



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113216** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 00892	(72) Винахідник(и): Іващенко Олександр Васильєвич (RU), Дьомін Олександр Вікторович (RU)
(22) Дата подання заявки: 05.07.2013	(73) Власник(и): Іващенко Олександр Васильєвич, Московское шоссе, д. 3, г. Долгопрудный, Московская обл., 141700, Российская Федерация (RU), АЛЛА ХЕМ, ЛЛС, 318 N. Carson Street, Suite 208, Carson City, NV 89701, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2016	(74) Представник: Янішевська Антоніна Леонідівна, реєстр. №133
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2012129101	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/048993 A2, 16.04.2009 WO 2005/025553 A2, 24.03.2005 WO 2004/089341 A1, 21.10.2004 US 2005/0234133 A1, 20.10.2005 WO 2008/037421 A2, 03.04.2008 RU 2009105403 A, 27.08.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.07.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2015, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/RU2013/000572, 05.07.2013	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПОЛІПШЕНОЮ СИПУЧИСТЮ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується галузі фармацевтики, зокрема твердих фармацевтичних композицій, що містять 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол або фармацевтично прийнятну сіль, стабілізатор, ковзку речовину і наповнювач; способів одержання фармацевтичної композиції, лікарських засобів для пригнічення імунної системи і лікування розсіяного склерозу. 2-Аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол являє собою імуномодулятор, який викликає перерозподіл лімфоцитів з кровотоку у вторинну лімфатичну тканину, що призводить до імуносупресії. Винахід забезпечує однорідний розподіл активного компонента у твердій

UA 113216 C2

композиції, високу стабільність і поліпшену сипучість твердої фармацевтичної композиції. Завдяки покращеній сипучості запропоновані у винаході композиції можна використовувати на автоматичному обладнанні.

Область техніки

Винахід відноситься до області фармацевтики, зокрема до твердих фармацевтичних композицій, що містять 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол або його фармацевтично прийнятну сіль, стабілізатор, ковзку речовину і наповнювач; до способів отримання фармацевтичної композиції, до лікарських засобів для пригнічення імунної системи і лікування розсіяного склерозу.

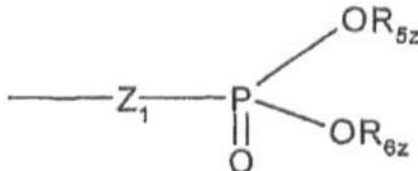
Попередній рівень техніки

Даний винахід забезпечує однорідний розподіл активного компонента у твердій композиції, високу стабільність і поліпшену сипучість твердої фармацевтичної композиції. Завдяки покращеній сипучості, запропоновані у винаході композиції, можна використовувати на автоматичному обладнанні, 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол у вільній формі або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідрохлориду, являє собою модулятор S1P рецепторів. Сфінгозин-1-фосфат ("S1P") - це натуральний ліпід сироватки крові. В даний час відомо 8 нових S1P рецепторів, а саме від Lysophospholipid edgl до edg8 [http://integrity.thomson-pharma.com]. Модулятори або агоністи S1P - це типові аналоги сфінгозину, такі як 2-заміщені 2-аміно-пропан-1,3-діоли або 2-аміно-пропанол похідні, наприклад, сполука, вибрана з групи загальної формули A [WO 2007/0211661],



A

де Z являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, феніл; феніл, заміщений OH; C₁₋₆алкіл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що містить галоїд, C₃₋₄циклоалкіл, феніл і феніл, заміщений OH, або CH₂-R_{4z}, в якій R_{4z} являє собою OH, ацилокси або залишок формули A1,

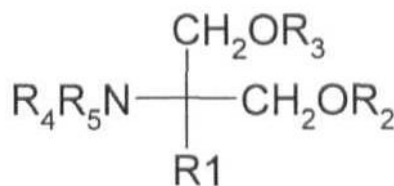


A1

в якій Z₁ - це простий зв'язок або O, переважно O; кожен з R_{5z} і R_{6z} незалежно один від одного представляють H, C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 атомами галоїда; R_{1z} являє собою OH, ацилокси або залишок формули A, а кожен з R_{2z} і R_{3z} незалежно являє собою H, C₁₋₄алкіл або ацил.

Модулятори S1P рецептора - це сполуки, які проявляють себе як агоністи одного або більше сфінгозин-1-фосфатного рецептора, наприклад від S1P1 до S1P8. Агоніст, що зв'язується з S1P рецептором, може, наприклад, приводити до дисоціації внутрішньоклітинних гетеротрімерних G-протеїнів у G_q-GTP і G_{βγ}-GTP, та/або збільшувати фосфорилування "захопленого" агоністом рецептора і спрямовану активацію сигнальних шляхів/кіназ.

Як показують огляди, більш переважними модуляторами або агоністами S1P рецепторів, є сполуки загальної формули B [EP 627406A1],



B

де:

R_1 - це прямий або розгалужений C_{12-22} ланцюг, який може мати в ланцюзі зв'язок або гетероатом, вибрані з подвійного зв'язку, потрійного зв'язку, O, S, NR_6 , де R_6 - це H, C_{1-4} алкіл, арил- C_{1-4} алкіл, ацил, C_{1-4} алкоксикарбоніл, і карбоніл, та/або який може мати як замісник C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси, C_{2-4} алкінілокси, арил- C_{1-4} алкокси, ацил, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілтіо, ациламіно(C_{1-4} алкокси) карбоніл, (C_{1-4} алкокси)-карбоніламіно, ацилокси, (C_{1-4} алкіл) карбамоїл, нітро, галоген, аміно, гідроксиаміно, гідрокси або карбокси; або

R_1 являє собою

- фенілалкіл, в якому алкіл - це прямий або розгалужений (C_{6-20}) вуглецевий ланцюг; або

- фенілалкіл, в якому алкіл - це прямий або розгалужений (C_{1-30}) вуглецевий ланцюг, в якому сказаний фенілалкіл заміщений на

- прямий або розгалужений (C_{6-20}) вуглецевий ланцюг, необов'язково заміщений галогеном,

- прямий або розгалужений (C_{6-20}) алкокси ланцюг, необов'язково заміщений галогеном,

- прямий або розгалужений (C_{6-20}) алкенілокси,

- феніл- C_{1-14} алкокси, галогенфеніл- C_{1-14} алкокси, феніл- C_{1-14} алкокси- C_{1-14} алкіл, фенокси- C_{1-14} алкокси або фенокси- C_{1-14} алкіл,

- циклоалкілалкіл, заміщений C_{6-20} алкілом,

- гетероаралкіл, заміщений C_{6-20} алкілом,

- гетероциклічний C_{6-20} алкіл або гетероциклічний алкіл (?), заміщений C_{2-20} алкілом,

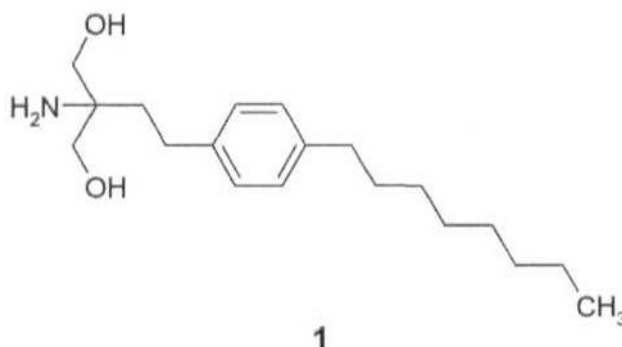
і в якому алкільна частина може мати:

- у вуглецевому ланцюзі зв'язок або гетероатом, вибрані з подвійного зв'язку, з потрійного зв'язку, O, сульфініл, сульфоніл або NR_6 , де R_6 набуває вищевказаних значень, і

- як замісник - C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси, C_{2-4} алкінілокси, арил- C_{1-4} алкокси, ацил, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілтіо, ациламіно (C_{1-4} алкокси) карбоніл, (C_{1-4} алкокси)-карбоніламіно, ацилокси, (C_{1-4} алкіл) карбамоїл, нітро, галоген, аміно, гідрокси або карбокси; і

кожен з R_2 , R_3 , R_4 і R_5 незалежно являють собою H, C_{1-4} алкіл або ацил, або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат.

Зокрема, 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол формули 1 (Фінголімод) у вільній формі або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідрохлориду, є імуномодулятором, який викликає перерозподіл лімфоцитів з кровотоку у вторинну лімфатичну тканину, що призводить до імуносупресії. Він широко використовується для лікування і профілактики відторгнення органів або тканин трансплантатів, наприклад, для лікування реципієнтів серця (пересажене серце), легенів, спільно серце-легені, печінка, нирки, панкреатичні, шкірні або трансплантати рогівки, і для профілактики захворювань "трансплантат проти хазяїна", таких, які іноді трапляються після трасплантації кісткового мозку; для лікування і профілактики аутоімунних захворювань, або запальних станів, таких як, розсіяний склероз, артрити (наприклад, ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, гепатит і т.д.; для лікування та профілактики вірусних міокардитів і вірусних захворювань, викликаних вірусними міокардитами, включаючи гепатити та ВІЛ [як зазначено, наприклад, в US 5604229, WO 1997/024112, WO 2001/001978, US 6004565, US 6274629, і JP-14316985].



Незважаючи на те, що 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, насамперед у формі солі, розчинний у воді, спостерігається утворення кристалічного осаду цієї сполуки безпосередньо після приготування розчину або при його зберіганні. Таким чином, фармацевтичний розчин може бути переважно використаний негайно або в межах короткого часу після приготування, наприклад, в межах 4 годин.

Встановлено, що додавання циклодекстринів у водні розчини [US 6476004] ефективно знижує утворення кристалічного осаду сполуки, однак, використання циклодекстринів обмежене високою вартістю і нормативами. Напівводна композиція сполуки, яка містить етанол і поліетиленгліколь, описана в EP 0627406. Незважаючи на те, що кристалічний осад не

утворюється в напівводних розчинах, при внутрішньовенному введенні композиції виникають проблеми, наприклад, випадки місцевого подразнення і гемолізу у зв'язку з високою концентрацією етанолу і поліетиленгліколю, що містяться в композиції. Відомі різні варіації рідких концентратів, що містять 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол [WO 2007/021666 або RU 2402324], що містять головним чином пропіленгліколь і необов'язково гліцерин. Крім того, при приготуванні ліків для орального введення педіатричним пацієнтам, є обмеження, в сенсі меншого числа придатних інертних наповнювачів, тобто така композиція переважно повинна бути без спирту.

Таким чином кращими є тверді фармацевтичні композиції, що містять 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол.

Відомо використання 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу у твердих фармацевтичних композиціях, наприклад, в WO 2009/048993, де наповнювачі вибрані з моногідрату лактози, безводної лактози, кукурудзяного крохмалю, манніту, ксиліту, сорбіту, сукрози, мікрокристалічної целюлози, наприклад, Avicel PH 101, вторинного кислого фосфату кальцію, мальтодекстрину, желатину; сполучні речовини вибрані з ГПМЦ, Л-ГПЦ, повідону, ГПЦ; розпушувачі вибрані з кукурудзяного крохмалю, кросповідону, натрійкроскармеллози, карбоксиметилкрохмалю натрію, попередньо желюваного крохмалю, силікату кальцію; замаслювачі вибрані з гідрованої касторової олії, гліцерилбегенату, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату цинку, мінерального масла, силіконової рідини, лаурилсульфату натрію, L-лейцину, стеарилфумарату натрію і т.д.

Відомо використання 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу у твердих фармацевтичних композиціях, наприклад, в WO 2008/037421, де до складу входять полімерні смоли і один або більше оксидів металу.

Відомо використання 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу у твердих фармацевтичних композиціях, наприклад, в RU 2426555, де у складі використовуються поліетиленгліколь 300 і полісорбат 80, для лікування ракового захворювання.

Відомо також використання 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу у твердих фармацевтичних композиціях, наприклад, в RU 2358716, де фармацевтична композиція, придатна для орального введення, містить 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол у вигляді гідрохлориду (FTY-720), цукровий спирт, який являє собою манніт, замаслювач, який являє собою стеарат магнію, призначена для використання при виготовленні лікарського засобу для попередження або лікування відторгнення трансплантату органу або тканини, реакції трансплантат проти хазяїна, аутоімунного захворювання, запальних станів, вірусного міокардиту і вірусних захворювань, пов'язаних з вірусним міокардитом, для використання при виготовленні лікарського засобу для лікування розсіяного склерозу.

При використанні автоматичних наповнюючих машин речовини повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні властивості, такі, як:

певна величина і форма частинок;

однорідність розміру частинок;

гомогенність змішування;

сипучість (текучість);

вміст вологи;

здатність до компактного формування під тиском (Промышленная технология лекарств, т.2 под ред. В.И. Чуешова, 2002, с. 407-408).

При збереженні достатньо високих параметрів біодоступності активного компонента, недоліком зазначених вище відомих твердих фармацевтичних композицій 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу є недостатньо висока сипучість, яка не дозволяє ефективно використовувати сучасне автоматичне обладнання.

Розкриття винаходу

Завданням цього винаходу є отримання нової вискоєфективної твердої фармацевтичної композиції на основі модулятора S1P рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, яка стабільна при зберіганні, не викликає подразнення, нетоксична, і в той же час має покращену сипучість, для пригнічення імунної системи і лікування розсіяного склерозу.

Поставлене завдання вирішується новою твердою фармацевтичною композицією на основі модулятора S1P рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, або його фармацевтично прийнятної солі, яка додатково містить лактулозу, поліетиленгліколь-6000, та полівінілпіролідон.

Автори запропонованого винаходу виявили, що перевагами нової твердої фармацевтичної композиції з даним складом є відсутність токсичності, відсутність алергічних реакцій, схвалене

застосування компонентів для дітей і дорослих, а також однорідний розподіл активного компоненту у твердій композиції, висока стабільність.

Технічним результатом винаходу є значно поліпшена сипучість нової твердої фармацевтичної композиції на основі модулятора S1P рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, завдяки якій запропоновану у винаході композицію, можна більш ефективно використовувати на автоматичному обладнанні, зокрема, збільшити швидкість капсулювання із збереженням всіх фармакологічних властивостей фармацевтичної композиції, наприклад, таких, як зв'язування з рецепторами S1P. Як буде показано нижче в прикладах здійснення винаходу, сипучість нової твердої фармацевтичної композиції даного винаходу в середньому в 4 рази вище сипучості обраного прототипу на основі FTY-720 Gylenea, відомого засобу для лікування розсіяного склерозу (RU 2358716).

Нижче наведені визначення термінів, що використані в описі даного винаходу. "Лікарський засіб (препарат)" - речовина (або суміш речовин у вигляді фармацевтичної композиції), у вигляді таблеток, капсул, ін'єкцій, мазей та ін. готових форм, призначена для відновлення, виправлення або зміни фізіологічних функцій у людини і тварин, а також для лікування і профілактики хвороб, діагностики, анестезії, контрацепції, косметології та іншого.

"Ковзка речовина" - речовина, що сприяє ковзанню, змазує і перешкоджає прилипанню. За своєю природою ковзкі речовини можна розбити на дві групи: а) жири і жироподібні речовини; б) порошкоподібні речовини. Порошкоподібні речовини частіше застосовуються, ніж жирові, оскільки останні впливають на розчинність та хімічну стійкість таблеток. Порошкоподібні ковзкі речовини вводяться опудрюванням грануляту. Вони забезпечують рівномірне витікання таблетованих мас із бункера в матрицю, що гарантує точність і постійність дозування лікарської речовини. Змащувальні речовини сприяють полегшеному виштовхуванню таблеток із матриці, запобігаючи утворенню подряпин на їх гранях. Протиприлипальні речовини запобігають налипанню маси на стінки пуансонів і матриць, а також злипанню частинок одна з одною. Переважними ковзкими речовинами є поліетиленгліколь (ПЕГ)-400, поліетиленгліколь-6000. "Стабілізатор" - це компонент фармацевтичної композиції, який зменшує зміни фізичних, хімічних, фармакологічних та інших властивостей речовини при зберіганні або застосуванні. Прикладами стабілізаторів є лактулоза, полівінілпіролідон та ін. "Сипучість (текучість)" - здатність порошкоподібної системи висипатися з ємності воронки або текти під силою власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення капсул (або матричного каналу). Матеріал, що має погану сипучість у воронці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в капсулу. Це призводить до того, що задана маса капсул при автоматизованому виробництві буде коливатися. Сипучість порошків є комплексною характеристикою, обумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом та станом поверхні частинок. Ця технологічна характеристика може бути використана при виборі технології капсулювання. Порошкоподібні суміші, що містять 80-100 % дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання.

"Фармацевтична композиція" позначає композицію, що включає в себе активну речовину (2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол за даним винаходом), або його фармацевтично прийнятну сіль, і, принаймні, один з компонентів, вибраних з групи, що складається з фармацевтично прийнятних і фармакологічно сумісних наповнювачів, розчинників, розріджувачів, носіїв, допоміжних, розподіляючих і сприймаючих засобів, засобів доставки, таких як консерванти, стабілізатори, значення яких визначено в даному розділі, наповнювачі, подрібнювачі, зволожувачі, емульгатори, суспендуючі агенти, загусники, підсолоджувачі, віддушки, ароматизатори, антибактеріальні агенти, фунгіциди, лубриканти, регулятори пролонгованої доставки, антиоксиданти, ковзкі речовини, значення яких визначено в даному розділі. Їх вибір і співвідношення залежить від природи і способу призначення та дозування. Прикладами суспендуючих агентів є етоксильований ізостеариловий спирт, поліоксietilen, сорбітол і сорбітовий ефір, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакант, а також суміші цих речовин. Захист від дії мікроорганізмів може бути забезпечений за допомогою різноманітних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, таких як, парабени, хлорбутанол, сорбінова кислота і подібні до них сполуки.

Прикладами придатних допоміжних речовин, що використовуються як носії, розчинники, розріджувачі та засобів доставки є вода, етанол, поліспирти, їх суміші, а також масла. Прикладами придатних допоміжних речовин для складання комбінацій є гліцеролу монолінолеат, пропіленгліколю каприлат, етоксидиетиленгліколь, гліцерину триолеат, макрогол, парафін, макро голу гліцерилприцинолеат, олеїнова кислота, гліцерил монокаприлат, макро голу

гліцерилгідроксистеарат, макроголу гліцериллінолеат, пропіленгліколю каприлат, ланолін, лінолеоїл, полоксамер, пропіленкарбонат, гліцериди жирних кислот.

При необхідності використання фармацевтичної композиції за даним винаходом у клінічній практиці вона може змішуватися для виготовлення різних форм, при цьому може включати до свого складу традиційні фармацевтичні носії. Придатні стандартні форми введення включають пероральні форми, такі як таблетки, желатинові капсули, пігулки, порошки, гранули, жувальні гумки і пероральні розчини або суспензії, сублінгвальні і трансбуккальні форми введення, аерозолі, імплантати, місцеві, трансдермальні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, інтраназальні або внутрішньоочні форми введення і ректальні форми введення. Найбільш прийнятною формою є таблетка або желатинова капсула.

Фармацевтична композиція може включати фармацевтично прийнятні ексципієнти (наповнювачі), значення яких визначено в даному розділі.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає відносно нетоксичні органічні та неорганічні солі кислот і основ, заявлених у цьому винаході. Ці солі можуть бути отримані *in situ* в процесі синтезу, виділення або очищення сполук або приготування спеціально. Зокрема, солі основ можуть бути отримані спеціально виходячи з очищеної вільної основи заявленої сполуки і підходящої органічної або неорганічної кислоти. Прикладами одержаних таким чином солей є гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, бісульфати, фосфати, нітрати, ацетати, оксалати, валеріати, олеати, пальмітати, стеарати, лаурати, борати, бензоати, лактати, тозілати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, мезілати, малонати, саліцилати, пропіонати, етансульфонати, бензолсульфонати, сульфамати та подібні до них. (Детальний опис властивостей таких солей даний в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.). Солі заявлених кислот також можуть бути спеціально отримані реакцією очищеної кислоти з відповідною основою, при цьому можуть бути синтезовані солі металів і амінів. До металевих відносяться солі натрію, калію, кальцію, барію, цинку, магнію, літію та алюмінію, найбільш бажаними з яких є солі натрію і калію. Відповідними неорганічними основами, з яких можуть бути отримані солі металів, є гідроксид, карбонат, бікарбонат і гідрид натрію, гідроксид і бікарбонат калію, поташ, гідроксид літію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид цинку. Найбільш переважною фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлорид.

"Фармацевтично прийнятні ексципієнти (наповнювачі)" під фармацевтично прийнятними ексципієнтами маються на увазі розріджувачі, які застосовуються у сфері фармацевтики, допоміжні агенти та/або носії. Наповнювач (Excipient) - речовина, яка додається до лікарського засобу для того, щоб зробити останній придатним до вживання всередину (наприклад, у вигляді таблеток). Самі по собі наповнювачі не повинні чинити на організм людини ніякої фармакологічної дії. Як наповнювачі застосовують сахарозу, лактозу, глюкозу, натрію хлорид, крохмаль, натрію гідрокарбонат, полівінілпіролідон та ін.

Предметом цього винаходу є нова тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, придатна для орального введення, що містить модулятор S1P рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, або його фармацевтично прийнятну сіль, лактулозу, поліетиленгліколь-6000, і полівінілпіролідон.

Найбільш переважною є тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, в якій фармацевтично прийнятна сіль представлена гідрохлоридом.

Найбільш переважною є тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, в якій вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,01 до 20 мас. % у перерахунку на масу композиції.

Найбільш переважною є тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, в якій вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,5 до 5 мас. %.

Найбільш переважною є тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, в якій вміст лактулози становить 75 до 99,99 мас. %.

Найбільш переважною є тверда фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, в якій вміст лактулози становить від 90 до 99,5 мас. %.

Володіючи відомими із зазначених вище джерел імуномодуючими властивостями 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу у вільній формі або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідрохлориду, і властивостями модулятора S1P рецепторів, фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю даного винаходу може використовуватися для отримання лікарського засобу, призначеного для лікування відторгнення трансплантата органу або тканини, запальних станів, аутоімунного і вірусних захворювань, для лікування розсіяного склерозу.

Предметом даного винаходу є лікарський засіб у формі таблетки або капсули, що містить фармацевтичну композицію з поліпшеною сипучістю, поміщений у фармацевтично прийнятну упаковку, переважно желатинові капсули.

5 Найбільш переважним є лікарський засіб, призначений для попередження або лікування відторгнення трансплантата органу або тканини, реакції трансплантата проти хазяїна, запальних станів, аутоімунного та вірусних захворювань.

Найбільш переважним є лікарський засіб, призначений для лікування розсіяного склерозу.

10 Використовуючи властивість поліпшеної сипучості фармацевтичної композиції за даним винаходом, можна ефективно отримувати лікарський засіб за даним винаходом, в тому числі із застосуванням автоматичних наповнюючих машин.

Предметом даного винаходу є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, придатного для орального введення, згідно з яким змішують модулятор S1P рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, або фармацевтично прийнятну сіль, лактулозу, поліетиленгліколь-6000, і полівінілпіролідон, і поміщають в желатинові капсули, переважно в капсулонаповнювальній машині.

Найбільш переважним є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, згідно з яким фармацевтично прийнятна сіль представлена гідрохлоридом.

20 Найбільш переважним є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, згідно з яким вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,01 до 20 мас. % у перерахунку на масу композиції.

Найбільш переважним є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, згідно з яким вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,5 до 5 мас. %.

25 Найбільш переважним є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, згідно з яким вміст лактулози становить 75 до 99,99 мас. %.

Найбільш переважним є спосіб одержання лікарського засобу за цим винаходом, згідно з яким вміст лактулози становить від 90 до 99,5 мас. %.

Фармацевтична композиція або лікарський засіб за цим винаходом вводяться перорально.

30 Крім того, клінічне дозування фармацевтичної композиції або лікарського засобу за цим винаходом у пацієнтів може коригуватися в залежності від: терапевтичної ефективності і біодоступності активних інгредієнтів в організмі, швидкості їх обміну та виведення з організму, а також залежно від віку, статі та стадії захворювання пацієнта, при цьому добова доза у дорослих зазвичай становить 1~300 мг, переважно - 5~100 мг. Відповідно до вказівок лікаря або фармацевта дані препарати можуть прийматися кілька разів протягом певних проміжків часу (переважно - від одного до шести разів).

Кращий варіант здійснення винаходу

Нижче наводяться конкретні варіанти здійснення даного винаходу, приклади твердої фармацевтичної композиції з поліпшеною сипучістю, спосіб її одержання та застосування, які демонструють, але не обмежують даний винахід.

40 Приклад 1.

Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції з поліпшеною сипучістю. Лактулозу, полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь-6000 (ПЕГ-6000) просівають на лабораторному ситі з номінальним діаметром отворів 0,5 мм і відважують на вагах в ємності для сировини в кількості:

- 45
- Фінголімоду гідрохлорид - 0,1235 кг;
 - Лактулоза - 10,4627 кг;
 - ПВП - 0,2293 кг;
 - ПЕГ-6000 - 0,2095 кг.

50 У змішувальну установку СТД-12 обережно, уникаючи пилоутворення, завантажують підготовлену сировину в таких кількостях:

- Лактулозу - 5,4081 кг
- Фінголімоду гідрохлорид - 0,1223 кг;
- ПВП - 0,2270 кг.

Встановлюють час перемішування - (10 ± 1) хв. і швидкість перемішування - (10 ± 1) об/хв.

55 Потім, у змішувальну установку завантажують кількість лактулози, що залишилась 4,9500 кг. Встановлюють час перемішування - (15 ± 1) хв. і швидкість перемішування - (10 ± 1) об/хв.

У змішувальну установку завантажують 0,2074 кг ПЕГ-6000 і встановлюють час перемішування - (3 ± 1) хв. і швидкість перемішування - (10 ± 1) об/хв.

Приклад 2.

Згідно із способом одержання твердої фармацевтичної композиції з поліпшеною сипучістю, наведеним у прикладі 1, одержують фармацевтичні композиції, в яких вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,01 до 20 мас. %;

5 вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,5 до 5 мас. %;

вміст лактулози становить 75 до 99,99 мас. %;

вміст лактулози становить від 90 до 99,5 мас. %.

Приклад 3.

10 Спосіб одержання лікарського засобу, що містить фармацевтичну композицію з поліпшеною сипучістю. Одержану в прикладі 1 масу використовують для капсулювання в капсулонаповнювальній машині переривчастого руху типу Zanasi 25/40 E/F відповідно до інструкції по керівництву.

Середня маса заповненої капсули - (50+1,0) мг.

15 Приклад 4.

Вимірювання сипучості для вивчення властивостей одержаної в прикладах 1 і 2 фармацевтичної композиції. Вимірювання сипучості здійснюють на вібраційному пристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів ВП-12А. Наважування фармацевтичної композиції 30,0 г засипають у воронку при закритій заслінці, включають прилад секундомір. Через 20 сек. відкривають заслінку і вимірюють час витікання капсульної маси. Також вимірюють кут природного відхилення.

Сипучість розраховують за формулою:

$$V_c = \frac{M}{t - 20},$$

де V_c - сипучість, г/с;

М - маса речовини, г;

т - час, с.

Таблиця 1

Експериментальні дані вимірювання сипучості

Склад композиції за даним винаходом	сипучість, г/с	кут природного відхилення, °
гідрохлорид 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу - 1,1 мас. %, лактулоза - 94,9 мас. %, ПВП - 2,1 мас. %, ПЕГ-6000 - 1,9 мас. %.	5,4±0,3	34
гідрохлорид 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу - 2,5 мас. %, лактулоза - 93,5 мас. %, ПВП - 2,1 мас. %, ПЕГ-6000 - 1,9 мас. %.	5,1±0,3	36
гідрохлорид 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу - 5,0 мас. %, лактулоза - 91,0 мас. %, ПВП - 2,1 мас. %, ПЕГ-6000 - 1,9 мас. %.	4,8±0,3	37
Склад композиції прототипу (Gylenia) гідрохлорид 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу (FTY-720) - 1,2 мас. %, манніт - 96,8 мас. %, стеарат магнію - 2,0 мас. %.	1,4±0,3	45

30 Отримані результати, наведені в Таблиці 1, однозначно свідчать про те, що тверда фармацевтична композиція даного винаходу володіє значно кращою сипучістю в порівнянні з прототипом.

Промислова придатність

Винахід може бути використано для медичних або фармацевтичних цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція з поліпшеною сипучістю, що містить модулятор S1P-рецепторів,
5 що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, або його фармацевтично прийнятну сіль, лактулозу, поліетиленгліколь-6000 і полівінілпіролідон.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятна сіль представлена гідрохлоридом.
3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-
10 октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,01 до 20 мас. %.
4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,5 до 5 мас. %.
5. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що вміст лактулози становить від
75 до 99,99 мас. %.
- 15 6. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що вміст лактулози становить від 90 до 99,5 мас. %.
7. Лікарський засіб у формі таблетки або капсули, поміщений у фармацевтично прийнятну упаковку, що містить фармацевтичну композицію з поліпшеною сипучістю за будь-яким з пп. 1-6.
8. Лікарський засіб за п. 7 для попередження або лікування відторгнення трансплантата органа
20 або тканини, реакції трансплантата проти хазяїна, запальних станів, аутоімунного та вірусних захворювань.
9. Лікарський засіб за п. 7 для лікування розсіяного склерозу.
10. Спосіб одержання лікарського засобу за будь-яким з пп. 7-9, придатного для орального введення, згідно з яким змішують модулятор S1P-рецепторів, що являє собою 2-аміно-2-[2-(4-
25 октилфеніл)етил]пропан-1,3-діол, або фармацевтично прийнятну сіль, лактулозу, поліетиленгліколь-6000 і полівінілпіролідон.
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятна сіль представлена гідрохлоридом.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-
30 октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,01 до 20 мас. %.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що вміст гідрохлориду 2-аміно-2-[2-(4-октилфеніл)етил]пропан-1,3-діолу становить від 0,5 до 5 мас. %.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 10-12, який **відрізняється** тим, що вміст лактулози становить від
75 до 99,99 мас. %.
- 35 15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що вміст лактулози становить від 90 до 99,5 мас. %.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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