



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2150942 (13) C1

(51) 7 A 61 K 31/5377, 31/365,
9/10, A 61 P 35/00, 31/12,
17/06

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**
к патенту Российской Федерации

1

(21) 96108965/14 (22) 27.09.1994
(24) 27.09.1994
(31) 08/130.343
(32) 01.10.1993
(33) US
(46) 20.06.2000 Бюл. № 17
(85) 01.05.1996
(86) PCT/US 94/10926 (27.09.1994)
(87) PCT/WO 95/09626 (13.04.1995)
(72) Дебора М. Лидгейт (US), Ли-хуа Ванг-Кесслер (US), Бинду Джоши (US), Сайе Дж. Хедж (US), Лео Гу (US)
(71) (73) Синтекс (Ю.Эс.Эй.) Инк. (US)
(56) US 3880995 A, 29.04.75. US 4753935 A, 28.06.88. EP 0281713 A1, 14.09.88. US 5247083 A, 21.09.93. WO 9202229 A1, 20.02.92. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986, ч.2, с.453.
(98) 101000, Москва, пер. Малый Златоустинский 10, кв.15, бюро "ЕВРОМАРК-ПАТ", Веселицкой И.А.

2

(54) ОРАЛЬНЫЕ СУСПЕНЗИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛЯТА

(57) Водная оральная суспензия и безводная гранулированная композиция с высокой дозой мофетила микофенолята или микофенольной кислоты содержат указанное вещество 7,5 - 30% (мас./об.), суспендирующий и/или повышающий вязкость агент, подслащивающие вещества, ароматизатор, буфер (до pH 5,0 - 7,0) и необязательно смазывающий агент, интенсификатор вкуса и аромата или вещество, приглушающее горечь, противомикробный агент и краситель. Композиции по настоящему изобретению пригодны для применения мофетила микофенолята или микофенольной кислоты в качестве иммуносупрессорных агентов, противовоспалительных агентов, противоопухолевых агентов, антипролиферативных агентов, антивирусных агентов и противогрибковых агентов. 6 с. и 25 з.п.ф.-лы.

RU

2150942

C1

C1

2150942

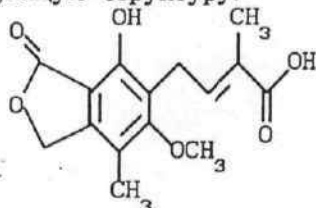
RU

Область техники, к которой относится изобретение

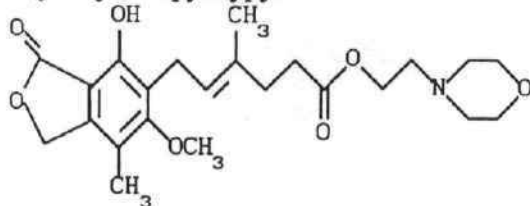
Настоящее изобретение относится к мофетилу микофенолята и микофенольной кислоте, в частности к их усовершенствованным композициям, и более конкретно настоящее изобретение относится к оральным суспензионным композициям с высокой дозой этих веществ. Изобретение также относится к способам получения указанных композиций.

Предпосылки создания изобретения

Микофенольная кислота ("МФК"), имеющая следующую структуру:



первоначально была описана как антибиотик с низкой активностью, обнаруженный в ферментативном бульоне *Penicillium brevicompactum*. Позднее было установлено, что МФК и некоторые родственные соединения, такие, как мофетил микофенолята (морфолиноэтиловый эфир МФК), имеющий следующую структуру:



обладают, в частности, полезными терапевтическими свойствами, например, в качестве иммуносупрессорных лекарств. См., например, патенты США 3880995, 4727069, 4753935 и 4786637, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки.

МФК и мофетил микофенолята несмотря на улучшенные характеристики оральной биопригодности последнего требуют суточных доз порядка от 2,0 до 3,5 или даже 4,0 г в день (или даже 5,0 г в день в случае МФК, как описано, например, в патенте США 3880995), в зависимости от подлежащего лечению больного и состояния болезни. При применении композиции с обычной дозировкой, содержащей 250 мг в капсуле стандартного размера 1 (объемом 0,48 см³), больному, получающему суточную дозу 3,0 г, требуется принимать двенадцать капсул ежедневно, что увеличивает беспокойство больного о соблюдении схемы лечения и ее удобстве.

Грубые дисперсии, такие, как оральные суспензии, содержат тонко размельченный нерастворимый материал, суспендированный в жидкой среде. Они описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (15-е издание, главы 22 и 83, 1975) и для определенных продуктов в Physicians' Desk Reference (46-е издание, Medical Economics Date, 1992). Как известно, оральные суспензии удобны для применения, например, для детей или престарелых, и они обычно не используются для целей получения композиций с высокой дозой. Определенные "готовые к применению" наполнители для суспензии, такие, как Ora-PlusTM в сочетании с Ora-SweetTM (оба поставляются Paddock Laboratories Inc. Minneapolis, MN), пригодны для приготовления лекарственных средств по индивидуальному рецепту, однако их пригодность для любого конкретного активного агента должна быть установлена в каждом конкретном случае. Более того, такие наполнители имеют противопоказания в отношении сохранения длительной стабильности и, следовательно, предназначены только для кратковременного использования.

Оральные суспензии мофетила микофенолята были описаны, например, в патенте США 4753935 (см. пример 7), но для относительно низких доз, содержащих 1 г активного вещества в 100 мл. Несмотря на то, что такие суспензии являются функциональными, они являются для больного таким же предметом беспокойства о соблюдении схемы лечения и ее удобстве, как и упомянутые выше композиции в виде капсул с низкой дозой.

Сохраняется потребность в получении оральных композиций с высокой дозой МФК и мофетила микофенолята, особенно принимая во внимание требуемые для применения относительно высокие суточные дозы.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к оральным суспензиям, содержащим высокую дозу мофетила микофенолята или микофенольной кислоты, и к способам их получения.

Один предмет изобретения относится к оральным суспензиям с высокой дозой, имеющим следующий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):

Мофетил микофенолята или микофенольная кислота	7,5-30,0
Суспендирующий/повышающий вязкость агент	0,1-3,0
Смачивающий агент	0-0,5
Подслащивающие вещества	30,0-70,0

Ароматизатор	0,1-2,0
Интенсификатор вкуса и аромата/вещество, приглушающее горечь	0-1,0
Буфер до pH 5,0-7,0	0,5-1,5
Противомикробный агент	0-10,0
Краситель	0-0,01
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Согласно предпочтительному варианту выполнения настоящее изобретение относится к оральной суспензии с высокой дозой мофетила микофенолята, имеющей следующий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30-50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10-30
Сахароза	0-10
Фруктоза	0-10
Аспартам	0-0,5
Лецитин	0-0,1
Лимонная кислота	0,02-0,25
Вторичный кислый фосфат натрия	0,19-0,67
Метилпарабен	0-0,18
Пропилпарабен	0-0,02
Ароматизатор (выбранный из виноградного, (необязательно с анисовым), вишневого, земляничного или мятного)	0,3-1,0
Magnasweet®	0-1
Краситель (и) (выбранный из красного 28, красного 40, голубого 1, голубого 2 или зеленого 3)	0,005
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Согласно другому предпочтительному варианту выполнения настоящее изобретение относится к оральной суспензии с высокой дозой мофетила микофенолята, имеющей следующий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30-50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10-30
Сахароза	0-10
Фруктоза	0-10
Аспартам	0-0,5
Лецитин	0-0,5
Лимонная кислота	0,02-0,25

Вторичный кислый фосфат натрия	0,19-0,8
Метилпарабен	0-0,18
Пропилпарабен	0-0,02
Ароматизатор (выбранный из виноградного, (необязательно с анисовым), вишневого, земляничного, мятного, апельсинового, ягодного или смешанно-фруктового)	0,1-3,0
Magnasweet®	0-1

Краситель(и) (выбранный из красного 28, красного 40, красного 3, желтого 6, голубого 1, голубого 2 или зеленого 3)	0,005
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Еще один предмет изобретения относится к безводной гранулированной композиции мофетила микофенолята, предназначенной для получения путем соединения с водой оральной суспензии с высокой дозой, имеющей следующий состав:

Ингредиент, мг/мл:	
Мофетил микофенолята или микофенольная кислота	75-300
Суспендирующий/повышающий вязкость агент	1-30
Смачивающий агент	0-10
Подслащивающие вещества	1-1200
Ароматизатор	0,1-100
Интенсификатор вкуса и аромата/вещество, приглушающее горечь	0-50
Противомикробный агент	0-10
Краситель	0-2
(* концентрация после соединения с водой)	

Согласно предпочтительному варианту выполнения настоящее изобретение относится к безводной гранулированной композиции мофетила микофенолята, предназначенной для получения путем соединения с водой оральной суспензии с высокой дозой, имеющей следующий состав:

Ингредиент, мг/мл:	
Мофетил микофенолята	200
Ксантановая камедь	1-1,5
Коллоидная двуокись кремния	5-10
Сорбит	0-550
Аспартам	0-3
Соевый лецитин	1-2
Метилпарабен натрия	0-10
Ароматизатор (выбранный из виноградного, (необязательно с анисовым), вишневого, земляничного, мятного, апельси-	

нового, ягодного или смешанно-фруктового) 0,1-3,0

Краситель (красный, голубой и/или желтый, соответствующий ароматизатору) 0,01-0,1

(концентрация после соединения с водой)

Подробное описание изобретения

Определения и общие параметры

Следующие определения приведены для иллюстрации и уточнения значения и объема различных терминов, используемых для описания изобретения.

Касательно активного агента, "мофетила микофенолята", используемого в композициях по настоящему изобретению, подразумевается, что он включает и его фармацевтически приемлемые соли.

Термин "эффективное количество" обозначает дозу, достаточную для обеспечения лечения состояния болезни, подвергающейся лечению. Оно будет варьироваться в зависимости от больного, болезни и осуществляемого лечения.

Термин "% (масса/об.)" или "в процентном отношении массы к объему" относится к количеству эксципиента и/или лекарственного вещества, измеренному в единицах массы (граммах), которое содержится в конечном объеме (миллилитрах) суспензии. Количество эксципиента и/или лекарственного вещества выражают в виде процента от общего, конечного объема жидкого продукта.

Производственные параметры

Термин "д.к." обозначает добавление количества, достаточного для достижения поставленной задачи, например, для доведения раствора до требуемого объема (т.е. до 100%).

Если не указано иное, описанные процессы протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур от 5°C до 100°C (предпочтительно от 10°C до 50°C, наиболее предпочтительно при "комнатной" температуре или температуре "окружающей среды", т.е. при 20°C).

Если не указано иное, подразумевается, что процентные содержания составов, периоды времени и условия являются приближенными, например, добавить приблизительно 10% (масса/об.) при приблизительно атмосферном давлении в диапазоне температур от приблизительно 5°C до приблизительно 100°C (предпочтительно от приблизительно 10°C до приблизительно 50°C; наиболее предпочтительно при приблизительно 20°C) в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 10

часов (предпочтительно в течение приблизительно 5 часов). Подразумевается, что параметры, указанные в примерах, являются конкретными, а не приближенными.

Материалы

Мофетил микофенолята может быть получен согласно описанию патента США 4753935, ранее включенного в настоящее описание в качестве ссылки. В настоящее время предпочтительно получать мофетил микофенолята согласно описанию патента США 5247083, включенного в настоящее описание в качестве ссылки. Микофенольная кислота является коммерчески доступной, например, поставляемой фирмой Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. Источники получения различных эксципиентов описаны ниже, например, в тех случаях, если материал не является общедоступным или если предпочтителен продукт от конкретного поставщика.

Суспендирующие и/или повышающие вязкость агенты, используемые в композициях по изобретению, включают, например: гидроксипропилметилцеллюлозу (предпочтительно согласно фармакопее США (USP): гидроксипропилметилцеллюлоза 2910); ксантановую камедь (предпочтительно согласно фармакологическому справочнику National Formulary (NF): ксантановая камедь, и наиболее предпочтительно Keltrol® CR, поставляемый Kelco, San Diego, CA); микрокристаллическую целлюлозу (которая является коллоидным суспендирующим агентом, предпочтительно согласно NF: микрокристаллическая целлюлоза, и наиболее предпочтительно Avicel® RC-591, поставляемый FMC Corporation, Philadelphia, PA); натрийкарбоксиметилцеллюлозу (предпочтительно согласно USP: натрийкарбоксиметилцеллюлоза, или согласно Британской фармакопее (BP): натрийкармеллоза или натрийкарбоксиметилцеллюлоза); и коллоидный диоксид кремния (предпочтительно согласно NF: коллоидный диоксид кремния, и наиболее предпочтительно Cab-o-sil® M-5, поставляемый Cabot Corporation, Tuscola, IL).

Смачивающие агенты, используемые в композициях по изобретению, включают, например: лецитин (соответствующий или не соответствующий фармакопейным стандартам соевый лецитин) и полоксамер (поставляемый фирмой BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ, под торговой маркой Pluronic F68).

Подслащивающие вещества, применяемые в композициях по изобретению, включают, например, 70%-ный раствор сорбита

(предпочтительно согласно USP: раствор сорбита); мальтитовый сироп (предпочтительно согласно USP или NF, наиболее предпочтительно Lycasin[®], поставляемый Roquette Corporation, Gurnee, IL), сахарозу (предпочтительно согласно NF или BP/EP (европейской фармакопеи)); фруктозу (предпочтительно согласно USP); аспартам (предпочтительно согласно NF); ксилит (предпочтительно со степенью чистоты, соответствующей фармакопейным стандартам); маннит (предпочтительно согласно USP или BP); сорбит, порошок (предпочтительно согласно NF или BP); кристаллический мальтит (не соответствующий фармакопейным стандартам или предпочтительно Maltisorb[®] SF, поставляемый Roquette Corporation, Gurnee, IL). В тех случаях, когда существует возможность выбора физической формы, для применения в суспендированных композициях предпочтительны жидкие подслащивающие вещества, а сухие подслащивающие вещества предпочтительно применять для безводных гранул. Подслащивающие вещества (кроме аспартама) могут также выполнять функцию агентов, повышающих вязкость, и/или противомикробных консервантов.

Ароматизаторы, применяемые в композициях по изобретению, включают, например: мятный, земляничный, вишневый, апельсиновый, ягодный, смешанно-фруктовый и виноградный (необязательно смешанный с анисовым). Они поставляются фирмой Tastmaker, Cincinnati, OH; Crompton & Knowles Corporation, Mahwah, NJ; и International Flavors & Fragrances Inc., Camden, NJ.

Интенсификаторы вкуса и аромата (или вещества, приглушающие горечь), применяемые в композициях по настоящему изобретению, включают, например: Magnasweet[®] (поставляемый MacAndrews & Forbes Company, Camden, NJ).

Буферы, применяемые в композициях по изобретению, включают в качестве компонентов, например, лимонную кислоту (предпочтительно согласно USP) и вторичный кислый фосфат натрия (предпочтительно согласно USP).

Противомикробные агенты, применяемые в композициях по изобретению, включают, например: бензоат натрия; метилпарабен натрия (предпочтительно согласно NF: метилпарабен натрия); метилпарабен (предпочтительно согласно NF: метилпарабен, или согласно BP: метилгидроксibenзоат, или согласно EP: метилпарагидроксibenзоат); пропилпарабен (предпочтительно согласно

NF: пропилпарабен, или согласно BP/EP: пропилгидроксibenзоат); и сорбат калия (предпочтительно согласно NF или BP).

Краски (или красители), применяемые в композициях по изобретению, включают, например: FD&C красный 28, FD&C красный 40, FD&C красный 3, FD&C голубой 1, FD&C голубой 2, FD&C желтый 6 и FD&C зеленый 3.

Оральная суспензия с высокой дозой
Состав

Оральные суспензии по настоящему изобретению с высокой дозой имеют следующий общий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):

Мофетил микофенолята или микофенольная кислота	7,5-30,0
Суспендирующий/повышающий вязкость агент	0,1-3,0
Смачивающий агент	0-0,5
Подслащивающие вещества	30,0-70,0
Ароматизатор	0,1-2,0
Интенсификатор вкуса и аромата/вещество, приглушающее горечь	0-1,0
Буфер	0,5-1,5
Противомикробный агент	0-10,0
Краситель	0-0,01
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

В частности, если активным агентом является МФК, значение pH должно поддерживаться на уровне ниже 7,0 для того, чтобы избежать разжижения.

Предпочтительные оральные суспензии по настоящему изобретению имеют следующий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):

Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30-50
Lycasin [®] (мальтитовый сироп)	10-30
Сахароза	0-10
Фруктоза	0-10
Аспартам	0-0,5
Лецитин	0-0,1
Лимонная кислота	0,02-0,25
Вторичный кислый фосфат натрия	0,19-0,67
Метилпарабен	0-0,18
Пропилпарабен	0-0,02
Ароматизатор	0,3-1,0
Magnasweet [®]	0-1
Краситель	0,005
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Наиболее предпочтительная оральная суспензия по настоящему изобретению имеет следующий состав:

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30-50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10-30
Сахароза	0-10
Фруктоза	0-10
Аспартам	0-0,5
Лецитин	0-0,5
Лимонная кислота	0,02-0,25
Вторичный кислый фосфат натрия	0,19-0,8
Метилпарабен	0-0,18
Пропилпарабен	0-0,02
Ароматизатор	0,1-1,0
Magnasweet®	0-1
Краситель	0,005
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Способ получения

1. К нагретой воде (до приблизительно 70°C) добавляли противомикробный агент и диспергировали, после чего добавляли суспендирующие и/или повышающие вязкость агенты (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу, а затем ксантановую камедь).

2. Растворяли при смешивании буфер(ы) (предпочтительно лимонную кислоту, а затем вторичный кислый фосфат натрия), после чего добавляли подслащивающее вещество(а), смачивающий агент(ы), краситель(и), ароматический усилитель(и) и ароматизатор(ы).

3. К смеси, полученной на стадии 2, добавляли активное вещество (мофетил микофенолята или микофенольную кислоту); жидкость тщательно перемешивали до образования суспензии.

Безводная гранулированная композиция Состав

Безводные гранулированные композиции по настоящему изобретению имеют следующий общий состав:

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята или микофенольная кислота	75-300
Суспендирующий/повышающий вязкость агент	10-30
Смачивающий агент	3-10
Подслащивающие вещества	200-1200
Ароматизатор	3-100

Интенсификатор вкуса и аромата/вещество, приглушающее горечь

Противомикробный агент 0-10

Краситель 0-2
(концентрация после соединения с водой)

Предпочтительная безводная гранулированная композиция имеет следующий состав:

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	20
Сахароза	0-700
Фруктоза	0-700
Ксилит	0-700
Маннит	0-1200
Сорбит	0-1080
Мальтит	0-740
Pluronic F68	4-8
Ароматизатор	10
Сорбат калия	0-1
Краситель	0-1

(концентрация после соединения с водой)

Наиболее предпочтительная безводная гранулированная композиция имеет следующий состав:

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200
Ксантановая камедь	1-1,5
Коллоидная двуокись кремния	5-10
Сахароза	0-700
Фруктоза	0-700
Ксилит	0-700
Маннит	0-1200
Сорбит	0-1080
Мальтит	0-740
Соевый лецитин	1-2
Ароматизатор	1-10
Метилпарабен натрия	0-10
Краситель	0-1

(концентрация после соединения с водой)

Способ получения

1. Мофетил микофенолята, подслащивающее вещество(а), смачивающий агент(ы) и суспендирующий и/или повышающий вязкость агент(ы) взвешивали и соединяли в смесителе.

2. Краситель(и) и буфер(ы) растворяли в воде.

3. Раствор, полученный на стадии 2, добавляли в резервуар смесителя к смеси, полученной на стадии 1, до тех пор, пока не получали гранулы требуемого размера.

4. Гранулы сушили и затем размалывали для уменьшения размера частиц.

5. Используя мешалку, добавляли суспендирующий и/или повышающий вязкость агент(ы), ароматизатор(ы) и противомикробный агент(ы).

При использовании в качестве фармацевтической композиции для применения, например, мофетила микофенолята или микофенольной кислоты, безводную гранулированную композицию добавляют к воде в соответствующем контейнере. Затем контейнер герметично закрывают, встряхивают для получения суспензии и применяют оральным способом.

В другом варианте гранулы помещают в контейнер, такой, чтобы после соединения с соответствующим объемом воды, обеспечить запас лекарства в виде суспензии на продолжительный период времени (например, 90 г мофетила микофенолята, помещенные в сосуд с меткой, до которой его нужно заполнить дистиллированной водой для получения конечного объема 450 мл, обеспечивают 30-дневный запас лекарства).

Предпочтительные композиции

Предпочтительны следующие композиции.

Ингредиент, % (масса/об.):

Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Раствор сорбита	50
Сахароза	10
Lycasin®	10
Лецитин	0,1
Метилпарабен	0,036
Пропилпарабен	0,004
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Лимонная кислота	0,0542
Вторичный кислый фосфат натрия	0,673
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Значение pH в композиции доведено до 7, в качестве жидкой суспензии она пригодна для орального применения.

Ингредиент, % (масса/об.):

Мофетил микофенолята	20
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Раствор сорбита	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10

Соевый лецитин	0,1
Метилпарабен	0,04-0,1
Ароматизатор смешанно-фруктовый	<0,3
Краситель (соответствующий ароматизатору)	0,005
Лимонная кислота	0,06
Вторичный кислый фосфат натрия	0,7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Значение pH в композиции доведено до 7, в качестве жидкой суспензии она пригодна для орального применения.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	9000
Маннит	180000
Аспартам	1575
Pluronic F68	1800
Сорбат калия	225
Ароматизатор вишневый	4500
Краситель (красный 40 : голубой 1, 90:10)	4,5

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	247500
Аспартам	225
Метилпарабен натрия	900
Ароматизатор ягодный	1350
Краситель FD&C красный N3	13,5
Краситель FD&C голубой N1	2,7

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	135000
Аспартам	450
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	900
Ароматизатор ягодный	1350
Краситель FD&C красный N3	13,5
Краситель FD&C голубой N1	2,7

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть

заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	675
Коллоидная двуокись кремния	4500
Соевый лецитин	900
Аспартам	900
Метилпарабен натрия	1035
Ароматизатор смешанно-фруктовый	900
Краситель FD&C красный N3	3,6
Краситель FD&C желтый N6	0,9

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	247500
Аспартам	225
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	1035
Ароматизатор смешанно-фруктовый	900
Краситель FD&C красный N3	2,79
Краситель FD&C желтый N6	0,675

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	675
Коллоидная двуокись кремния	4500
Соевый лецитин	900
Аспартам	900
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	450
Ароматизатор апельсиновый	450
Краситель (FD&C желтый N6)	45

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Тестирование, назначение и применение
Тестирование

Для оценки пригодности композиций, полученных в соответствии с настоящим изобретением, проводят следующие тесты. Способы тестирования известны специалистам в данной области техники.

1. Время образования (для безводных гранул).

2. Легкость ресуспендируемости твердого материала(ов).

3. Внешний вид.

4. Количество лекарства, растворенного в сплошной водной фазе.

5. Химическая стабильность (процент от концентрации лекарственного вещества, указанной на этикетке).

6. Процент образовавшегося продукта(ов) разложения (например, микофенольной кислоты из суспензии мофетил микофенолята).

7. Вязкость.

8. Плотность.

9. Замерзание/таяние (агрегация).

10. Скорость осаждения.

11. Объем осадка.

12. Гомогенность лекарственного вещества.

13. Размер частиц.

14. Противомикробная эффективность (тест согласно USP/BP).

15. Гравитационные и вибрационные напряжения (моделирование условий перевозки).

Для оценки приемлемости композиций, полученных в соответствии с настоящим изобретением, проводят следующее тестирование. Способы тестирования известны специалистам в данной области техники.

1. Легкость ресуспендируемости твердого материала(ов).

2. Внешний вид.

3. Химическая стабильность (процент от концентрации лекарственного вещества, указанной на этикетке).

4. Процент продукта(ов) разложения, образовавшегося с течением времени.

5. Вязкость.

6. Плотность.

7. Гомогенность лекарственного вещества.

8. Размер частиц.

9. Противомикробная эффективность (тест согласно USP/BP).

Критерии приемлемости включают такие, изложенные ниже.

Легкость ресуспендируемости: осадок суспензии должен быть неплотным, так, чтобы после минимального встряхивания осадок редиспергировался и восстанавливалась исходная суспензия. С практической точки зрения любой осадок должен редиспергироваться в течение 10 секунд при минимальном ручном встряхивании.

Внешний вид: в свежеприготовленной суспензии все твердые материалы должны быть равномерно и гомогенно диспергированы в жидкой фазе. С течением времени

может появиться осадок; и в идеальном случае объем осадка должен включать в себя весь объем суспензии. В том случае, если объем осадка меньше объема суспензии, образующийся в результате надосадочный слой должен быть прозрачным (показывая при этом, что система хлопьевидная).

Химическая стабильность: количество лекарственного вещества должно сохраняться на уровне 90-110% концентрации, указанной на этикетке.

Процент продукта(ов) разложения, образовавшегося с течением времени: считается приемлемым образование не более 5% продукта(ов) разложения в течение периода времени, равного 2 годам.

Вязкость: вязкость должна быть достаточно высокой, чтобы препятствовать быстрой седиментации. Однако слишком высокая вязкость не является приемлемой с точки зрения потребителя. Приемлемый диапазон составляет приблизительно 200-1000 сантипуаз, а предпочтительный диапазон составляет 250-500 сантипуаз.

Плотность: В идеальном варианте плотность наполнителя должна быть равной плотности диспергируемых твердых частиц (лекарственного вещества); соответствующие друг другу плотности наполнителя и лекарства должны препятствовать осаждению. Приемлемый диапазон для композиций по настоящему изобретению составляет 1,10-1,25 г/мл.

Гомогенность: после минимального ручного встряхивания упаковки, содержащей суспензию, количества лекарственного вещества, находящегося в верхней, средней и нижней частях расфасованной суспензии, должны отличаться не более, чем на 10%.

Размер частиц: с течением времени средний размер частиц суспензии должен отличаться не более чем на 20% от среднего размера частиц свежеприготовленной суспензии.

Противомикробная эффективность: суспензия должна быть протестирована на противомикробную эффективность с помощью методов, принятых в USP и BP. Для того, чтобы быть приемлемой, суспензия должна пройти эти тесты согласно соответствующим спецификациям.

Композиции по изобретению показали удовлетворительные результаты, когда они подвергались вышеуказанным тестам. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно из настоящего описания, что выбор конкретных ингредиентов и их относительные концентрации будут изменять характеристические балансы получаемых

композиций. Например, 200 мг/мл мофетила микофенолята могут быть суспендированы в Ora-Plus™ в сочетании с Ora-Sweet™, однако характеристический баланс получаемой композиции оказывается неприемлемо вязким и можно ожидать, что наличие слишком большого количества лекарства, растворенного в сплошной водной фазе, способствует усиленному образованию продуктов разложения и потере химической стабильности (значение pH, присущее данным наполнителям, т.е. ниже 5,0, является наименьшим приемлемым значением pH для мофетила микофенолята в настоящих композициях).

Назначение

Композиции по настоящему изобретению пригодны для орального применения при любом режиме орального лечения с помощью мофетила микофенолята или микофенольной кислоты. Хотя уровни доз для человека еще должны быть уточнены, обычно суточная доза мофетила микофенолята или микофенольной кислоты составляет от 2,0 до 5,0 г, предпочтительно приблизительно от 2,0 до 3,5 г. Количество применяемого активного соединения должно, естественно, зависеть от подлежащего лечению пациента и состояния болезни, серьезности недуга, способа и графика применения и решения лечащего врача. Например, режим лечения, включающий применение 3,0 г мофетила микофенолята в день, который ранее предусматривал прием 12 капсул (по 250 мг) (например, по шесть дважды в день), при применении композиции по настоящему изобретению предусматривает прием одной 7,5-миллилитровой дозы (например, полной чайной ложки) дважды в день. Композиции по настоящему изобретению также, в частности, полностью пригодны для применения путем промывания желудка.

Применение

Композиции по настоящему изобретению пригодны для применения мофетила микофенолята или микофенольной кислоты (далее "соединения") в качестве иммуносупрессорных агентов, противовоспалительных агентов, противоопухолевых агентов, антипролиферативных агентов, антивирусных агентов и противомикробных агентов (как более детально описано ниже) для млекопитающих, включая как прирученных животных (крупный рогатый скот, свиней, овец, коз, лошадей), домашних животных (кошек, собак), так и предпочтительно людей. Данные соединения являются ингибиторами инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) и, таким образом, ингибируют de

ново синтез пурина; они обладают антипролиферативным действием (например, в отношении клеток гладкой мускулатуры и как В-, так и Т-лимфоцитов) и ингибируют образование антител и гликолизирование молекул, вызывающих слипание клеток в лимфоцитах и эндотелиальных клетках.

В качестве иммуносупрессорных агентов соединения пригодны при лечении аутоиммунных расстройств, например: инсулинзависимого сахарного диабета; воспаления пищеварительного тракта (например, гранулематозной болезни и язвенного колита); системного волчьего эритематоза; хронического активного гепатита; рассеянного склероза; болезни Грейвса; тиреоидита Хасимото; синдрома Бехчета; тяжелой псевдопаралитической миастении; синдрома Шегрена; пернициозной анемии; идиопатической недостаточности надпочечников; и плеригландулярного аутоиммунного синдрома типов I и II.

Соединения по изобретению также пригодны в качестве терапевтических иммуносупрессорных агентов при лечении астмы, иммуногемолитической анемии, гломерулонефрита и гепатита. Профилактическое применение соединений в качестве иммуносупрессорных агентов включает лечение отторжения аллотрансплантатов, например, сердечных, легочных, панкреатических, почечных, печеночных, кожных и корнеальных аллотрансплантатов, и предупреждение реакции "трансплантат против хозяина".

Соединения пригодны для ингибирования пролиферативных реакций на повреждения сосудов, например, стеноза стенок кровеносных сосудов, являющегося результатом инсульта при рестенозе после пластической операции на сосудах и рестенозе после операции на сердце с применением искусственного кровообращения.

Соединения по изобретению пригодны в качестве противовоспалительных агентов, например, при лечении ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита и увеита.

В качестве противоопухолевых агентов соединения пригодны для лечения плотных опухолей и злокачественных образований лимфоретикулярного происхождения. Например, плотные опухоли, для лечения которых пригодны соединения, включают: рак головы и шеи, в том числе плоскоклеточный рак; рак легкого, в том числе мелкоклеточную и крупноклеточную карциному легкого; опухоли средостения; рак пищевода, в том числе плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак поджелудочной железы; рак

системы печени и желчного пузыря, в том числе гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, карциному желчного пузыря и карциному желчных путей; карциному тонкого кишечника, включая аденокарциному, саркому, лимфому и карциноидные опухоли; рак колоректальной системы, в том числе рак ободочной кишки и рак прямой кишки; метастатическую карциному; рак мочеполовой системы, в том числе рак яичника, саркому матки и карциному почечных клеток, мочеточников, мочевого пузыря, простаты, мочеиспускательного канала, полового члена, яичников, вульвы, влагалища, шейки матки, эндометрия и фаллопиевой трубы; рак молочной железы; рак эндокринной системы; саркому мягких тканей; злокачественную мезотелиому; рак кожи, в том числе плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному и меланому; рак центральной нервной системы; злокачественные опухоли кости; и неоплазию плазматических клеток.

В качестве противоопухолевых агентов для лечения злокачественных заболеваний лимфоретикулярного происхождения соединения пригодны для лечения, например: лимфом и лейкозов, в том числе злокачественных заболеваний В-, Т- и промиелоцитарных линий клеток, грибовидных микозов, неходжкинской лимфомы, злокачественной клеточной лимфомы Беркита и других EBV-трансформированных В-лимфоцитов, лимфомы, являющейся результатом вирусной инфекции Эпштейна-Барра у реципиентов аллотрансплантатов, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и волосотоклеточного лейкоза.

В качестве антивирусных агентов соединения по изобретению пригодны для лечения, например: ретровирусов, в том числе вирусов Т-клеточной лимфомы человека типов I и II (HTLV-1 и HTLV-2), вирусов иммунодефицита человека типов I и II (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и вируса карциномы носоглотки человека (NPCV) и для лечения вирусов герпеса, в том числе EBV-инфицированных В-лимфоцитов, вируса цитомегалии, вируса герпеса типа 6, вирусов простого герпеса типов 1 и 2 (HSV-1, HSV-2) и опоясывающего герпеса.

В качестве противопсориазных агентов соединения пригодны при лечении, например, псориаза и псориазного артрита.

Примеры

Следующие способы получения и примеры приведены для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники более ясно понять и осуществить на

практике настоящее изобретение. Они не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, а только как иллюстрирующие и характеризующие его.

Примеры 1-24

Эти примеры иллюстрируют получение оральных суспензионных композиций с высокой дозой. В каждом примере композицию получали одним из следующих различных способов:

А. 1. К горячей воде добавляли гидроксипропилметилцеллюлозу и диспергировали.

2. К дисперсии, полученной на стадии 1, добавляли микрокристаллическую целлюлозу и диспергировали.

3. К смеси, полученной на стадии 2, добавляли ксантановую камедь и диспергировали.

4. К смеси, полученной на стадии 3, добавляли по отдельности при перемешивании подслащающие вещества, ароматизаторы, красители и лецитин.

5. В небольших аликвотных количествах воды по отдельности растворяли лимонную кислоту и вторичный кислый фосфат натрия и затем добавляли к смеси, полученной на стадии 4, доводя значение pH до указанного уровня.

6. В небольших аликвотных количествах воды (нагретой до 80°C) по отдельности растворяли метилпарабен и пропилпарабен и затем добавляли к смеси, полученной на стадии 5.

7. К смеси, полученной на стадии 6, добавляли мофетил микофенолята и тщательно перемешивали до образования суспензии, пригодной для орального применения.

Б. 1. В горячей воде (70-75°C) растворяли при перемешивании метилпарабен натрия.

2. К дисперсии, полученной на стадии 1, добавляли микрокристаллическую целлюлозу и диспергировали.

3. К дисперсии, полученной на стадии 2, при перемешивании добавляли раствор сорбита. К смеси добавляли ксантановую камедь и диспергировали. После этого при перемешивании добавляли раствор мальтита.

4. В отдельный сосуд, содержащий дистиллированную воду, добавляли и растворяли лимонную кислоту, а затем добавляли и растворяли безводный вторичный кислый фосфат натрия. После этого растворяли сахарозу, добавляли и диспергировали соевый лецитин. Затем добавляли и диспергировали мофетил микофенолята.

5. Дисперсии, полученные на стадиях 3 и 4, объединяли и перемешивали.

6. Готовили маточный раствор красителя. К дисперсии, полученной на стадии 5, добавляли при перемешивании краситель и ароматизатор.

7. Дисперсию, полученную на стадии 6, при необходимости доводили с помощью дистиллированной воды до требуемого объема.

Пример 1

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Лецитин	0,1
Метилпарабен	0,036
Пропилпарабен	0,004
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,241
Вторичный кислый фосфат натрия	0,547, pH 6
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Пример 2

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Лецитин	0,1
Метилпарабен	0,036
Пропилпарабен	0,004
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28: голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0542
Вторичный кислый фосфат натрия	0,673, pH 7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Пример 3

Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20

Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0542
Вторичный кислый фосфат натрия	0,673, pH 7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 4	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,2
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая смола	0,075
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0962
Вторичный кислый фосфат натрия	0,219, pH 6
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 5	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0217
Вторичный кислый фосфат натрия	0,269, pH 7

Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 6	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,35
Микрокристаллическая целлюлоза	0,3
Ксантановая камедь	0,125
Сорбит, 70%-ный раствор	30
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	30
Ароматизатор виноградный	0,75
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0217
Вторичный кислый фосфат натрия	0,269, pH 7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 7	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30
Сахароза	10
Lycasin® (мальтитовый сироп)	30
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Magnasweet®	0,2
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,142
Вторичный кислый фосфат натрия	0,438, pH 6
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 8	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Аспартам	0,5
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0

Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0217
Вторичный кислый фосфат натрия	0,269, pH 7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 9	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30
Сахароза	10
Lucasin® (мальтитовый сироп)	30
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,136
Вторичный кислый фосфат натрия	0,192, pH 5
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 10	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10
Lucasin® (мальтитовый сироп)	10
Лецитин	0,1
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01
Magnasweet®	1
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90:10)	0,005
Буфер:	
Лимонная кислота	0,0217
Вторичный кислый фосфат натрия	0,192, pH 7
Дистиллированная вода	Д.к. до 100
Пример 11	
Ингредиент, % (масса/об.):	
Мофетил микофенолята	20
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Сахароза	10

Lucasin® (мальтитовый сироп)	10
Соевый лецитин	0,1
Лимонная кислота	0,06
Вторичный кислый фосфат натрия (pH 7)	0,7
Метилпарабен	0,04-0,1
Ароматизатор	<0,3
Краситель (соответствующий ароматизатору)	0,005
Дистиллированная вода	Д.к. до 100

Пример 12

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	3000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	300
Сорбит, порошок	3000
Ксилит	2000
Мальтит	2000
Pluronic F68	60
Ароматизатор мятный	150
FD&C зеленый 3	0,1

Вышеуказанные ингредиенты объединяют и перемешивают до получения гомогенной смеси, добавляя адекватное количество дистиллированной воды для получения требуемого размера гранул. Смесь гранулируют и затем сушат, получая безводные гранулы, пригодные для использования в качестве фармацевтической композиции после добавления 15 мл дистиллированной воды и последующего встряхивания до образования суспензии, содержащей 3,0 г мофетила микофенолята в 15 мл.

Пример 13

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	2000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	200
Маннит	4000
Аспартам	35
Pluronic F68	40
Ароматизатор вишневый	100
FD&C красный 40	0,1
FD&C голубой 1	0,01

Пример 14

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	2000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	200

Сорбит, порошок	10000
Pluronic F68	40
Ароматизатор вишневый	100
FD&C красный 40	0,1
FD&C голубой 1	0,01

Пример 15

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	2000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	200
Маннит	4000
Аспартам	35
Сорбат калия	5
Pluronic F68	40
Ароматизатор вишневый	100
FD&C красный 40	0,1
FD&C голубой 1	0,01

Пример 16

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	3000
Ксантановая камедь	15
Коллоидная двуокись кремния	75
Соевый лецитин	15
Сорбит	8250
Аспартам	7,5
Метилпарабен натрия	30
Ароматизатор ягодный	45
Краситель FD&C красный N3	0,45
Краситель FD&C голубой N1	0,09

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 15 мл.

Пример 17

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	3000
Ксантановая камедь	15
Коллоидная двуокись кремния	75
Соевый лецитин	15
Сорбит	4500
Аспартам	15
Лимонная кислота	67,5
Цитрат натрия	150
Метилпарабен натрия	30
Ароматизатор ягодный	45
Краситель FD&C красный N3	0,45
Краситель FD&C голубой N1	0,09

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 15 мл.

Пример 18

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	3000
Ксантановая камедь	15
Коллоидная двуокись кремния	75
Соевый лецитин	15
Сорбит	8250
Аспартам	7,5
Лимонная кислота	7,5
Цитрат натрия	150
Метилпарабен натрия	34,5
Ароматизатор смешанно-фруктовый	30
Краситель FD&C красный N3	0,093
Краситель FD&C желтый N6	0,0225

Эта композиция хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 15 мл.

Пример 19

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	2000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	200
Маннит	4000
Аспартам	35
Сорбат калия	5
Pluronic F68	40
Ароматизатор вишневый	100
FD&C красный 40	0,1
FD&C голубой 1	0,01

Пример 20

В этом примере представлена безводная гранулированная композиция по изобретению, хранящаяся в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

Ингредиент, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	9000
Маннит	180000
Аспартам	1575
Pluronic F68	1800
Сорбат калия	225
Ароматизатор вишневый	4500
Краситель (красный 40 : голубой 1, 90:10)	4,5

Пример 21

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг/мл*:

Мофетил микофенолята	200,0
Ксантановая камедь	1,0
Коллоидная двуокись кремния	5,0
Соевый лецитин	1,0
Сорбит	300,0
Аспартам	1,0
Лимонная кислота	0,5

Цитрат натрия	10,0
Метилпарабен натрия	2,0
Ароматизатор ягодный	3,0
Краситель FD&C красный N3	0,034
Краситель FD&C голубой N1	0,006
(концентрация после соединения с водой)	

Для получения безводной гранулированной композиции мофетил микофенолята, сорбит, аспартам, соевый лецитин и ксантановую камедь смешивали в смесителе в течение 5 минут. Краситель растворяли с цитратом натрия и лимонной кислотой в дистиллированной воде при температуре приблизительно 45-55°C. Затем этот раствор охлаждали до комнатной температуры. Этот раствор, содержащий краситель/буфер, добавляли при перемешивании к смеси мофетил микофенолята в охлажденном резервуаре смесителя со скоростью, приблизительно равной 60 мл/мин. Когда температура гранулометрического состава превышала 30°C, перемешивание прекращали и гранулометрическому составу давали охладиться до 20-24°C. Как только температура гранулометрического состава достигала 20-24°C, его дополнительно перемешивали в течение 2-8 минут и затем сушили. При необходимости гранулометрический состав перемалывали для того, чтобы уменьшить размер частиц. Затем с использованием мешалки добавляли коллоидную двуокись кремния, ароматизатор и метилпарабен натрия.

Пример 22

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200,0
Ксантановая камедь	1,5
Коллоидная двуокись кремния	10,0
Соевый лецитин	2,0
Аспартам	2,0
Лимонная кислота	0,5
Цитрат натрия	10,0
Метилпарабен натрия	1,0
Ароматизатор апельсиновый	1,0
Краситель (FD&C желтый N6)	0,1

(концентрация после соединения с водой)

Пример 23

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200,0
Ксантановая камедь	1,0
Коллоидная двуокись кремния	5,0
Соевый лецитин	1,0

Сорбит	550,0
Аспартам	0,5
Метилпарабен натрия	2,0
Ароматизатор ягодный	3,0
Краситель FD&C красный N6	0,034
Краситель FD&C голубой N1	0,006

(концентрация после соединения с водой)

Пример 24

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200,0
Ксантановая камедь	1,5
Коллоидная двуокись кремния	10,0
Соевый лецитин	2,0
Аспартам	2,0
Метилпарабен натрия	2,3
Ароматизатор смешанно-фруктовый	2,0
Краситель FD&C красный N3	0,008
Краситель FD&C желтый N6	0,002

(концентрация после соединения с водой)

Пример 25

В этом примере представлен состав безводной гранулированной композиции по изобретению.

Ингредиент, мг/мл:

Мофетил микофенолята	200,0
Ксантановая камедь	1,0
Коллоидная двуокись кремния	5,0
Соевый лецитин	1,0
Сорбит	550,0
Аспартам	0,5
Лимонная кислота	0,5
Цитрат натрия	10,0
Метилпарабен натрия	2,3
Ароматизатор смешанно-фруктовый	2,0
Краситель FD&C красный N3	0,0062
Краситель FD&C желтый N6	0,0015

(концентрация после соединения с водой)

Примеры 26-50

В соответствии со способами, описанными в примерах 1-25, и заменяя мофетил микофенолята микофенольной кислотой, получают соответствующие суспензии и безводные гранулы.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные примеры его выполнения, для специалиста в данной области техники очевидно, что могут быть сделаны различные изменения и заменены эквиваленты без отклонения от объема настоящего изобретения. Кроме того, могут быть сделаны

многочисленные модификации с целью адаптации конкретной ситуации, материала, состава вещества, процесса, стадии или стадий процесса к предмету и объему настоящего изобретения. Предполагается, что

все такие модификации подпадают под объем приведенных ниже пунктов формулы изобретения. Все процитированные выше патенты и публикации включены в настоящее описание в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде жидкой суспензии, пригодной для орального введения, включающая мофетил микофенолята или микофенольную кислоту, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит суспендирующий и/или повышающий вязкость агент, подслащивающие вещества, ароматизатор, буфер до pH 5,0 - 7,0 и дистиллированную воду при следующем соотношении компонентов, % (мас./об.):

Мофетил микофенолята или микофенолята или микофенольная кислота	7,5 - 30,0
Суспендирующий и/или повышающий вязкость агент	0,1 - 3,0
Подслащивающие вещества	30,0 - 70,0
Ароматизатор	0,1 - 2,0
Буфер до pH 5,0 - 7,0	0,5 - 1,5
Дистиллированная вода	До 100

2. Фармацевтическая композиция по п.1, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит смачивающий агент в количестве не более 0,5% (мас./об.).

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит интенсификатор вкуса и аромата или вещество, приглушающее горечь, в количестве не более 1,0% (мас./об.).

4. Фармацевтическая композиция по пп.1 - 3, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит противомикробный агент в количестве не более 1,0% (мас./об.).

5. Фармацевтическая композиция по пп.1 - 4, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит краситель в количестве не более 0,01% (мас./об.).

6. Фармацевтическая композиция по п.1, *отличающаяся* тем, что она имеет следующий состав, % (мас./об.):

Мофетил микофенолята	20,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30 - 50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10 - 30
Сахароза	0 - 10
Фруктоза	0 - 10
Аспартам	0 - 0,5

Лецитин	0 - 0,1
Лимонная кислота	0,02 - 0,25
Вторичный кислый фосфат натрия	0,19 - 0,67
Метилпарабен	0 - 0,18
Пропилпарабен	0 - 0,02
Ароматизатор	0,3 - 1,0
Magnasweet® (моноамминированный глицерин)	0 - 1
Краситель	0,005
Дистиллированная вода	До 100

7. Фармацевтическая композиция по п.1, *отличающаяся* тем, что содержит 20% (мас./об.) мофетила микофенолята.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, *отличающаяся* тем, что она имеет следующий состав, % (мас./об.):

Мофетил микофенолята	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	30 - 50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10 - 30
Сахароза	0 - 10
Фруктоза	0 - 10
Аспартам	0 - 0,5
Лецитин	0 - 0,5
Лимонная кислота	0,02 - 0,25
Вторичный кислый фосфат натрия	0,19 - 0,8
Метилпарабен натрия	0 - 0,18
Пропилпарабен	0 - 0,02
Ароматизатор	0,1 - 1,0
Magnasweet® (моноамминированный глицерин)	0 - 1
Краситель	0,005
Дистиллированная вода	До 100

9. Фармацевтическая композиция по п.8, *отличающийся* тем, что она имеет следующий состав, % (мас./об.):

Мофетил микофенолята	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Сорбит, 70%-ный раствор	50
Lycasin® (мальтитовый сироп)	10
Сахароза	10
Соевый лецитин	0,1
Лимонная кислота	0,06
Вторичный кислый фосфат натрия	0,7

Метилпарабен натрия	0,04
Ароматизатор	? < 0,3
Краситель	0,005
Дистиллированная вода	До 100

10. Безводная гранулированная фармацевтическая композиция, *отличающаяся* тем, что содержит ингредиенты при следующем весовом соотношении:

Мофетил микофенолята или микофенольная кислота	75 - 300
Суспендирующий/повышающий вязкость агент	1 - 30
Подслащивающие вещества	1 - 1200
Ароматизатор	0,1 - 100

и после добавления воды пригодна для получения суспензии для орального введения.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит смачивающий агент в количестве не более 10 вес. ч.

12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит интенсификатор вкуса и аромата или вещество, приглушающее горечь, в количестве не более 50 вес. ч.

13. Фармацевтическая композиция по пп.10 -12, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит противомикробный агент в количестве не более 10 вес.ч.

14. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 13, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит краситель в количестве не более 3 вес. ч.

15. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 14, *отличающаяся* тем, что она дополнительно содержит буфер.

16. Фармацевтическая композиция по п.10, *отличающаяся* тем, что содержит 200 мг/мл мофетила микофенолята.

17. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 13, *отличающаяся* тем, что она содержит ингредиенты в следующем весовом соотношении:

Мофетил микофенолята	200
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	20
Маннит	400
Аспартам	3,5
Pluronic F68	4
Сорбат калия	0,5
Ароматизатор вишневый	10
Краситель (красный 40 : голубой 1, 90 : 10)	0,01

18. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что она содержит ингредиенты в следующем весовом соотношении:

Мофетил микофенолята	200
Ксантановая камедь	1 - 1,5
Коллоидная двуокись кремния	5 - 10
Сорбит	0 - 550
Аспартам	0 - 3,0
Соевый лецитин	1 - 2
Метилпарабен натрия	0,5 - 2,5
Ароматизатор	1 - 3
Краситель (соответствующий ароматизатору)	1 - 3

19. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что имеет следующий состав при следующем содержании компонентов (мг):

Мофетил микофенолята	90000
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	9000
Маннит	180000
Аспартам	1575
Pluronic F68	1800
Сорбат калия	225
Ароматизатор вишневый	4500
Краситель (красный 28 : голубой 1, 90 : 10)	4,5

и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

20. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что имеет следующий состав, при следующем содержании компонентов, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	247500
Аспартам	225
Метилпарабен натрия	900
Ароматизатор ягодный	1350
Краситель FD&C красный N3	13,5
Краситель FD&C голубой N1	2,7

и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

21. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что имеет следующий состав при следующем содержании компонентов, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	135000
Аспартам	450
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	900

Ароматизатор ягодный 1350
 Краситель FD&C красный N3 13,5
 Краситель FD&C голубой N1 2,7
 и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

22. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающийся* тем, что имеет следующий состав, при следующем содержании компонентов, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	675
Коллоидная двуокись кремния	4500
Соевый лецитин	900
Аспартам	900
Метилпарабен натрия	1035
Ароматизатор смешанно-фруктовый	900
Краситель FD&C красный N3	3,6
Краситель FD&C голубой N6	0,9

и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

23. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что имеет следующий состав при следующем содержании компонентов (мг):

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	450
Коллоидная двуокись кремния	2250
Соевый лецитин	450
Сорбит	247500
Аспартам	225
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	1035
Ароматизатор смешанно-фруктовый	900
Краситель FD&C красный N3	2,79
Краситель FD&C желтый N6	0,675

и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

24. Фармацевтическая композиция по пп.10 - 16, *отличающаяся* тем, что имеющая следующий состав при следующем соотношении компонентов, мг:

Мофетил микофенолята	90000
Ксантановая камедь	675
Коллоидная двуокись кремния	4500
Соевый лецитин	900
Аспартам	900
Лимонная кислота	225
Цитрат натрия	4500
Метилпарабен натрия	450
Ароматизатор апельсиновый	450

Краситель FD&C желтый N6 45
 и хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема 450 мл.

25. Фармацевтическая композиция по п.10, *отличающаяся* тем, что хранится в контейнере с меткой, до которой он должен быть заполнен дистиллированной водой для получения заданного конечного объема.

26. Фармацевтическая композиция в виде жидкой суспензии, пригодной для орального введения, включающая мофетил микофенолята, *отличающаяся* тем, что она имеет следующий состав, % (мас./об):

Мофетил микофенолята	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза	0,25
Ксантановая камедь	0,1
Раствор сорбита	50
Сахароза	10
Lycasin®	10
Лецитин	0,1
Метилпарабен	0,036
Пропилпарабен	0,004
Ароматизатор виноградный	1,0
Ароматизатор анисовый	0,01

Краситель (красный 28 : голубой 1, 90 : 10) 0,005
 Лимонная кислота 0,0542
 Вторичный кислый фосфат натрия 0,673
 Дистиллированная вода до 100
 и значение pH которой доведено до 7.

27. Фармацевтическая композиция в виде жидкой суспензии, пригодной для орального введения, включающая мофетил микофенолята, *отличающаяся* тем, что она имеет следующий состав, % (мас./об.):

Мофетил микофенолята	20
Микрокристаллическая целлюлоза	0,2
Ксантановая камедь	0,1
Раствор сорбита	50
Lycasin®	10
Сахароза	10
Лецитин	0,1
Лимонная кислота	0,06
Вторичный кислый фосфат натрия	0,7
Метилпарабен натрия	0,04
Ароматизатор	<0,3
Краситель (соответствующий ароматизатору)	0,005
Дистиллированная вода	До 100

и значение pH которой доведено до 7.

28. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1 - 5, включающий: (а) добавление и диспергирование антимикробного агента, в случае его наличия, в нагретой воде (до приблизительно 70°C) с последующим добавлением суспендирующих и/или повышающих вязкость агентов (предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, а затем ксантановой камеди); (б) растворение при перемешивании буфер(а)ов (предпочтительно лимонной кислоты, а затем вторичного кислого фосфата натрия) с последующим добавлением, подслащивающего вещества(в), ароматизатора, необязательно смачивающего агента, интенсификатора вкуса и аромата и/или красителя; и (с) добавление активного вещества (мофетил микофенолята или микофенольной кислоты) к смеси, полученной на стадии (б), с последующим перемешиванием жидкости до образования суспензии.

29. Способ получения безводной гранулированной композиции по пп.10 - 15, включающий: а) смешение мофетила микофенолята, подслащивающего вещества (в), суспендирующего и/или повышающего вязкость агента и необязательно смачивающего агента(ов) в смесителе; б) растворение

красителя или буфера(ов) в случае их наличия, в воде;

в) смешение полученного на стадии (б) раствора с полученным на стадии (а) содержимым резервуара смесителя и перемешивание до получения требуемого размера гранул; г) высушивание гранул и последующее размалывание для уменьшения размеров частиц; д) добавление с использованием мешалки суспендирующего и/или повышающего вязкость агента, ароматизатора или противомикробного агента к гранулам, полученным на стадии (г).

30. Фармацевтическая композиция по п.1, *отличающаяся* тем, что она обладает иммуносупрессорным, противовоспалительным, противоопухолевым, антивирусным, противопсориазным противопротроферативным действием.

31. Фармацевтическая композиция в виде безводной гранулированной композиции по п.10, *отличающаяся* тем, что она обладает иммуносупрессорным, противовоспалительным, противоопухолевым, антивирусным, протикопротроферативным, противопротроферативным действием.

Заказ 172 Подписное

ФИПС, Рег. ЛР № 040921

121858, Москва, Бережковская наб., д.30, корп.1,

Научно-исследовательское отделение по
подготовке официальных изданий

Отпечатано на полиграфической базе ФИПС
121873, Москва, Бережковская наб., 24, стр.2
Отделение выпуска официальных изданий