



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 443 432** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009101495/15**, **20.06.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.06.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2006 CZ PV2006-403

(43) Дата публикации заявки: **27.07.2010** Бюл. № 21

(45) Опубликовано: **27.02.2012** Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 99/61451 A1**, **02.12.1999. RU 2200164 C2**, **10.03.2003. US 6136336 A**, **24.10.2000. WO 2006/029579 A**, **23.03.2006. US 5238955 A**, **24.08.1993. US 4696918 A**, **29.09.1987. WO 99/61450 A1**, **02.12.1999. WO 2006/095016 A**, **14.09.2006.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **20.01.2009**

(86) Заявка РСТ:
CZ 2007/000059 (20.06.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/147372 (27.12.2007)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**ФРАНЦ Алеш (CZ),
СОВА Петр (CZ)**

(73) Патентообладатель(и):

ПЛИВА-ЛАХЕМА А.С. (CZ)

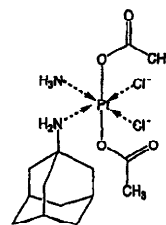
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИЕЙ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция для введения инъекцией включает смесь комплекса платины формулы II и по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина, выбранного из группы, включающей альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины и их алкилированные производные, в массовом соотношении, соответственно, от 1:0,1 до 10:1 и, необязательно, по меньшей мере, один

фармацевтически приемлемый эксципиент. Композиция приготовлена в виде водного раствора, полученного добавлением водной среды к циклодекстрину или его производному с последующим добавлением комплекса платины формулы II; или добавлением водной среды к смеси комплекса платины формулы II и по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина; или добавлением циклодекстрина или его производного к

суспензии комплекса платины формулы II в водной среде. Приготовление комплекса включения в водной среде является значительным упрощением способа получения комплекса и приготовления инъектируемой фармацевтической композиции. 2 з.п. ф-лы.



(II)

RU 2 4 4 3 4 3 2 C 2

RU 2 4 4 3 4 3 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 47/40 (2006.01)**A61K 47/48** (2006.01)**A61K 31/282** (2006.01)**A61K 33/24** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 9/19** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009101495/15, 20.06.2007**(24) Effective date for property rights:
20.06.2007

Priority:

(30) Priority:
20.06.2006 CZ PV2006-403(43) Application published: **27.07.2010 Bull. 21**(45) Date of publication: **27.02.2012 Bull. 6**(85) Commencement of national phase: **20.01.2009**(86) PCT application:
CZ 2007/000059 (20.06.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/147372 (27.12.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**FRANTs Alesh (CZ),
SOVA Petr (CZ)**

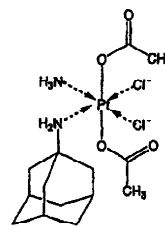
(73) Proprietor(s):

PLIVA-LAKHEMA A.S. (CZ)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INJECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: pharmaceutical composition for injections contains a mixture of platinum complex of formula II and at least one cyclodextrin and/or at least one cyclodextrin derivative selected from a group comprising alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins and their alkylated derivatives in mass ratios within 1:0.1 to 10:1 respectively, and optionally at least one pharmaceutically acceptable excipient. The composition is presented in the form of an aqueous solution prepared by adding an aqueous medium to cyclodextrin or its derivative that is followed by adding the platinum complex of formula



(II)

;

or adding the aqueous medium to the mixed platinum complex of formula II and/or at least one cyclodextrin derivative; or adding cyclodextrin or its derivative to the suspension of the platinum complex of formula II in the aqueous medium.

EFFECT: preparing the inclusion complex in the aqueous medium is considerable facilitation of the method for producing the complex and preparing the injected pharmaceutical composition.

3 cl, 5 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для введения инъекцией, содержащей в качестве активного вещества комплекс четырехвалентной платины, обладающей ограниченной растворимостью в воде и делающей возможным системную, а также местную аппликацию указанного комплекса в организм.

Предпосылки создания изобретения

Общеизвестно, что комплексы платины проявляют широкое противоопухолевое воздействие, которое используется при лечении ряда опухолевых заболеваний. До настоящего времени терапевтическая практика использует только комплексы двухвалентной платины, главным образом цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин. Было найдено, что некоторые комплексы четырехвалентной платины проявляют такую же или даже более высокую противоопухолевую активность в сравнении с комплексами двухвалентной платины и, более того, они являются менее токсичными. Конкретные примеры комплексов четырехвалентной платины были описаны как новые химические соединения в ЕР 0328274, ЕР 0423707 и РСТ/CZ99/00015.

Однако комплексы четырехвалентной платины весьма ограничено растворимы в воде, что представляет серьезную проблему в случаях, когда необходимо приготовить их жидкую, в особенности инъекционную лекарственную форму. В то время как растворимость цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина в воде составляет 0,3 мг/мл, 17 мг/мл и 8 мг/мл, соответственно, растворимость комплекса четырехвалентной платины LA-12 в воде составляет только 0,03 мг/мл. Растворимость комплексов четырехвалентной платины в воде может быть повышена согласно РСТ/CZ99/00015, где указанный патентный документ описывает приготовление лекарственных форм конкретных комплексов четырехвалентной платины в форме их комплексов включения с циклодекстринами. Согласно упомянутому патентному документу эти комплексы включения получают реакцией циклодекстринов с комплексами четырехвалентной платины в органическом растворителе с последующей сушкой вымораживанием и используют для перорального применения. Однако недостатком этого подхода является то, что количество применяемого циклодекстрина значительно ограничивает содержание комплекса четырехвалентной платины, присутствующего в пероральной лекарственной форме. Таким образом, полученная пероральная лекарственная форма является относительно объемистой и ее трудно глотать, что мешает пероральному введению больших количеств комплексов четырехвалентной платины в одной дозе. Эта ситуация может быть разрешена применением относительно хорошо растворимого в воде комплекса включения циклодекстрина с комплексом четырехвалентной платины в форме инъекции. Это, однако, значительно усложняет относительно сложное и дорогое приготовление комплекса включения циклодекстрина с комплексом четырехвалентной платины, которое до настоящего времени требует присутствия органического растворителя.

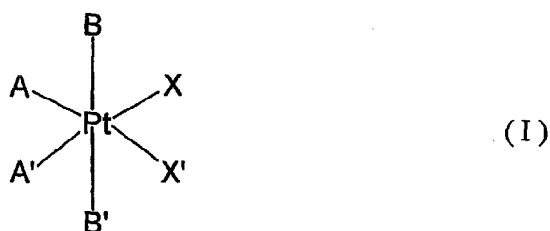
Поэтому целью настоящего изобретения является найти более простой способ приготовления комплексов включения циклодекстрина с комплексами четырехвалентной платины и предложить фармацевтическую композицию, включающую приготовленный таким образом комплекс включения, применимую в форме для инъекций.

Неожиданно было найдено, что комплексы включения определенных комплексов четырехвалентной платины с циклодекстрином могут быть просто приготовлены в исключительно водной среде, что является значительным упрощением не только их

приготовления, но также приготовления инъекционной фармацевтической композиции.

Сущность изобретения

Изобретение относится к фармацевтической композиции для инъекций, отличающейся тем, что она состоит из смеси комплекса платины общей формулы I:



в которой:

A и A' независимо друг от друга представляют NH_3 -группу или amino- или диаминогруппу, содержащую от 1 до 18 атомов углерода;

B и B' независимо друг от друга представляют атом галогена или гидроксигруппу, или являются группами $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ или $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, где R и R' независимо друг от друга представляют атом водорода, алкильную, алкенильную, арильную, аралкильную, алкиламино или алкокси группу, где указанные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода, или функциональные производные этих групп;

X и X' независимо друг от друга представляют атом галогена или монокарбоксилатную группу, включающую от 1 до 20 атомов углерода, или X и X' вместе образуют дикарбоксилатную группу, включающую от 2 до 20 атомов углерода, и по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина, и, необязательно, по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

Фармацевтическую композицию согласно изобретению преимущественно готовят в форме водного раствора, образованного добавлением водной среды к по меньшей мере одному циклодекстрину и/или к по меньшей мере одному производному циклодекстрина и последующим добавлением комплекса платины общей формулы I к полученному таким образом раствору по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина в водной среде; или добавлением по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина к суспензии производного платины общей формулы I в водной среде.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может существовать преимущественно в форме раствора вышеупомянутой лиофилизированной или высушенной распылением формы в вышеупомянутом водном растворе.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению преимущественно содержит по меньшей мере один циклодекстрин и/или по меньшей мере одно производное циклодекстрина и комплекс платины общей формулы I в массовом соотношении от 0,1:1 до 1:10, предпочтительно от 1:1 до 1:8.

Предпочтительно водной средой является вода для инъекций или водный апирогенный стерильный изотонический ацетатный, цитратный или фосфатный буфер с pH от 4 до 8, предпочтительно с pH 4.

В рамках изобретения термин "водная среда" обозначает воду для инъекций или растворы в ней эксципиентов, приемлемых для внутривенного введения согласно

Фармакопее. Предпочтительной водной средой в фармацевтической композиции согласно изобретению может быть вода или водный буфер с рН от 4 до 8, такой как цитратный или ацетатный буфер.

Изобретение таким образом предлагает фармацевтические композиции для введения инъекцией в следующих формах:

(а) сухая инъекционная форма, включающая смесь по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина и, необязательно, по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента, которая готова к употреблению после добавления водной среды;

(b) жидкая инъекционная форма, которая готова к употреблению и которая приготовлена или добавлением водной среды к сухой инъекционной форме а), или добавлением водной среды к по меньшей мере одному циклодекстину и/или по меньшей мере одному производному циклодекстрина с последующим добавлением платинового комплекса общей формулы I к полученному раствору по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина в водной среде, или добавлением по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина к суспензии платинового комплекса общей формулы I в водной среде;

(с) сухая инъекционная форма, которая получена лиофилизацией или распылительной сушкой жидкой инъекционной формы b), и которая готова к употреблению после добавления водной среды;

(d) жидкая инъекционная форма, которая готова к употреблению и которая получена добавлением водной среды к сухой инъекционной форме с).

В случае, когда в фармацевтической композиции использованы фармацевтически приемлемые эксципиенты, и такие эксципиенты уже не присутствуют в сухой инъекционной форме а), эти эксципиенты могут быть добавлены на любой стадии приготовления вышеупомянутых форм от b) до d).

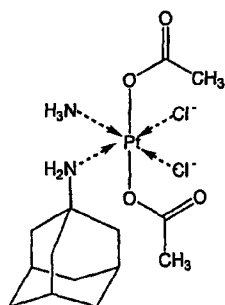
Таковыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами могут быть эксципиенты, которые обычно используются при приготовлении вводимых инъекцией лекарственных форм, например, изотонизирующие добавки, такие как хлорид натрия, или обычные противомикробные добавки, такие как, например, производные бензойной кислоты (метил- и пропилпарабены).

В качестве циклодекстринов и их производных могут быть предпочтительно использованы альфа-, бета и гамма-циклодекстрины и их алкилированные производные, в частности такие как гидроксипропил-бета-циклодекстрин или гидроксипропилметил-бета-циклодекстрин. В комплексе включения комплекс четырехвалентной платины заключен в форме частичного или полного комплекса, и такой комплекс включения практически неограниченно растворим в воде. Таким путем можно приготовить раствор комплекса включения, который затем стерилизуют мембранной фильтрацией и после этого лиофилизируют или подвергают распылительной сушке, либо просто смешать в асептических условиях платиновый комплекс общей формулы I и циклодекстрин и/или его производное и получить комплекс включения "*in situ*" уже во время приготовления жидкой инъекционной формы. Фармацевтическую композицию для введения инъекцией преимущественно применяют в форме инфузии. В каждом отдельном случае конечная концентрация и объем такой фармацевтической композиции, предназначенной для введения, должны определяться врачом.

В следующей части изобретение будет объяснено более подробно с использованием

конкретных примеров осуществления, которые имеют только иллюстративное значение и никоим образом не ограничивают объем изобретения, который однозначно определен прилагаемой формулой изобретения.

В этих примерах в качестве конкретного представителя комплексов платины общей формулы I использован комплекс (ОС-6-43)-бис(ацетато)-(1-адамантиламино)амин-дихлорплатина(IV) с кодовым названием LA-12 и формулы II:



(II)

В примерах этот конкретный платиновый комплекс обозначен своим кодовым названием.

Примеры

Пример 1

Приготовление сухой инъекционной формы платинового комплекса LA-12

Платиновый комплекс LA-12 (1 масс. часть) асептически смешивали с бета-циклодекстрином высокой чистоты (НР-бета-циклодекстрин; 3 масс. части). Затем полученной смесью заполняли стерильные апиrogenные флаконы в ламинарном боксе класса чистоты А.

Пример 2

Приготовление лиофилизированной инъекционной формы платинового комплекса LA-12

НР-бета-циклодекстрин (3 масс. части) растворяли в 40 масс. частях воды для инъекций, после чего платиновый комплекс LA-12 (1 масс. часть) постепенно добавляли к этому раствору при постоянном перемешивании. Перемешивание продолжали до полного растворения образовавшегося комплекса включения. Затем раствор стерилизовали мембранной фильтрацией (размер пор мембраны 0,22 мкм), заполняли во флаконы и подвергали лиофилизации.

Пример 3

Приготовление сухой инъекционной формы платинового комплекса LA-12

НР-бета-циклодекстрин (3 масс. части) растворяли в 40 масс. частях воды для инъекций, после чего платиновый комплекс LA-12 (1 масс. часть) постепенно добавляли к этому раствору при постоянном перемешивании. Перемешивание продолжали до полного растворения образовавшегося комплекса включения. Затем раствор стерилизовали мембранной фильтрацией (размер пор мембраны 0,22 мкм), и затем его подвергали асептической распылительной сушке. Полученный порошок асептически заполняли в стерильные апиrogenные флаконы в ламинарном боксе класса чистоты А.

Пример 4

Приготовление лиофилизированной инъекционной формы платинового комплекса LA-12

Платиновый комплекс LA-12 (1 масс. часть) суспендировали в воде для инъекций (40

масс. частей), после чего НР-бета-циклодекстрин (3 масс. части) постепенно добавляли к суспензии при постоянном перемешивании, и перемешивание продолжали до полного растворения образовавшегося комплекса включения. Затем полученный раствор стерилизовали мембранной фильтрацией (размер пор мембраны 0,22 мкм), после чего стерильный раствор заливали во флаконы и подвергали лиофилизации.

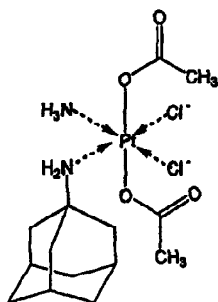
Пример 5

Приготовление сухой инъекционной формы платинового комплекса LA-12

Платиновый комплекс LA-12 (1 масс. часть) суспендировали в воде для инъекций (40 масс. частей), после чего НР-бета-циклодекстрин (3 масс. части) постепенно добавляли к суспензии при постоянном перемешивании, и перемешивание продолжали до полного растворения образовавшегося комплекса включения. Затем полученный раствор стерилизовали мембранной фильтрацией (размер пор мембраны 0,22 мкм), после чего его подвергали асептической распылительной сушке. Полученный порошок затем асептически заполняли в стерильные апиrogenные пузырьки в ламинарном боксе класса чистоты А.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для введения инъекцией, отличающаяся тем, что состоит из смеси комплекса платины формулы II:



(II)

и по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина, выбранного из группы, включающей альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины и их алкилированные производные, и, необязательно, по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента, в форме водного раствора, полученного добавлением водной среды к по меньшей мере одному циклодекстрину и/или к по меньшей мере одному производному циклодекстрина с последующим добавлением комплекса платины формулы II к полученному таким образом раствору по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина в водной среде; или добавлением водной среды к смеси комплекса платины формулы II и по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина; или добавлением по меньшей мере одного циклодекстрина и/или по меньшей мере одного производного циклодекстрина к суспензии производного платины формулы II в водной среде, причем композиция содержит по меньшей мере один циклодекстрин и/или по меньшей мере одно производное циклодекстрина и комплекс платины формулы II в массовом соотношении от 0,1:1 до 1:10.

2. Фармацевтическая композиция согласно п.1, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один циклодекстрин и/или по меньшей мере одно производное циклодекстрина и комплекс платины формулы II в массовом соотношении от 1:1 до 1:8.

3. Фармацевтическая композиция согласно п.1 или 2, отличающаяся тем, что водной средой является вода или водный буфер с рН от 4 до 8, предпочтительно с рН 4.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50