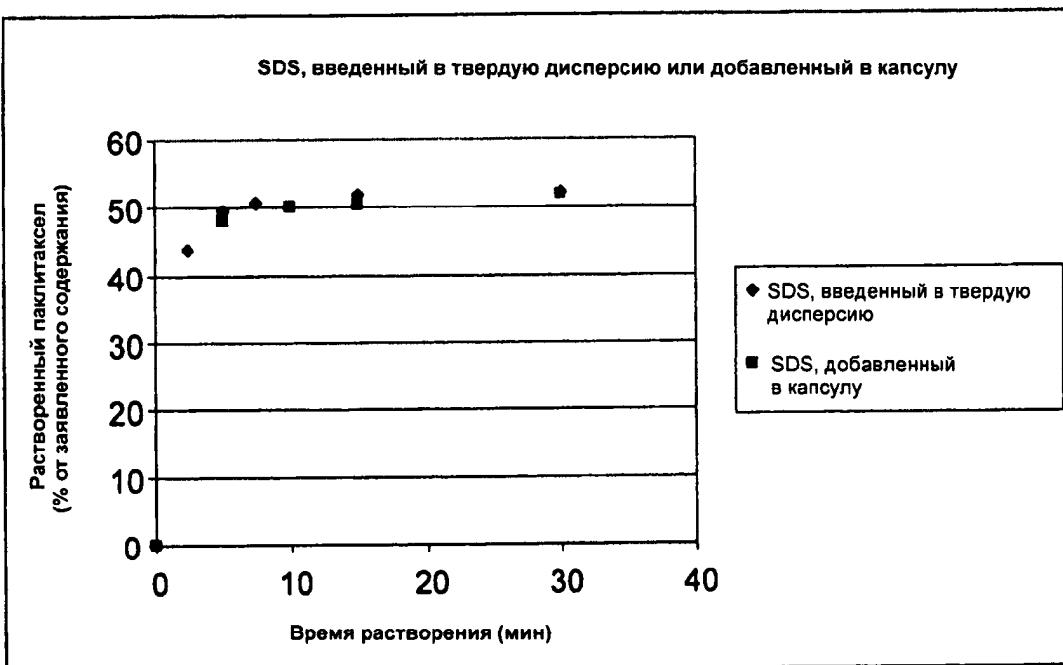


Фиг.5

**Капсула с твердой дисперсией (20% PCT в PVP-K17)
с SDS и без SDS**



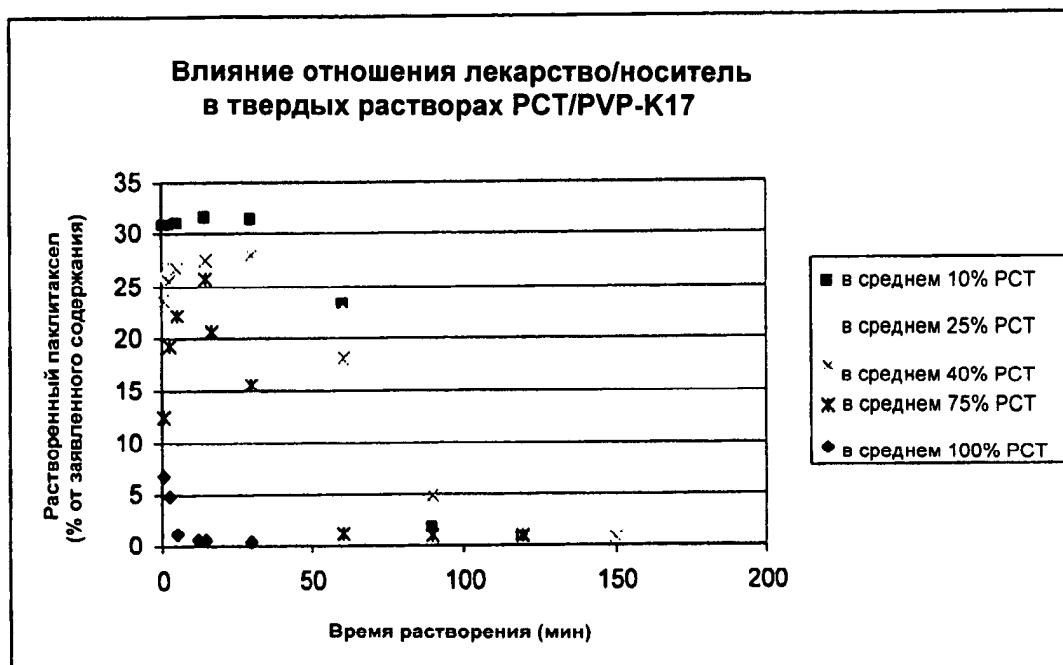
Фиг.6



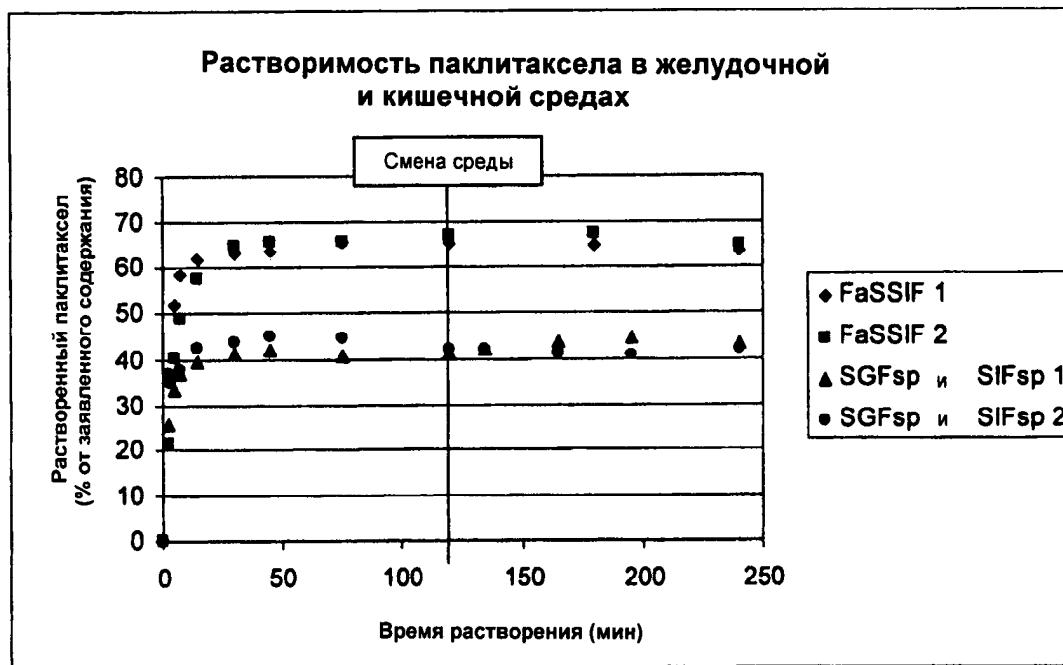
Фиг.7



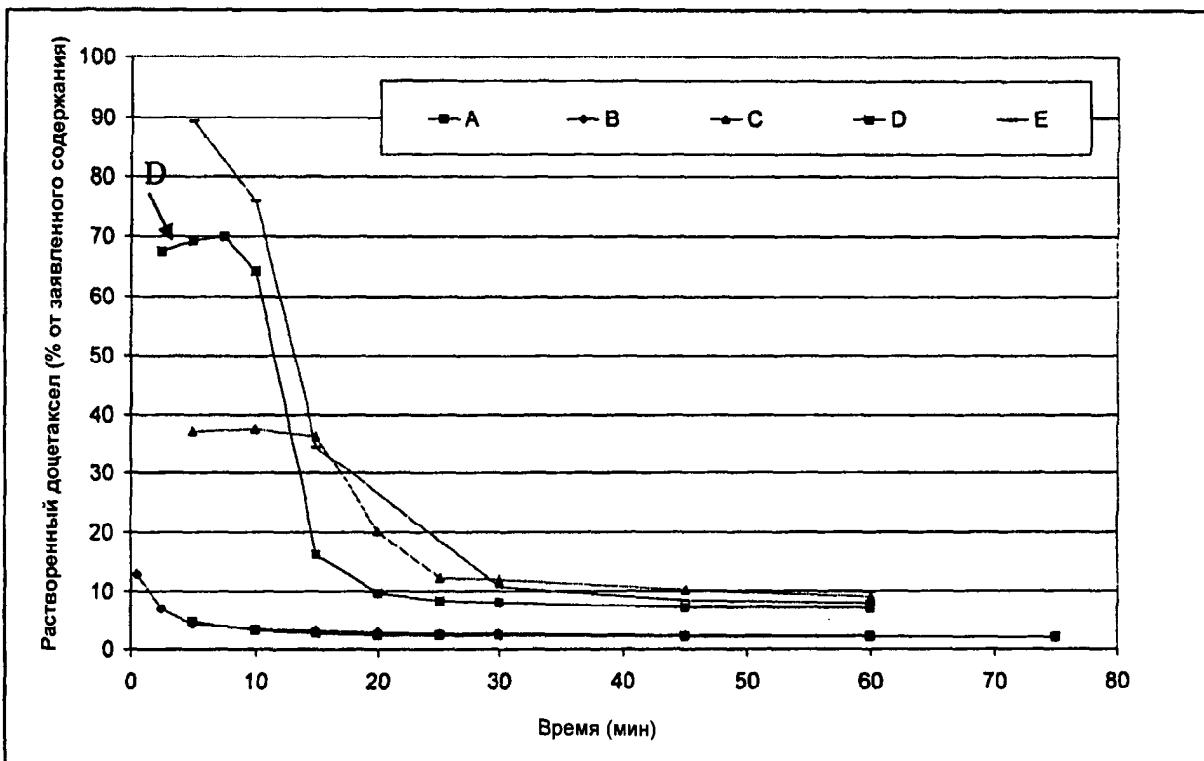
Фиг.8



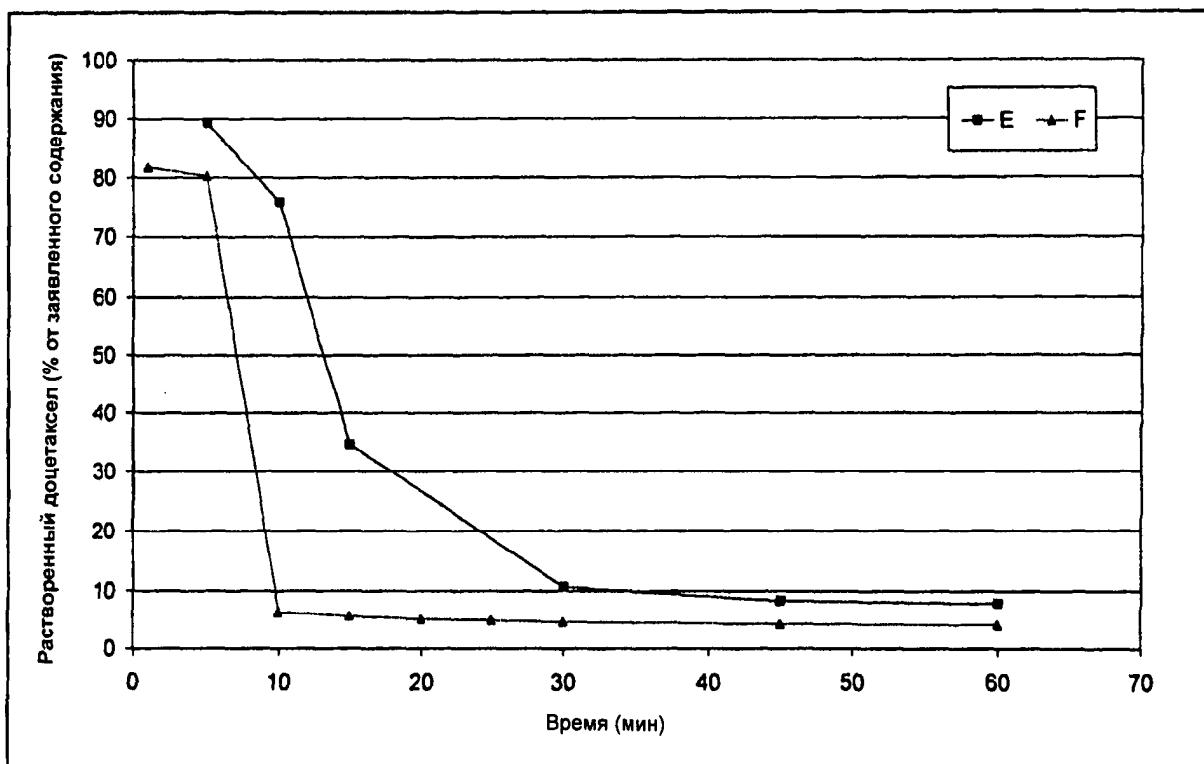
Фиг.9



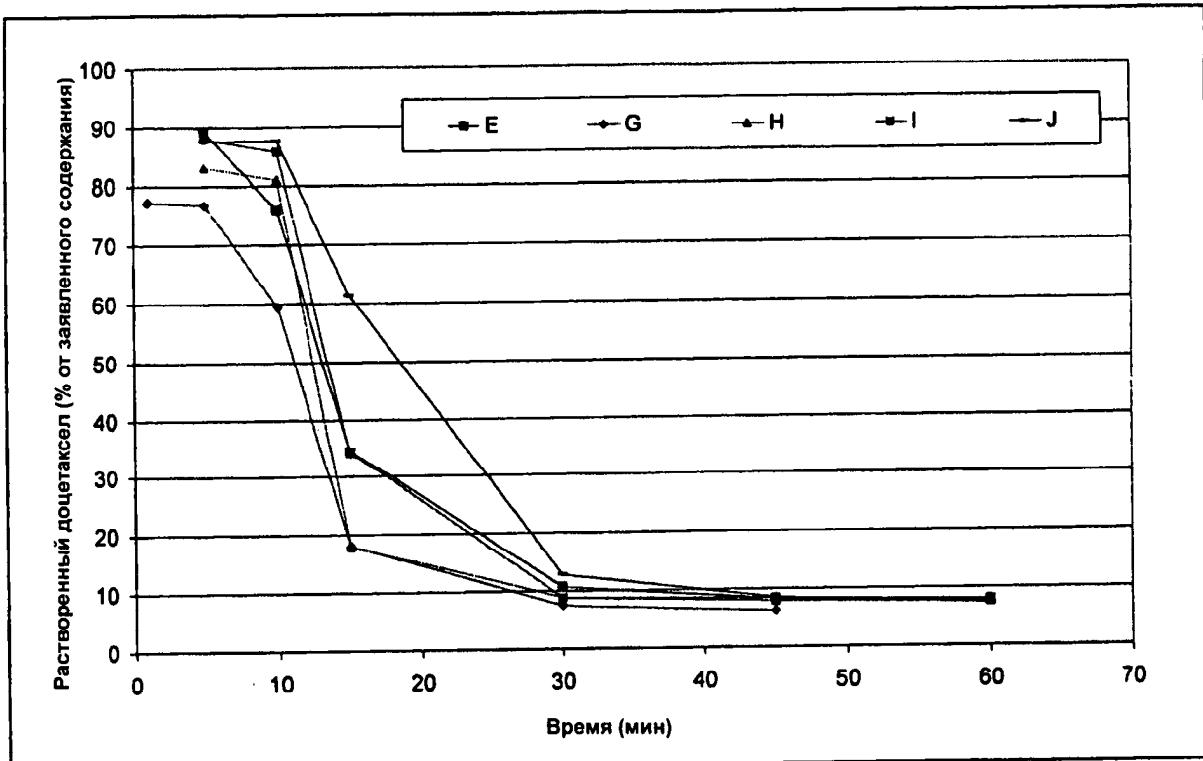
Фиг.10



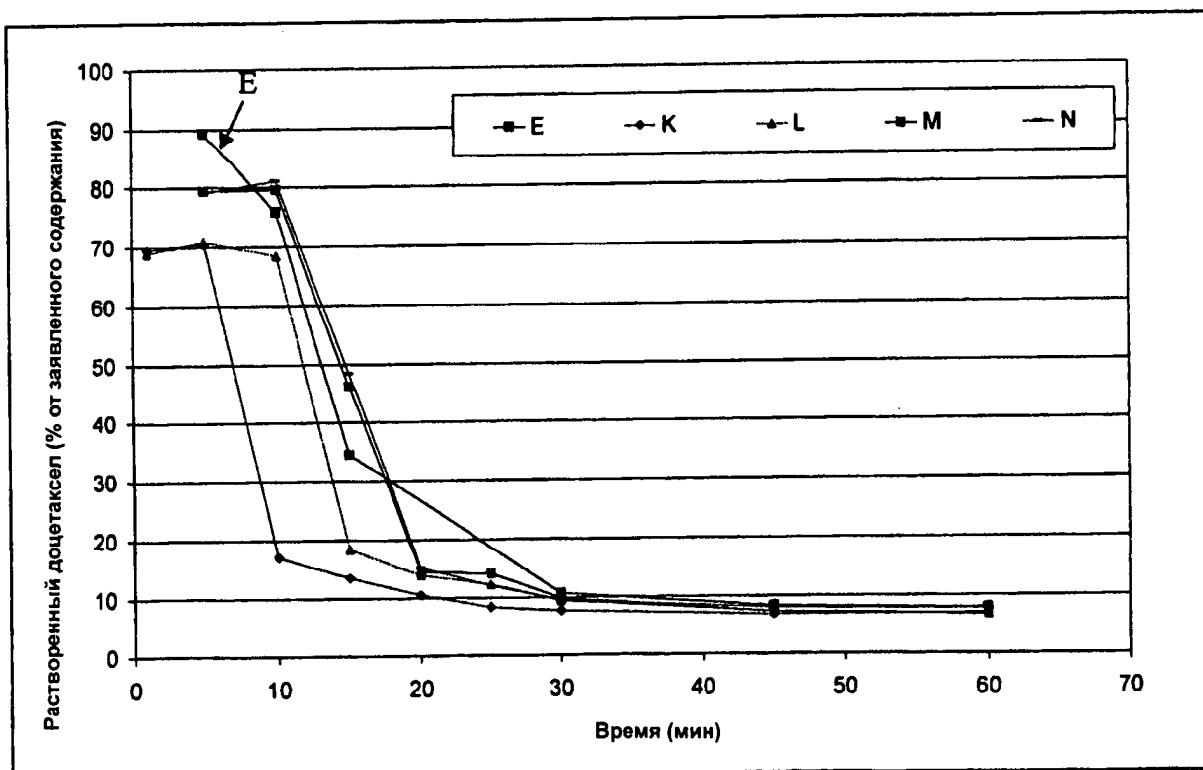
Фиг.11



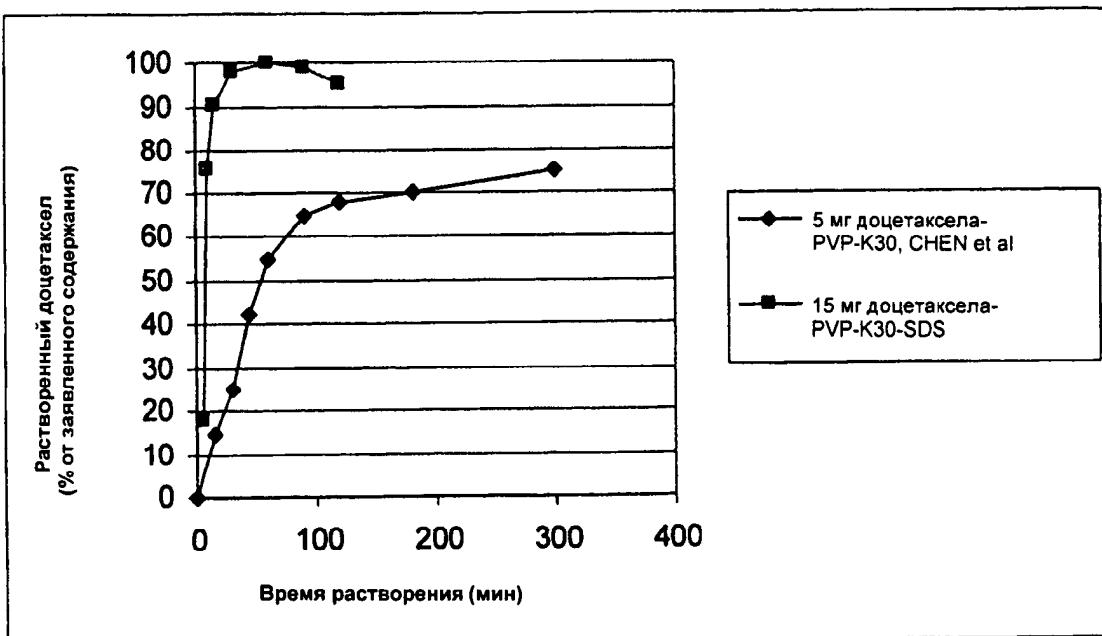
Фиг.12



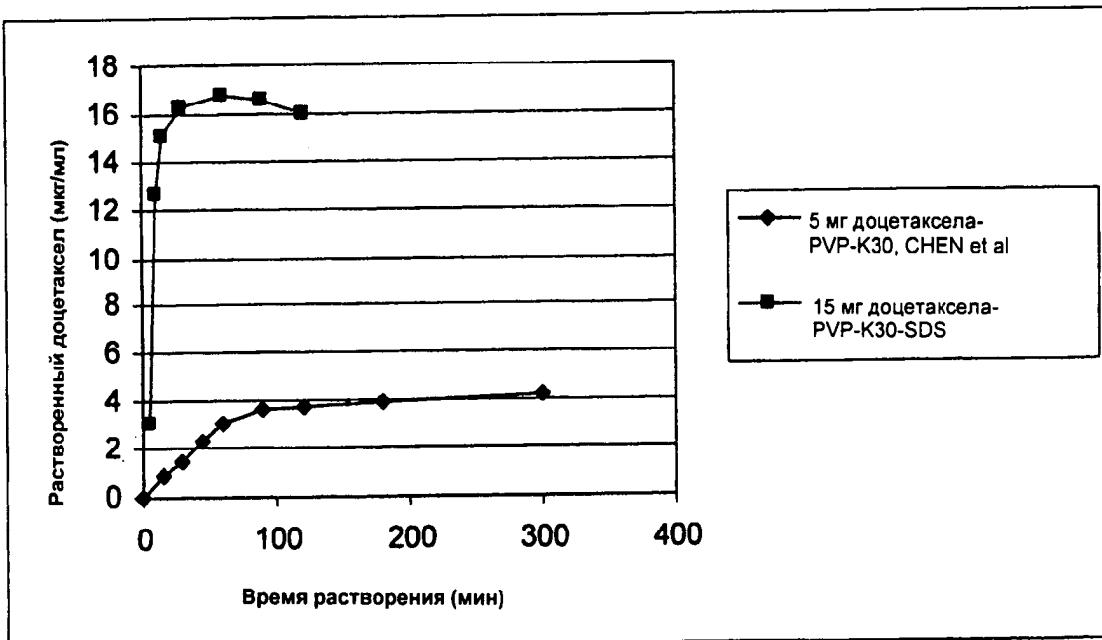
Фиг.13



Фиг.14

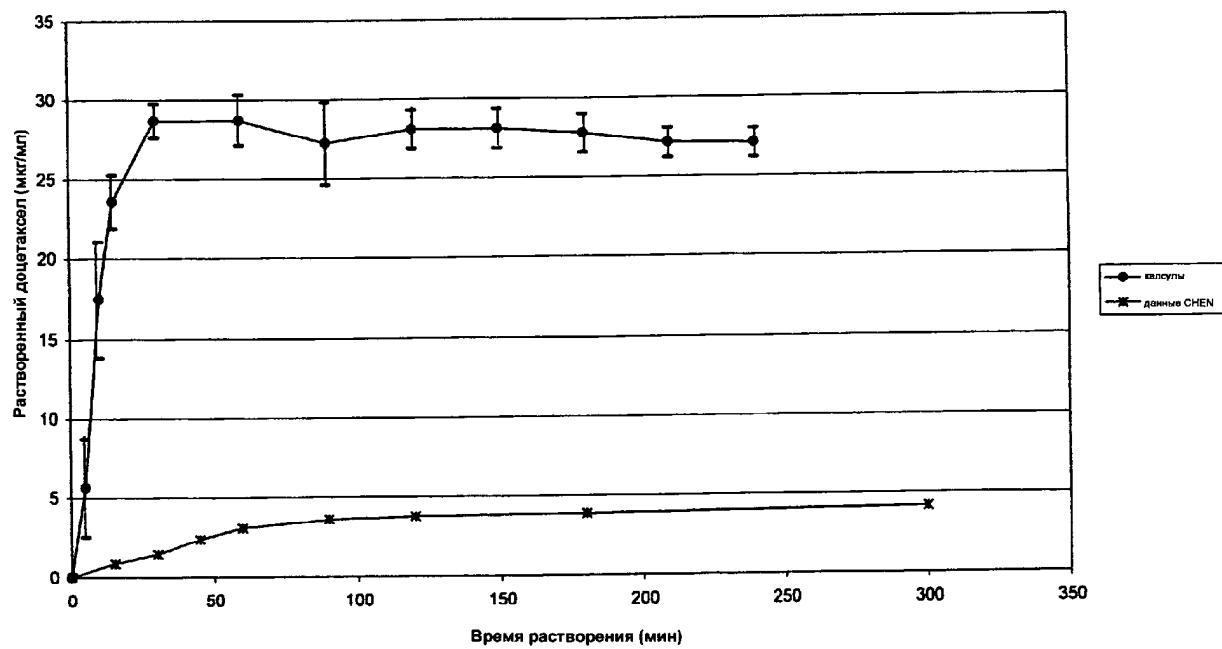


Фиг.15

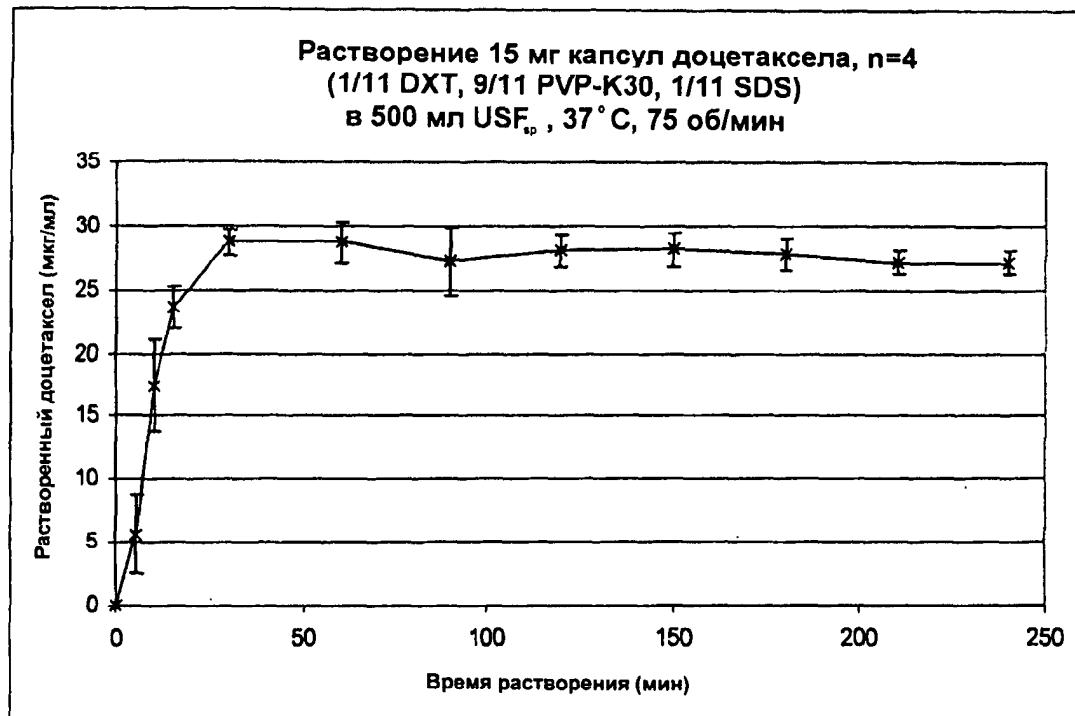


Фиг.16

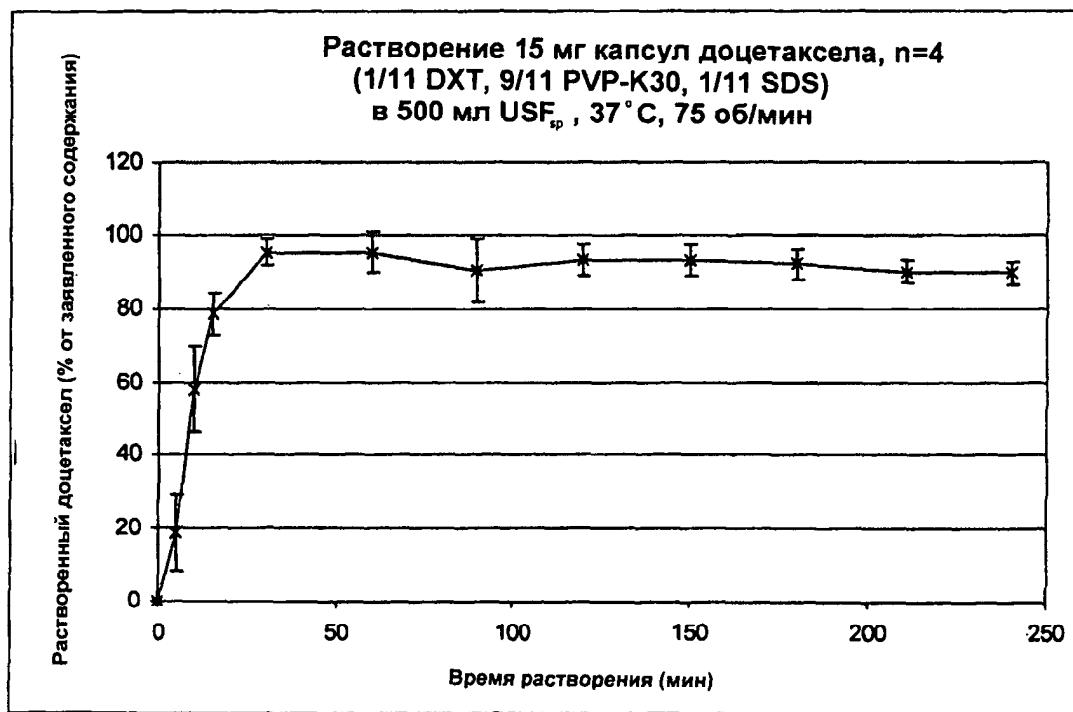
Растворение 15 мг капсул доцетаксела, n=4 (1/11 DXT, 9/11 PVP-K30, 1/11 SDS)
в 500 мл USF_{sp}, 37°C, 75 об/мин



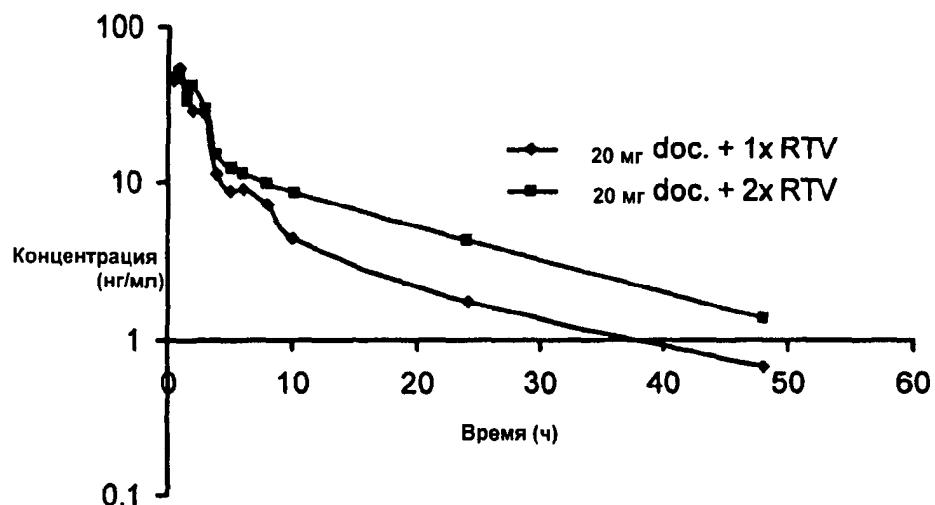
Фиг.17



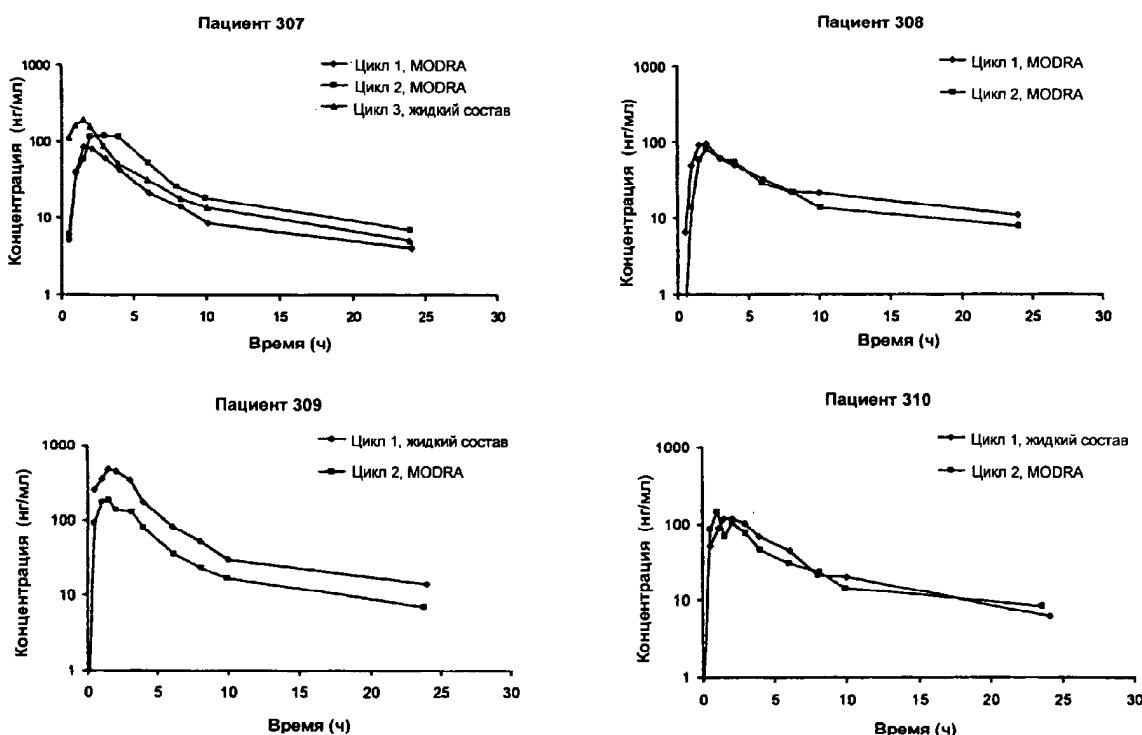
Фиг.18



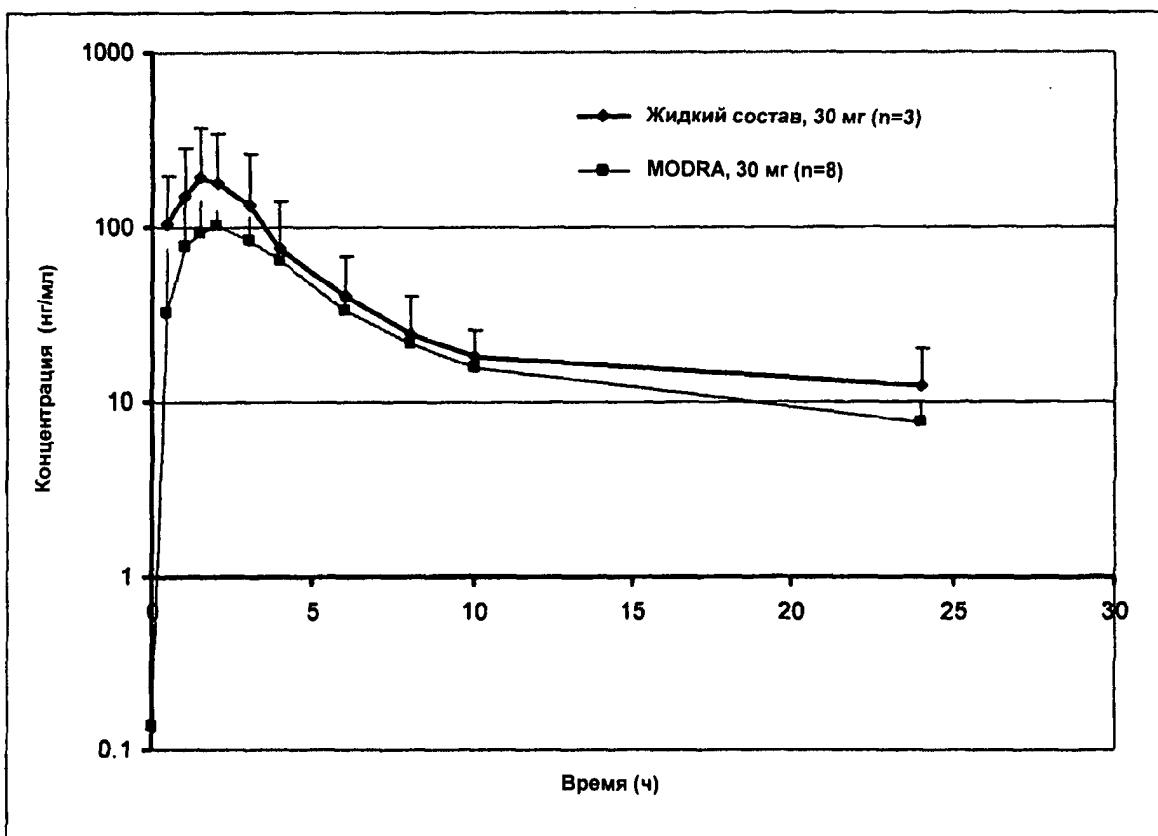
Фиг.19



Фиг.20

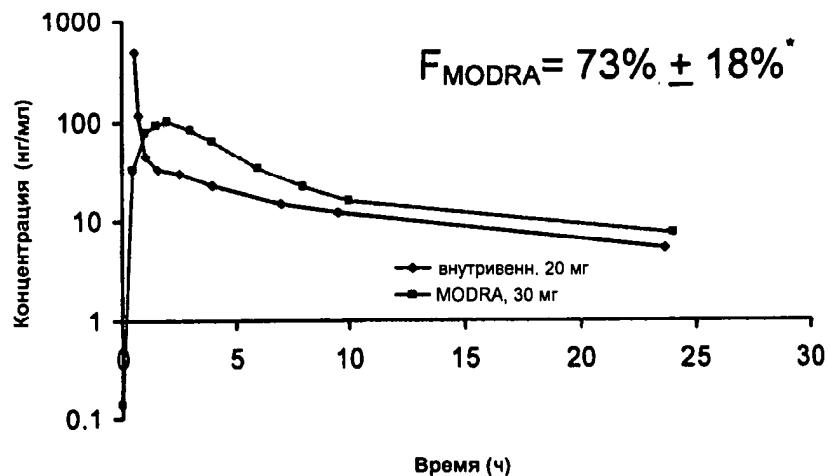


Фиг.21



Фиг.22

20 мг доцетаксела внутривенн. и 30 мг MODRA перорально,
совместно со 100 мг ритонавира



Фиг.23