



(51) МПК  
**A61K 31/475** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2010103934/15, 09.07.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**09.07.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**11.07.2007 FR 07/56421**  
**06.09.2007 US 60/970,334**

(43) Дата публикации заявки: **20.08.2011** Бюл. № 23

(45) Опубликовано: **27.09.2012** Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: **EP 1764368 A1, 21.03.2007. WO 2005070425**  
**A1, 04.08.2005. WO 2007071648 A1,**  
**28.06.2007. RU 2114118 C1, 27.06.1998.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: **11.02.2010**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2008/058893 (09.07.2008)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2009/007388 (15.01.2009)**

Адрес для переписки:

**191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-  
 ПАТЕНТ", пат. пов. В.В.Дощечкиной,  
 рег.№ 869**

(72) Автор(ы):

**ПЕЙЯР Бруно (FR),  
 АВАН Жан-Луи (FR),  
 БУГАРЕ Жоэль (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

**ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ (FR)**

**(54) СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ  
 ВОДОРАСТВОРИМУЮ СОЛЬ ВИНФЛУНИНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой стабильную фармацевтическую композицию для лечения рака, содержащую водорастворимую соль дитартрата винфлунина и по меньшей мере один разбавитель, одно связующее вещество, один разрыхлитель и один смазывающий агент, где композиция представлена в твердой форме, предназначенной для перорального введения, где: содержание водорастворимой

соли дитартрата винфлунина составляет от 5 до 80 мас.%, содержание разбавителя составляет от 20 до 80 мас.% от суммарной массы композиции, содержание связующего вещества составляет от 1 до 10 мас.% от суммарной массы композиции, содержание смазывающего агента составляет от 0,5 до 10 мас.% от суммарной массы композиции, содержание разрыхлителя составляет от 1 до 10 мас.% от суммарной массы композиции. Изобретение обеспечивает стабильность хранения при 5°C в течение 24 месяцев в

RU 2 4 6 2 2 4 8 C 2

RU 2 4 6 2 2 4 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/475** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010103934/15, 09.07.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**09.07.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**11.07.2007 FR 07/56421**  
**06.09.2007 US 60/970,334**

(43) Application published: **20.08.2011 Bull. 23**

(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**

(85) Commencement of national phase: **11.02.2010**

(86) PCT application:  
**EP 2008/058893 (09.07.2008)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/007388 (15.01.2009)**

Mail address:

**191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-PATENT", pat. pov. V.V.Doshchekinoj, reg.№ 869**

(72) Inventor(s):

**PEJJaR Bruno (FR),  
AVAN Zhan-Lui (FR),  
BUGARE Zhoehl' (FR)**

(73) Proprietor(s):

**P'ER FABR MEDIKAMENT (FR)**

(54) **STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING WATER-SOLUBLE VINFLUNINE SALT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to chemical-pharmaceutical industry and represents a stable pharmaceutical composition for treating cancer containing a water-soluble salt of vinflunine ditartrate and at least one diluent, one binding substance, one aerating agent and one lubricating agent wherein the composition is presented in a solid form for oral application wherein: the content of the water-soluble salt of vinflunine ditartrate makes 5

to 80 wt %, the content of the diluent makes 20 to 80 wt % of total weight of the composition, the content of the binding substance makes 1 to 10 wt % of total weight of the composition, the content of the lubricating agent makes 0.5 to 10 wt % of total weight of the composition, the content of the aerating agent makes 1 to 10 wt % of total weight of the composition.

EFFECT: invention provides storage stability at 5°C for 24 months in a sealed package.

19 cl, 8 ex

RU 2 462 248 C2

RU 2 462 248 C2

Данное изобретение относится к твердым и стабильным фармацевтическим формам водорастворимых производных алкалоидов барвинка (Vinca), более конкретно к производным винфлунина, а именно к винфлунина дитартрату, который предназначен для перорального введения.

Противораковая химиотерапия была первоначально разработана с применением внутривенных способов. Аргументами в пользу данного пути введения являются:

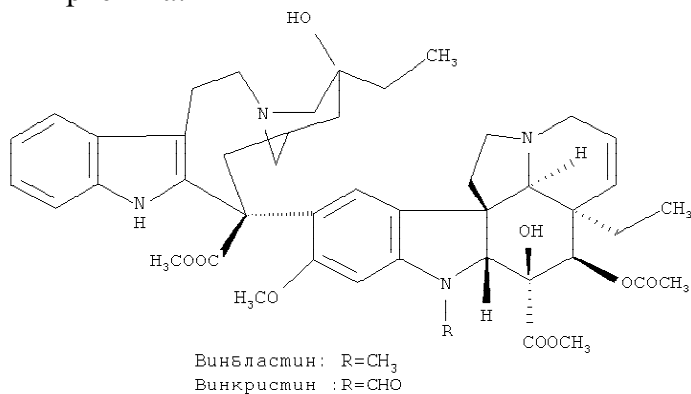
- меньшая желудочно-кишечная токсичность,
- общая биодоступность, а также
- потенциально более низкие изменчивости индивидуальных значений воздействия между пациентами и на пациента, чем при пероральном пути.

Однако внутривенный путь имеет ряд серьезных недостатков, которые ограничивают его применение: болезненность доступа в вену, возможные осложнения центральных каналов вены (инфекция, тромбоз), риск кровоизлияния.

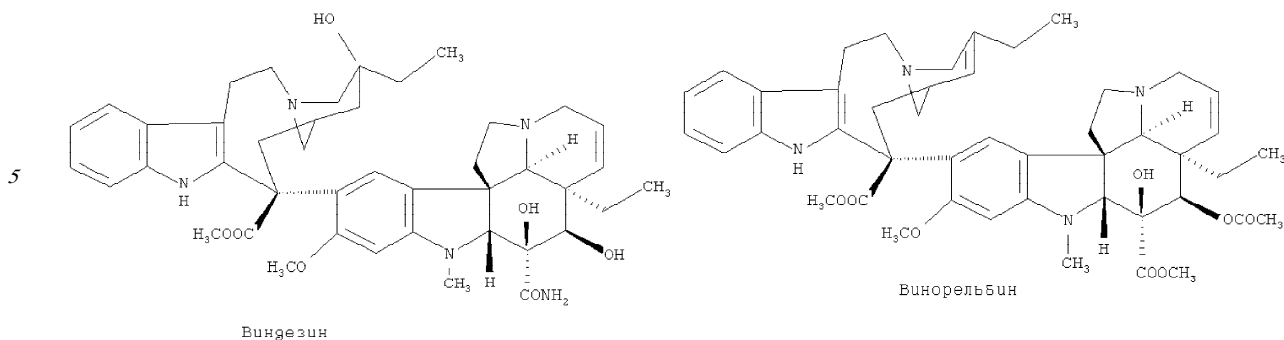
В течение нескольких лет пероральные формы противораковой химиотерапии все более и более разрабатывались в связи с реальной пользой для пациента. Кроме того, экономические соображения фармакологии, важность которых возрастает при выборе терапевтических стратегий, также ведут в направлении разработки пероральной терапии.

Множество поисковых исследований проведено по возможному применению молекул, предназначенных для лечения рака и вводимых пероральным путем, которые являются уже используемыми активными ингредиентами (например: этопозид, циклофосфамид и идарубицин), новыми синтетическими производными фторпиримидинов (например: UFT, капецитабин, S-1), производными платины (например: JM-216) или алкалоидами барвинка (например: винорельбин).

Винфлунин представляет собой индольное производное семейства винбластина и винкристина.



Эти соединения являются антимитотическими алкалоидами, экстрактами *Catharanthus roseus*, и в течение многих лет их применяли в противораковой химиотерапии. Трудность получения этих производных путем экстракции из растений привела несколько исследовательских групп к идентификации новых подобных веществ с теми же свойствами и к разработке методики их получения полусинтетическим путем. Таким образом, получены виндезин и винорельбин (Navelbine), и они имеются в продаже в качестве противораковых терапевтических агентов. Основным признаком химической структуры этих соединений является сочетание двух алкалоидных мономеров, катарантина и виндолина.



10

В ходе разработки новых путей синтеза для получения винорельбина реакционность этого соединения в сверхкислотной среде привела к идентификации новой молекулы 20',20'-дифтор-3',4,-дигидровинорельбина или винфлунина (WO 95/03312). Терапевтические полезные эффекты этого соединения были также

15 проверены в ходе той же исследовательской работы.

15

Точная конфигурация винфлунина исследована различными способами  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии (Magn. Reson. Chem., 2001, 39, p.43-48). Данное исследование было проведено на дитартрате винфлунина в растворе. Тем не менее, эта соль

20 обладает гигроскопическими свойствами, которые ограничивают ее стабильность в твердом состоянии и составляют препятствие для промышленного получения. Она была выделена в форме аморфного порошкообразного твердого вещества, которое приходится хранить при отрицательных температурах (ниже  $-15^\circ\text{C}$ ) и в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон.

25

Обращение с этим соединением и его хранение, следовательно, должно быть осторожным, и любая фармацевтическая форма, ведущая к улучшению его химической стабильности в твердом состоянии, упростила бы процессы получения, хранения и упаковки.

30

В настоящее время инъекционная форма находится в продвинутой стадии разработки (испытания фазы III). Принято решение, что следует разработать пероральную форму для домашнего введения в целях улучшения соблюдения пациентом режима и схемы лечения, которая является усовершенствованной по сравнению с инъекционной формой и дает возможность избежать нахождения

35 пациента в больнице.

35

Твердая форма должна достигать абсолютной биодоступности по меньшей мере 50%, предпочтительной эквивалентной форме раствора, помимо низкой изменчивости индивидуальных значений (ниже 30%). Этот тип активного ингредиента

40 действительно имеет узкий терапевтический диапазон, но он еще не известен широко и может варьировать от нескольких десятков до нескольких сотен миллиграммов.

40

При выборе эксципиентов должен быть найден компромисс между стабильностью и биодоступностью активного ингредиента. Эксципиенты должны защищать активный ингредиент, при этом не создавая препятствий его распределению и быстрой

45 доступности в организме.

45

Кроме того, риск для здоровья индивидуума и для окружающей среды за счет обращения с цитотоксическими соединениями в порошкообразной форме в промышленном масштабе создает дополнительную проблему, которая должна быть

50 решена.

50

Задача данного изобретения заключалась в том, чтобы найти фармацевтическую форму со сроком хранения по меньшей мере 24 месяца в условиях хранения, не требующих замораживания.

Пероральные формы винфлунина дитартрата согласно настоящему изобретению представляют собой твердые формы, состоящие из общепринятых эксципиентов для прессования или для капсул (разбавители, связующие вещества, агенты, обеспечивающие текучесть, разрыхлители, смазывающие агенты). Удивительно, что эти формы достаточно стабильны для хранения при 5°C в течение 24 месяцев в герметичной упаковке.

Данное изобретение, кроме того, дает возможность улучшить комфорт для пациента, поскольку пероральные формы капсул и таблеток согласно изобретению дают возможность принимать лекарство дома.

Кроме того, твердые пероральные формы, такие как капсулы или таблетки, уменьшают стоимость получения по сравнению с технологиями, требующими поддержания активного ингредиента в растворе или в дисперсии внутри фармацевтической формы (например, мягкой капсулы).

Пероральные формы согласно изобретению представляют собой твердые формы, полученные из смесей водорастворимой соли винфлунина, предпочтительно винфлунина дитартрата, и эксципиентов. Они содержат по меньшей мере один разбавитель и один смазывающий агент и могут быть получены с помощью нескольких методик промышленного получения. Эти методики представляют собой общепринятые промышленные методики для получения твердых форм, известные специалистам, и, следовательно, отлично подходят для промышленной обработки.

Методики промышленного получения композиций согласно изобретению могут состоять в получении сухой смеси нескольких соединений с последующим распределением в капсулы или прессованием со стадией покрытия конечной таблетки.

Таким образом, в случае их получения путем прямого сухого смешивания активный ингредиент в первой фазе смешивают с разбавителем(ями), может быть, с разрыхлителем, а также с агентом, обеспечивающим текучесть, в стандартном смесителе фармацевтической промышленности, таким как, например, барабанный смеситель. Этот премикс перемешивают при комнатной температуре в течение примерно десяти минут до получения гомогенной смеси. Затем в смеситель добавляют смазывающий агент перед обработкой со смазкой путем непрерывного перемешивания в течение примерно 5-10 следующих минут. Полученную таким образом смесь можно использовать для заполнения желатиновых капсул с помощью соответствующего оборудования фармацевтической промышленности. Альтернативно смесь можно также прессовать на прессе с целью получения таблеток. В последнем случае полученные таблетки предпочтительно можно подвергать стадии пленочного покрытия.

Смеси можно также гранулировать влажным или сухим способом перед стадией смазывания, а затем распределять в капсулы или таблетки таким же путем, как описано выше, перед конечным покрытием.

В случае промышленного получения путем влажного гранулирования активный ингредиент сначала осторожно смешивают с разбавителем и связующим веществом с помощью общепринятого смесителя, обычно используемого в фармацевтической промышленности. Предпочтительно это смешивание осуществляют с помощью смесителя-гранулятора-сушилки, чтобы избежать обращения с продуктом в нескольких частях оборудования с учетом цитотоксической природы активного ингредиента.

Гранулирование можно осуществлять путем добавления растворителя гранулирования. Растворитель гранулирования может быть водным, спиртовым или

водно-спиртовым.

В случае спиртового растворителя предпочтителен этанол в качестве спиртового растворителя, а в случае водно-спиртового растворителя используют смесь этанол/вода в массовом соотношении между 60/40 и 40/60 и, в частности, 50/50. Чтобы  
5 обеспечить максимальную стабильность активного ингредиента, как во время стадии гранулирования, так и во время хранения, предпочтителен водный растворитель, в частности вода.

Массовое отношение растворителя гранулирования к количеству смеси,  
10 подлежащей гранулированию, должно составлять между 10 и 25%, предпочтительно между 15 и 22%. Смесь, увлажненную таким путем, объединяют и смешивают с целью осуществления гранулирования, то есть агломерации ингредиентов в форме гранул.

Затем гранулированную смесь подвергают стадии высушивания с целью получения  
15 сухого пеллета, то есть с влажностью порядка, который соответствует смеси до гранулирования. Высушивание можно осуществлять внутри смесителя-гранулятора-сушилки в вакууме, чтобы не использовать слишком высокие температуры, которые отрицательно влияют на стабильность активного ингредиента. Альтернативно гранулированную смесь можно высушивать в печи, помещенной в вакууме, с  
20 возможным использованием сушилки с псевдоожиженным слоем.

В конкретной форме осуществления методики полученные гранулы калибруют до размера между 100 и 250 мкм, предпочтительно около 200 мкм.

Наружную фазу, состоящую из разрыхлителя и/или агента, обеспечивающего  
25 текучесть, можно добавлять к этим гранулам, полученным влажным путем. Эти компоненты тщательно смешивают в смесителе, таком как барабанный смеситель.

Затем в смеситель добавляют смазывающий агент с целью получения смазанных гранул.

Смазанные гранулы можно поместить в капсулы или прессовать в таблеточном  
30 прессе, используя методики, известные специалистам в данной области техники.

В случае промышленного получения путем сухого гранулирования активный  
ингредиент тщательно смешивают с разбавителем, возможно с добавлением связующего агента, в миксере типа, который используют в фармацевтической промышленности. Затем смесь гранулируют посредством гранулирования без  
35 добавления растворителя, такого как брикетирование или уплотнение, например валковое уплотнение.

Агломераты, полученные таким способом, затем можно подвергать стадии  
измельчения/калибровки с целью уменьшения их размера и получения гранул.

В конкретной форме осуществления методики полученные гранулы калибруют до  
40 размера между 100 и 250 мкм, предпочтительно около 200 мкм.

Наружную фазу, состоящую из агента, обеспечивающего текучесть, и/или  
разрыхлителя, можно добавлять к этим гранулам, полученным влажным путем.

Гранулы, полученные таким путем, смешивают со смазывающим агентом в течение  
45 периода времени, необходимого для получения однородного распределения смазывающего агента на гранулах.

Таким же путем, как описано выше, смазанные гранулы можно помещать в  
капсулы или прессовать в таблеточном прессе, используя методики, известные  
50 специалистам в данной области техники.

Альтернативно композиция по изобретению может быть получена путем прямого  
смешивания сухим путем, то есть путем осторожного смешивания активного  
ингредиента с разбавителем и, возможно, с разрыхлителем.

Смазывающий агент и, возможно, агент, обеспечивающий текучесть, добавляют на конечной стадии в конце смешивания перед распределением в капсулы или прессованием в таблетки.

Изобретение, таким образом, относится более конкретно к стабильной фармацевтической композиции, содержащей водорастворимую соль винфлунина и по меньшей мере один разбавитель и один смазывающий агент, где эта композиция представлена в твердой форме, предназначенной для перорального введения.

Термин «стабильный» в контексте данного изобретения относится к композиции, которая после хранения, необязательно в инертной атмосфере, в течение 24 месяцев при температуре от 0 до 10°C, предпочтительно от 2 до 8°C, имеет уровень примесей ниже 2%, предпочтительно ниже 1% и даже более предпочтительно ниже 0,5%.

Термин «разбавитель» в контексте данного изобретения относится к веществу, которое дает возможность увеличить массу фармацевтической композиции с целью обеспечения однородности массы и содержания активного ингредиента в конечной фармацевтической форме, либо в таблетках, либо в капсулах. Разбавители также обеспечивают хорошую текучесть смеси во время процесса промышленного получения для активных ингредиентов, которые, как правило, не обладают текучестью. Они также облегчают прессование в ходе процесса промышленного получения таблеток.

Термин «смазывающий агент» в контексте данного изобретения относится к веществу, способному к снижению трения между различными компонентами смеси эксципиентов в форме порошка и, возможно, содержащей активный ингредиент. Смазывающие агенты дают возможность уменьшить прилипание порошка к пуансону и матрице. Они также приводят к лучшей передаче усилий прессования. Однако при добавлении в избытке они уменьшают когезию таблетки.

Термин «связующее вещество» в контексте данного изобретения относится к веществу, способному к образованию связей между частицами. Связующие вещества дают возможность уменьшить усилие прессования, необходимое для получения таблеток. Некоторые связующие вещества, такие как производные целлюлозы, приводят к скручиванию частиц, подлежащих агломерации. Другие имеют низкую точку плавления и, вероятно, образуют мостики между частицами во время повышения температуры в ходе процесса прессования.

Термин «агент, обеспечивающий текучесть» в контексте данного изобретения относится к веществу, способному к улучшению текучести твердой смеси за счет улучшения текучести порошка и, следовательно, приводящему к однородному заполнению прессовальной камеры.

Термин «разрыхлитель» в контексте данного изобретения относится к веществу, которое приводит к рассыпанию фармацевтической формы в присутствии жидкости, например, в желудке или в контакте с пищеварительными жидкостями, таким образом, высвобождая активный ингредиент.

Термин «пленкообразователь» в контексте данного изобретения относится к веществу, обычно полимерному, способному к покрытию таблеток и даже оболочки капсулы тонким слоем. Он может играть роль красящего агента или маскировать неприятные запахи. Он может также защищать пациентов и медицинский персонал на мануальном и буккально-фарингеальном уровне против токсичности активного ингредиента. Он может быть также гастрорезистентным или диализирующим. В этом случае используют термин «покрывающий агент», поскольку его осаждаемое количество выше.



Термин «адьювант пленкообразователя» в контексте данного изобретения относится к пластификаторам, которые дают возможность предотвратить пленочный слой от избыточной хрупкости. Они могут также дать возможность снизить температуру образования слоя.

5 Термин «абсолютная биодоступность» в контексте данного изобретения относится к отношению уровней активного ингредиента в крови, обнаруживаемых после перорального введения, по сравнению с внутривенным введением.

10 Термин «изменчивость индивидуальных значений» в контексте данного изобретения относится к вариациям, наблюдаемым на данный момент между концентрациями в плазме одного и того же активного ингредиента в пределах конкретной популяции людей (здоровые волонтеры, пациенты и т.д.).

15 Разбавитель предпочтительно выбран из сахаров, преимущественно сахарозы, фруктозы, глюкозы, полиолов, преимущественно маннита, ксилита, сорбита, мальтита, лактита, полисахаридов, натуральных или прежелатинизированных крахмалов, мальтодекстринов, циклодекстринов, минеральных соединений, дигидратированного или безводного дикальция или трикальция фосфата, производных целлюлозы, предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, моногидратированных или безводных лактоз, а также их смесей, и более

20 предпочтительно выбран из дигидратированного дикальция фосфата, маннита, прежелатинизированного кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы и их смесей.

25 Смазывающий агент предпочтительно выбран из солей жирных кислот, преимущественно стеарата магния, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеарата натрия, сорбитана стеарата, стеарата цинка, эфиров жирных кислот, преимущественно глицеринбегената, глицеринмоностеарата, глицеринпальмитостеарата, стеариновой кислоты, стеарилового спирта, гидрогенизированных и не гидрогенизированных

30 рициновых масел, гидрогенизированных растительных масел, кукурузного масла, бензоата натрия, талька, стеарилфумарата натрия, триглицеридов жирных кислот, полиэтиленгликоля и его производных, а также их смесей, и предпочтительно представляет собой стеарат магния.

35 Разбавитель предпочтительно состоит из смеси микрокристаллической целлюлозы и соединения, выбранного из D-маннита, кукурузного крахмала и дигидратированного кальция фосфата.

40 Доля разбавителя предпочтительно составляет между 20 и 80% суммарной массы композиции, более предпочтительно между 30 и 60%, более предпочтительно равна примерно 56%, либо 40% или 36%.

Доля смазывающего агента предпочтительно составляет между 0,5 и 10% суммарной массы композиции, предпочтительно между 1 и 5%, более предпочтительно равна примерно 1,5% или 2,5%.

Композиция согласно изобретению может включать связующее вещество.

45 Связующее вещество может быть выбрано из производных целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, целлюлозы, из поливинилпирролидона, камедей, предпочтительно гуаровой камеди, адрагантовой камеди, гуммиарабика, ксантановой камеди, сахаров, сахарозы или глюкозы, желатина, полиэтиленгликоля

50 или сополимера винилпирролидона и винилацетата, а также их смесей, и более предпочтительно представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

Доля связующего вещества предпочтительно составляет между 1 и 10% суммарной

массы композиции, предпочтительно равна примерно 5%.

Композиция согласно изобретению может включать разрыхлитель.

5 Разрыхлитель предпочтительно выбран из натриевой соли кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, целлюлозы, производных крахмала, предпочтительно карбоксиметилкрахмала, прежелатинизированных крахмалов, натуральных крахмалов, производных поливинилпирролидона, предпочтительно кросповидона или соповидона, а также их смесей, и предпочтительно кросповидона, карбоксиметилкрахмала натрия или натриевой соли кроскармеллозы, и еще более  
10 предпочтительно натриевой соли кроскармеллозы.

Доля разрыхлителя составляет между 1 и 10% суммарной массы композиции, предпочтительно 2 и 8%, и более предпочтительно равна примерно 5% или 7%.

Композиция согласно изобретению может включать агент, обеспечивающий  
15 текучесть.

Агент, обеспечивающий текучесть, предпочтительно выбран из гидрофильных или гидрофобных коллоидных кремнеземов, гидратированных или безводных, и предпочтительно представляет собой гидрофильный дигидратированный коллоидный кремнезем.

20 Доля агента, обеспечивающего текучесть, и/или смазывающего агента предпочтительно составляет между 0,2 и 5% суммарной массы композиции, предпочтительно равна примерно 1,75% или 2,25%.

Согласно предпочтительной форме осуществления изобретения композиция имеет следующий состав (в массовых процентах): примерно 53% разбавителя,  
25 предпочтительно примерно 32% D-маннита и 21% микрокристаллической целлюлозы или предпочтительно примерно 32% дигидратированного фосфата кальция и 21% микрокристаллической целлюлозы;

примерно 5% связующего вещества, предпочтительно  
30 гидроксипропилметилцеллюлозы;  
примерно 5% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кроскармеллозы;  
примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;  
примерно 1,5% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

35 Согласно другой предпочтительной форме осуществления изобретения композиция имеет следующий состав (в массовых процентах):

примерно 40% разбавителя, предпочтительно примерно 24% D-маннита и 16% микрокристаллической целлюлозы;

40 примерно 5% связующего вещества, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы;  
примерно 5% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кроскармеллозы;  
примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;  
45 примерно 1,5% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

Согласно еще одной другой предпочтительной форме осуществления изобретения композиция имеет следующий состав (в массовых процентах):

50 примерно 36% разбавителя, предпочтительно примерно 22% D-маннита и 14% микрокристаллической целлюлозы;

примерно 5% связующего вещества, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы;  
примерно 7% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кроскармеллозы;

примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;

примерно 2% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

Композиция по изобретению может находиться в форме порошка или гранул.

Альтернативно композиция по изобретению может быть спрессована в таблеточную форму.

Композиция по изобретению в порошкообразной форме или в форме гранул может содержаться в капсуле, полученной из полимера, предпочтительно выбранного из желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы и пуллулана.

Капсула может также включать красящий агент, предпочтительно выбранный из пигментов и оксидов, а также их смесей, более предпочтительно выбранный из оксидов титана и оксидов железа, а также их смесей.

Пленкообразователь может быть осажден на поверхности таблетки.

Пленкообразователь может быть выбран из производных целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, натриевой соли кармеллозы, акриловых производных, предпочтительно полибутилметакрилата, поли-2-диметиламиноэтилметакрилата, полиметилметакрилата, полиметилакрилата, полиэтилакрилата, триметиламиноэтилметакрилата хлорида, цетилового спирта, глицеринбегената, восков, предпочтительно пчелиного воска, карнаубского воска, желатина, шеллака, кокосового масла, гидрогенизированного рицинового масла, поливинилового спирта, поливинилметилового эфира, поливинилацетата, а также их смесей.

Доля пленкообразователя составляет между 0,1 и 20% суммарной массы композиции, предпочтительно между 0,5 и 10%.

Композиция согласно изобретению может включать по меньшей мере один адьювант пленкообразователя.

Адьювант пленкообразователя предпочтительно выбран из полиоксиэтиленов и алкиловых эфиров, пластификаторов, предпочтительно триэтилцитрата, дибутилсебацата, дибутилфталата, миглиола, триацетина, наполнителей, предпочтительно талька, кремнезема, диоксида титана, красящих агентов, а также их смесей.

Доля адьюванта пленкообразователя составляет между 0,01 и 5% суммарной массы композиции.

В предпочтительной форме осуществления изобретения композиция содержит по массе: примерно 0,19% полиэтиленгликоля, 0,81% диоксида титана, 0,01% хинолина желтого, 0,01% красителя железа оксида красного.

Композиция по изобретению предпочтительно содержит от 5 до 80% водорастворимой соли винфлунина, предпочтительно от 20 до 60%.

Когда композицию по изобретению получают путем гранулирования, она предпочтительно содержит по массе от 30 до 50% водорастворимой соли винфлунина, более предпочтительно примерно 35%.

Когда композицию по изобретению получают путем сухого смешивания, она предпочтительно содержит по массе от 35 до 55% водорастворимой соли винфлунина, более предпочтительно примерно 50%.

Водорастворимая соль винфлунина предпочтительно представляет собой винфлунина дитартрат.

Композицию по изобретению можно предпочтительно хранить в герметичной

упаковке в целях повышения ее стабильности.

Композицию по изобретению, прессованную в таблетки или содержащуюся в капсулах, можно, таким образом, хранить в герметичной упаковке, предпочтительно в блистерных упаковках, покрытых воздухонепроницаемым и влагонепроницаемым алюминированным ламинированным материалом или соламинированным материалом в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники.

Изобретение также относится к способу лечения рака, включающему пероральное введение эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Далее изобретение проиллюстрировано без ограничения приведенными ниже примерами.

Готовили таблетки и капсулы по изобретению. Измеряли их стабильность и скорость растворения. Оценивали биодоступность активного ингредиента.

#### Пример 1

Две смеси, содержащие примерно до 35% дитартрата винфлунина, готовили путем влажного гранулирования. Затем добавляли наружную фазу (натриевую соль кроскармеллозы, дигидратированный коллоидный кремнезем) перед стадией смазывания и распределения в капсулы. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 20 и 75 мг основания винфлунина.

Основным разбавителем является D-маннит.

#### 1.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| Компоненты                             | А: Дозировка 20 мг |        | Б: Дозировка 75 мг |        |
|--|--------------------|--------|--------------------|--------|
|  | Масса в мг         | %      | Масса в мг         | %      |
| Дитартрат винфлунина                   | 27,34              | 34,17  | 102,52             | 34,17  |
| D-маннит                               | 26,12              | 32,65  | 97,95              | 32,65  |
| Микрокристаллическая целлюлоза         | 17,14              | 21,42  | 64,27              | 21,42  |
| ГПМЦ                                   | 4,00               | 5,00   | 15,00              | 5,00   |
| Натриевая соль кармеллозы              | 4,00               | 5,00   | 15,00              | 5,00   |
| Дигидратированный коллоидный кремнезем | 0,20               | 0,25   | 0,75               | 0,25   |
| Стеарат магния                         | 1,20               | 1,50   | 4,50               | 1,50   |
| Всего                                  | 80,00              | 100,00 | 300,00             | 100,00 |
| Размер капсулы: 3                      | 1 капсула          | /      | /                  | /      |
| Размер капсулы: 1                      | /                  | /      | 1 капсула          | /      |

#### 1.2. Тесты на растворение in vitro

Измеряли количество растворенного активного ингредиента, используя стандартный протокол Европейской Фармакопеи, в 1 литре 0,1 н. HCl на капсулу при 37°C при перемешивании со скоростью 75 об/мин. Результаты приведены в таблице ниже. Этот рабочий метод также использован в примерах 2-6 ниже.

#### Капсула А

| Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30  | 45  |
|--|---|----|----|----|-----|-----|
| Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 72 | 89 | 99 | 100 | 100 |

#### Капсула В

| Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45  |
|--|---|----|----|----|----|-----|
| Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 62 | 88 | 96 | 99 | 100 |

1.3. Тесты на стабильность при 5°C и 25°C в герметичных условиях после 3 месяцев Композицию в формах капсулы А и Б упаковывали в герметичные упаковки. Их хранили в течение 3 месяцев при 5°C при уровне внешней влажности 20% или при 25°C при уровне внешней влажности 60%.

Массовое содержание примесей (в % от суммарной массы композиции) анализировали сразу после хранения, затем после 3 месяцев хранения. Различие между этими двумя процентами дает изменение в содержании примесей.

Его сравнивали с содержанием примесей, полученным для лиофилизированного винфлунина дитартрата, хранящегося в тех же условиях.

Результаты приведены ниже в таблице.

|                                       | Дитартрат винфлунина | Капсула А | Капсула Б |
|---------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| Изменения в уровнях примесей при 5°C  | +0,8                 | +0,2      | +0,2      |
| Изменения в уровнях примесей при 25°C | +1,9                 | +1,0      | +1,1      |

#### 1.4. Исследование биодоступности

Клинические исследование по биодоступности проводили на партиях А и Б, описанных выше.

Пероральную биодоступность активного ингредиента в капсульной форме сравнивали с таковой для активного ингредиента в форме мягкой желатиновой капсулы, заполненной 20% раствором (мас./мас. основания винфлунина) дитартрата винфлунина в пропиленгликоле.

Исследование проводили на 20 пациентах, которые получали дозу 120 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

Результаты приведены в таблице ниже.

|                | Абсолютная биодоступность | Изменчивость индивидуальных значений биодоступности |
|----------------|---------------------------|---|
| Капсула        | 57,3%                     | 19%   |
| Мягкая капсула | 58,4%                     | 24%   |

#### Пример 2

Две смеси, содержащие примерно до 35% дитартрата винфлунина, готовили путем влажного гранулирования. Затем добавляли наружную фазу (натриевую соль кармеллозы, дигидратированный коллоидный кремнезем) перед стадией смазывания и распределения в капсулы. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 20 и 75 мг основания винфлунина.

Основным разбавителем является дигидратированный дикальция фосфат.

#### 2.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| Компоненты                             | А: Дозировка 20 мг |        | Б: Дозировка 75 мг |        |
|--|--------------------|--------|--------------------|--------|
|  | Масса в мг         | %      | Масса в мг         | %      |
| Дитартрат винфлунина                   | 27,34              | 34,17  | 102,52             | 34,17  |
| Дигидратированный дикальция фосфат     | 26,12              | 32,65  | 97,95              | 32,65  |
| Микрокристаллическая целлюлоза         | 17,14              | 21,42  | 64,27              | 21,42  |
| ГПМЦ                                   | 4,00               | 5,00   | 15,00              | 5,00   |
| Натриевая соль кармеллозы              | 4,00               | 5,00   | 15,00              | 5,00   |
| Дигидратированный коллоидный кремнезем | 0,20               | 0,25   | 0,75               | 0,25   |
| Стеарат магния                         | 1,20               | 1,50   | 4,50               | 1,50   |
| Всего                                  | 80,00              | 100,00 | 300,00             | 100,00 |
| Размер капсулы: 3                      | 1 Капсула          | /      | /                  | /      |
| размер капсулы: 1                      | /                  | /      | 1 Капсула          | /      |

## 2.2. Тесты на растворение in vitro

## Дозировка при 20 мг

|   |   |   |    |    |    |    |     |
|---|---|---|----|----|----|----|-----|
| 5 | Время (мин)                                       | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45  |
|   | Количество растворенного активного ингредиента(%) | 0 | 80 | 94 | 98 | 99 | 100 |

## Дозировка при 75 мг

|    |  |   |    |    |    |    |     |
|----|--|---|----|----|----|----|-----|
| 10 | Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45  |
|    | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 66 | 88 | 96 | 99 | 100 |

## Пример 3

15 Смесь, содержащую примерно до 50% дитартрата винфлунина, готовили путем влажного гранулирования. Затем добавляли наружную фазу (натриевую соль кармеллозы, дигидратированный коллоидный кремнезем), добавляли перед стадией смазывания и распределения в капсулы. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 100 мг основания винфлунина.

20 Основным разбавителем является D-маннит.

## 3.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| 25 | Компоненты                             | Дозировка 100 мг |        |
|----|--|------------------|--------|
|    |  | Масса в мг       | %      |
|    | Дитартрат винфлунина                   | 136,70           | 48,80  |
|    | D-маннит                               | 66,24            | 23,65  |
|    | Микрокристаллическая целлюлоза         | 44,16            | 15,80  |
|    | ГПМЦ                                   | 14,00            | 5,00   |
|    | Натриевая соль кармеллозы              | 14,00            | 5,00   |
|    | Дигидратированный коллоидный кремнезем | 0,70             | 0,25   |
| 30 | Стеарат магния                         | 4,20             | 1,50   |
|    | Всего                                  | 280,00           | 100,00 |
|    | Размер капсулы: 1                      | 1 Капсула        | /      |

## 3.2. Тесты на растворение in vitro

|    |  |   |    |    |    |    |    |
|----|--|---|----|----|----|----|----|
| 35 | Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45 |
|    | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 22 | 39 | 57 | 96 | 99 |

## Пример 4

40 Смесь, содержащую примерно до 52% дитартрата винфлунина, готовили, используя сухое смешивание, перед стадией смазывания и распределения в капсулы. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 90 мг основания винфлунина.

Основным разбавителем является D-маннит.

## 4.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| 50 | Компоненты                             | Дозировка 90 мг |       |
|----|--|-----------------|-------|
|    |  | Масса в мг      | %     |
|    | Дитартрат винфлунина                   | 123,03          | 52,35 |
|    | D-маннит                               | 56,96           | 24,25 |
|    | Микрокристаллическая целлюлоза         | 37,97           | 16,15 |
|    | Натриевая соль кармеллозы              | 11,75           | 5,00  |
|    | Дигидратированный коллоидный кремнезем | 0,59            | 0,25  |
|    | Стеарат магния                         | 4,70            | 2,00  |

|                   |           |        |
|-------------------|-----------|--------|
| Всего             | 235,00    | 100,00 |
| Размер капсулы: 1 | 1 Капсула | /      |

#### 4.2. Тесты на растворение in vitro

|   |  |   |    |     |     |     |     |
|---|--|---|----|-----|-----|-----|-----|
| 5 | Время (мин)  | 0 | 5  | 10  | 15  | 30  | 45  |
|   | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 82 | 100 | 100 | 100 | 100 |

#### Пример 5

10 Смесь, содержащую примерно до 35% дитартрата винфлунина, готовили путем влажного гранулирования. Затем добавляли наружную фазу (натриевую соль кармеллозы, дигидратированный коллоидный кремнезем) перед прессованием и смазыванием. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 20 мг

15 основания винфлунина.

Основным разбавителем является D-маннит.

#### 5.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| 20 | Компоненты                                | Дозировка 20 мг |        |
|----|---|-----------------|--------|
|    |   | Масса в мг      | %      |
|    | Дитартрат винфлунина                      | 27,34           | 34,17  |
|    | D-Маннит                                  | 26,44           | 32,65  |
|    | Микрокристаллическая целлюлоза 101        | 17,62           | 21,42  |
|    | ГПМЦ                                      | 5,52            | 5,00   |
|    | Натриевая соль кармеллозы                 | 4,00            | 5,00   |
| 25 | Дигидратированный коллоидный кремнезем    | 0,20            | 0,25   |
|    | Стеарат магния                            | 0,40            | 1,50   |
|    | Пленка                                    | /               | /      |
|    | Macrogol 400P                             | 0,152           | 18,22  |
|    | Циоксид титана                            | 0,66            | 79,14  |
| 30 | Spectrasol хинолиновый желтый LK          | 0,012           | 1,44   |
|    | Spectrasol краситель оксид железа красный | 0,01            | 1,20   |
|    | Всего                                     | 82,35           | 100,00 |

#### 5.2. Тесты на растворение in vitro

|    |  |   |    |    |    |    |    |
|----|--|---|----|----|----|----|----|
| 35 | Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45 |
|    | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 34 | 66 | 87 | 99 | 99 |

#### Пример 6

40 Смесь, содержащую примерно до 48% винфлунина дитартрата, готовили путем влажного гранулирования. Затем добавляли наружную фазу (натриевую соль кармеллозы, дигидратированный коллоидный кремнезем) перед смазыванием и прессованием. Полученные в результате капсулы дозировали в расчете на 200 мг

45 основания винфлунина.

Основным разбавителем является D-маннит.

#### 6.1. Состав гранул (на дозу и в процентах)

| 50 | Компоненты                     | Дозировка 200 мг |       |
|----|--------------------------------|------------------|-------|
|    |                                | Масса в мг       | %     |
|    | Дитартрат винфлунина           | 273,40           | 48,82 |
|    | D-Маннит                       | 122,40           | 21,86 |
|    | Микрокристаллическая целлюлоза | 81,60            | 14,57 |
|    | ГПМЦ                           | 28,00            | 5,00  |

|   |  |        |        |
|---|--|--------|--------|
|   | Натриевая соль кармеллозы              | 42,00  | 7,50   |
|   | Дигидратированный коллоидный кремнезем | 1,40   | 0,25   |
|   | Стеарат магния                         | 11,20  | 2,00   |
| 5 | Всего                                  | 560,00 | 100,00 |

## 6.2. Тесты на растворение in vitro

|    |  |   |    |    |    |    |    |
|----|--|---|----|----|----|----|----|
|    | Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15 | 30 | 45 |
| 10 | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 22 | 39 | 57 | 96 | 99 |

Эксперименты, описанные выше, демонстрируют, что композиции по изобретению стабильны при 5°C в герметичной упаковке в течение 3 месяцев.

15 Исключительно высокая стабильность при 25°C, обнаруженная для этих композиций в течение периода 3 месяцев, дает возможность рассматривать срок хранения 24 месяца при 5°C.

Композиции по изобретению высвобождают более 80% активного ингредиента in vitro менее чем за 30 минут.

20 Кроме того, они также проявляют абсолютную биодоступность и изменчивость индивидуальных значений, подобные значениям для пероральной жидкой формы.

### Пример 7

Смесь с концентрацией 34,175% дитартрата винфлунина готовили путем сухого смешивания перед стадией смазывания и распределения в желатиновые капсулы.

25 Дитартрат винфлунина включают в разбавители (D-маннит и микрокристаллическую целлюлозу), в разрыхлитель (натриевую соль кармеллозы) и в агент, обеспечивающий текучесть (коллоидного кремнезема дигидрат), в смесителе, предпочтительно в барабанном смесителе. Смешивание осуществляют в течение периода получения гомогенной смеси из различных компонентов, его продолжительность предпочтительно составляет 10 минут. За стадией смешивания следует стадия смазывания, проводимая с помощью того же смесителя со стеаратом магния в качестве смазывающего агента. Продолжительность этой стадии для получения оптимального смазывания смеси предпочтительно составляет 5 минут. За 35 стадией смазывания следует распределение в желатиновые капсулы. Полученные желатиновые капсулы дозируют в расчете на 90 мг основания винфлунина.

### 7.1. Состав желатиновых капсул (на дозу и в процентах)

| Компоненты                         | Дозировка 90 мг       |         |
|------------------------------------|-----------------------|---------|
|                                    | Масса в мг            | %       |
| Дитартрат винфлунина               | 27,34                 | 34,175  |
| D-маннит                           | 27,88                 | 34,850  |
| Микрокристаллическая целлюлоза     | 18,58                 | 19,475  |
| Натриевая соль кармеллозы          | 4,00                  | 5,000   |
| 45 Коллоидного кремнезема дигидрат | 0,20                  | 0,250   |
| Стеарат магния                     | 2,00                  | 2,500   |
| Всего                              | 80,00                 | 100,000 |
| Желатиновая капсула размера 3      | 1 желатиновая капсула | /       |

## 7.2. Тесты на растворение in vitro

|    |  |   |    |    |     |     |     |
|----|--|---|----|----|-----|-----|-----|
|    | Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15  | 30  | 45  |
| 50 | Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 94 | 99 | 100 | 100 | 100 |



## Пример 8

Смесь, содержащую дитартрат винфлунина в количестве примерно 51,265%, готовят путем сухого смешивания перед стадией смазывания и распределения в желатиновые капсулы. Дитартрат винфлунина включают в разбавители (D-маннит и микрокристаллическую целлюлозу), в разрыхлитель (натриевую соль кармеллозы) и в агент, обеспечивающий текучесть (коллоидного кремнезема дигидрат) в смесителе, предпочтительно в барабанном смесителе. Смешивание осуществляют в течение периода получения гомогенной смеси из различных компонентов, его продолжительность предпочтительно составляет 10 минут. За стадией смешивания следует стадия смазывания, проводимая с помощью того же смесителя со стеаратом магния в качестве смазывающего агента. Продолжительность этой стадии для получения оптимального смазывания смеси предпочтительно составляет 5 минут. За стадией смазывания следует распределение в желатиновые капсулы. Полученные желатиновые капсулы дозируют в расчете на 75 мг основания винфлунина.

## 8.1. Состав желатиновых капсул (на дозу и в процентах)

| Компоненты                      | Дозировка 75 мг       |         |
|---------------------------------|-----------------------|---------|
|                                 | Масса в мг            | %       |
| Дитартрат винфлунина            | 102,53                | 51,265  |
| D-маннит                        | 49,18                 | 24,590  |
| Микрокристаллическая целлюлоза  | 32,79                 | 16,395  |
| Натриевая соль кармеллозы       | 10,00                 | 5,000   |
| Коллоидного кремнезема дигидрат | 0,50                  | 0,250   |
| Стеарат магния                  | 5,00                  | 2,500   |
| Всего                           | 200,00                | 100,000 |
| Желатиновая капсула размера 1   | 1 желатиновая капсула | /       |

## 8.2. Тесты на растворение in vitro

| Время (мин)  | 0 | 5  | 10 | 15  | 30  | 45  |
|--|---|----|----|-----|-----|-----|
| Количество растворенного активного ингредиента (%) | 0 | 94 | 99 | 100 | 100 | 100 |

## Формула изобретения

1. Стабильная фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая водорастворимую соль дитартрата винфлунина и по меньшей мере один разбавитель, одно связующее вещество, один разрыхлитель и один смазывающий агент, где композиция представлена в твердой форме, предназначенной для перорального введения, где:

содержание водорастворимой соли дитартрата винфлунина составляет от 5 до 80 мас.%,

содержание разбавителя составляет от 20 до 80 мас.% от суммарной массы композиции,

содержание смазывающего агента составляет от 0,5 до 10 мас.% от суммарной массы композиции,

содержание связующего вещества составляет от 1 до 10 мас.% от суммарной массы композиции,

содержание разрыхлителя составляет от 1 до 10 мас.% от суммарной массы композиции.

2. Композиция по п.1, где разбавитель выбран из сахаров, предпочтительно

сахарозы, фруктозы, глюкозы, полиолов, предпочтительно маннита, ксилита, сорбита, мальтита, лактита, полисахаридов, натуральных или прежелатинизированных крахмалов, мальтодекстринов, циклодекстринов, минеральных соединений, дигидратированного или безводного дикальция или трикальция фосфата, производных целлюлозы, предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, моногидратированных или безводных лактоз, а также их смесей, и предпочтительно выбран из дигидратированного дикальция фосфата, маннита, прежелатинизированного кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы и их смесей.

3. Композиция по п.1, где смазывающий агент выбран из солей жирных кислот, предпочтительно стеарата магния, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеарата натрия, сорбитана стеарата, стеарата цинка, эфиров жирных кислот, предпочтительно глицеринбегената, глицеринмоностеарата, глицеринпальмитостеарата, стеариновой кислоты, стеарилового спирта, гидрогенизированных или не гидрогенизированных рициновых масел, гидрогенизированных растительных масел, кукурузного масла, бензоата натрия, талька, стеарилфумарата натрия, триглицеридов жирных кислот, полиэтиленгликоля и его производных, а также их смесей, и предпочтительно представляет собой стеарат магния.

4. Композиция по п.1, где разбавитель состоит из смеси микрокристаллической целлюлозы и соединения, выбранного из D-маннита, кукурузного крахмала и дигидратированного дикальция фосфата.

5. Композиция по п.1, где содержание разбавителя составляет от 30 до 60 мас.%, предпочтительно равно примерно 56 мас.%, 40 мас.% или 36 мас.% от суммарной массы композиции.

6. Композиция по п.1, где содержание смазывающего агента составляет от 1 до 5 мас.%, предпочтительно равна примерно 1,5 мас.% или 2,5 мас.% от суммарной массы композиции.

7. Композиция по п.1, где связующее вещество выбрано из производных целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, целлюлозы, из поливинилпирролидона, камедей, предпочтительно гуаровой камеди, адрагантовой камеди, гуммиарабика, ксантановой камеди, сахаров, сахарозы или глюкозы, желатина, полиэтиленгликоля или сополимера винилпирролидона и винилацетата, а также их смесей, и даже более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы.

8. Композиция по п.1, где содержание связующего вещества равно примерно 5 мас.% от суммарной массы композиции.

9. Композиция по п.1, где разрыхлитель выбран из натриевой соли кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, целлюлозы, производных крахмала, предпочтительно карбоксиметилкрахмала, прежелатинизированных крахмалов, натуральных крахмалов, производных поливинилпирролидона, предпочтительно кросповидона или соповидона, а также их смесей, и предпочтительно представляет собой кросповидон, натрия карбоксиметилкрахмал или натриевую соль кармеллозы, и даже более предпочтительно натриевую соль кармеллозы.

10. Композиция по п.1, где содержание разрыхлителя составляет от 2 до 8 мас.%, предпочтительно равно примерно 5 мас.% или 7 мас.% от суммарной массы композиции.

11. Композиция по п.1, где она дополнительно включает агент, обеспечивающий текучесть.

12. Композиция по п.11, где агент, обеспечивающий текучесть, выбран из гидрофильных или гидрофобных коллоидных кремнеземов, гидратированных или безводных, и предпочтительно представляет собой гидрофильный дигидратированный коллоидный кремнезем.

13. Композиция по п.11 или 12, где суммарное содержание агента, обеспечивающего текучесть, и/или смазывающего агента составляет между 0,2 и 5% от суммарной массы композиции, предпочтительно равно 1,75 или 2,25%.

14. Композиция по п.11, где она содержит, мас. %:

- примерно 53% разбавителя, предпочтительно примерно 32% D-маннита и 21% микрокристаллической целлюлозы или предпочтительно примерно 32% дигидратированного фосфата кальция и 21% микрокристаллической целлюлозы;

- примерно 5% связующего вещества, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы;

- примерно 5% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кармеллозы;

- примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;

- примерно 1,5% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

15. Композиция по п.11, где она содержит, мас. %:

- примерно 40% разбавителя, предпочтительно примерно 24% D-маннита и 16% микрокристаллической целлюлозы;

- примерно 5% связующего вещества, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы;

- примерно 5% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кармеллозы;

- примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;

- примерно 1,5% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

16. Композиция по п.11, где она содержит, мас. %:

- примерно 36% разбавителя, предпочтительно примерно 22% D-маннита и 14% микрокристаллической целлюлозы;

- примерно 5% связующего вещества, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы;

- примерно 7% разрыхлителя, предпочтительно натриевой соли кармеллозы;

- примерно 0,25% агента, обеспечивающего текучесть, предпочтительно дигидратированного коллоидного кремнезема;

- примерно 2% смазывающего агента, предпочтительно стеарата магния.

17. Композиция по п.1, распределенная в полимерные капсулы, предпочтительно выбранные из желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы и пуллулана.

18. Композиция по п.1, где она содержит от 20 до 60 мас.%, предпочтительно от 30 до 50 мас.% и более предпочтительно примерно 35 мас.%, водорастворимой соли дитартрата винфлунина.

19. Способ лечения рака, включающий пероральное введение эффективного количества композиции по п.1 пациенту, нуждающемуся в этом.