

Даний винахід стосується нових твердих фармацевтичних композицій, що містять гексадецилфосфохолін (мілтефозин), для орального введення при лікуванні лейшманіозу, способу одержання вказаної фармацевтичної композиції, схеми дозування для орального введення вказаної фармацевтичної композиції при лікуванні лейшманіозу і, нарешті, комбінації вказаної твердої фармацевтичної композиції, протублювотного і/або протипроносного засобу. Лейшманіоз - це назва тропічних захворювань, які викликаються джгутиковими роду *Leishmania* і передаються різноманітними комахами-кровососами. Лейшманіоз може проявлятися у формі вісцерального (кала-азар), шкірного лейшманіозу Нового Світу (американський лейшманіоз), або шкірного (шкірний лейшманіоз або розсіяний шкірний лейшманіоз). В занедбаних випадках спостерігається дуже високий рівень смертності, особливо для кала-азар та американського лейшманіозу.

До даного винаходу з рівня техніки не було відомо лікарського засобу для оральної терапії лейшманіозу. Відомі агенти для стандартної терапії при лікуванні лейшманіозу, наприклад, сполуки п'ятивалентного стибію (наприклад, стибоглюконат натрію) та ароматичні діамідини треба було вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції, що викликало не тільки серйозні побічні ефекти через їх токсичність, але було пов'язано також з ризиком занесення інфекцій.

Лейшманіоз являє собою паразитарне захворювання, яке часто зустрічається в географічних районах з жарким тропічним кліматом, де надання медичної допомоги ускладнюється недостатньо розвинутою системою шляхів сполучення. Таким чином, при використанні будь-якого лікарського засобу, який містить мілтефозин, треба звертати увагу на ці суворі зовнішні фактори. Можливість застосування мілтефозину для орального та місцевого лікування лейшманіозу вперше описали Ейбл та ін. (Eibl et al.) в заявці на видачу патенту Німеччини № Р 4132344 з датою подання 27 вересня 1991р., по якій не була проведена експертиза по суті. Хоча мілтефозин можна одержати в сухій формі у вигляді кристалічних пластинок з певною температурою плавлення вище 200°C, з мілтефозином важко мати справу з-за його високої гігроскопічності. Введення молекул води може привести до збільшення його ваги до 30% ваг., зниженню температури плавлення, агломерації та аглютинації кристалів. Мілтефозин, який містить в своєму складі воду, проявляє недостатню здатність до подальшої переробки в тверді фармацевтичні композиції, такі як таблетки, капсули або пакетики. Зокрема плинність мілтефозину, який містить в своєму складі воду, є недостатньою. Достатній рівень плинності є, зокрема, однією з важливих характеристик для одержання твердих фармацевтичних композицій в промисловому масштабі.

Крім того, безводний мілтефозин виявляє значну тенденцію до накопичення електростатичних зарядів, зокрема при перемішуванні в твердому стані. Заряджений електростатичними зарядами мілтефозин також проявляє недостатню плинність для його подальшої переробки в тверді фармацевтичні композиції. Більш того, будь-яке накопичення електростатичних зарядів вимагає підвищеної безпеки з-за ризику вибуху та пошкодження чутливих компонентів електронних пристроїв.

В спробі вирішити вищевказану проблему при одержанні твердих фармацевтичних композицій, що містять мілтефозин, Ейбл та ін. запропонували наносити мілтефозин у вигляді покриття на поверхню частинок діоксиду кремнію шляхом випаровування до сухого стану суспензії, яка містить 1ваг.ч. діоксиду кремнію в розчині, що містить 1ваг.ч. мілтефозину. Одержана тверда дисперсія, запропонована Ейблом та ін., має достатню плинність для заповнення капсул, принаймні як було виявлено на рівні лабораторних експериментів. Однак процес, як його описали Ейбл та ін., потребує використання дуже легкого та незаймистого (через накопичування електростатичних зарядів) розчинника. На практиці з рівня техніки відомі лише два таких розчинника, що відповідають цим вимогам, а саме - метиленхлорид та хлороформ. Однак галоїдовані вуглеводні, зокрема хлороформ, класифікуються як токсичні та канцерогенні сполуки. Крім того, галоїдовані вуглеводні накопичуються в жирових тканинах і лише повільно піддаються процесу метаболізму. Таким чином, тверда фармацевтична композиція, яку описали Ейбл та ін., має дуже мало шансів на схвалення її компетентними органами в галузі охорони здоров'я, принаймні, що стосується людей і тварин, які формують частину харчового ланцюга.

З вищевказаного можна зробити висновок, що давно існує потреба в твердій фармацевтичній композиції для орального введення при лікуванні лейшманіозу. Задачею даного винаходу є вирішення цієї проблеми.

Згідно з одним з аспектів даного винаходу незвичайно та несподівано було виявлено, що вищевказані проблеми можна вирішити шляхом простого фізичного перемішування гексадецилфосфохоліну, принаймні одного агента для контролю плинності і/або змащувача, вибраного з групи, яка складається з високодисперсного діоксиду кремнію, тальку, стеарату магнію та їх сумішей, і принаймні одного наповнювача, вибраного з групи, яка складається з лактози, мікрокристалічної целюлози та їх сумішей. Даний винахід є новим та неочевидним по відношенню до рівня техніки, оскільки для одержання твердої фармацевтичної композиції, що містить мілтефозин, з достатньою плинністю, більше не потрібні ані частинки носія, ані розчинник для грануляції. Згідно з даним винаходом завдяки простому фізичному перемішуванню мілтефозину, агента для контролю плинності і/або змащувача та принаймні одного наповнювача можна одержати тверду фармацевтичну суміш з плинністю, достатньою, щоб її можна було піддавати подальшій переробці, наприклад, в капсули, таблетки, або пакетики.

На відміну від цього, згідно з теорією Ейбла та ін. фахівець в даній галузі техніки намагався б досягти необхідної плинності шляхом застосування гранул, використовуючи інший розчинник для грануляції, ніж вода (через гігроскопічність мілтефозину), або шляхом твердих дисперсій, причому в останньому випадку необхідним є великий надлишок силікагелю.

Таким чином даний винахід є новим та має винахідницький рівень по відношенню до рівня техніки.

В кращому втіленні твердою фармацевтичною композицією згідно з даним винаходом можна заповнювати капсули, краще тверді желатинові капсули, її можна пресувати в таблетки або шипучі таблетки, або заповнювати нею пакетики у вигляді суміші для пиття або шипучої суміші.

Вміст мілтефозину на одиницю дози знаходиться в межах від 10 до 800мг, краще - в межах від 10 до 500мг, а ще краще - 50 до 250мг. Найкращий вміст знаходиться в межах від 50 до 150мг. Придатними агентами для контролю плинності є, наприклад, високодисперсний або колоїдний діоксид кремнію (наприклад, Aerosil®, такий як Aerosil® V200; DEGUSSA AG, Німеччина), стеарат магнію, тальк, силіконізатор

тальку, арахінат кальцію, міристиловий спирт, або їх суміш. Змащувачі, які можуть бути використані, включають стеарат магнію або інші стеарати, такі як стеарат кальцію, D,L-лейцин, тальк, стеаринову кислоту, лауринову кислоту, полігліколи (середня молекулярна маса 3000-35000), жирні спирти або воски.

Краще співвідношення між мілтефозином та агентом для контролю плинності і/або змащувачем складає: 1ваг.ч. мілтефозину на 0,01-0,6ваг.ч. агента для контролю плинності.

Антиадгезійні агенти, які можуть бути використані, включають, наприклад, гліколи, крохмаль, тальк, силіконізат тальку, стеарат алюмінію, стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, або D,L-лейцин.

Придатні агенти для контролю плинності, змащувачі та антиадгезійні агенти можна, наприклад, знайти в таких посібниках:

W.A. Ritschel, DIE TABLETTE, Editio Cantor Verlag, p. 125, 1st edition 1966;

Sucker, Fuchs, Speiser, PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE, g. Thieme Verlag, Stuttgart, p. 334-336, 1st edition, 1978;

Münzel, Buchi, Schultz, GALENISCHES PRAKTIKUM, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, p. 731, 1st edition, 1959;

R. Voigt, LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE, 4th edition, Verlag Chemie, Weinheim, p. 195, 1st edition 1982;

P.H. List, ARZNEIMITTELLEHRE, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, p. 86, 1st edition, 1976.

Тверді фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть також включати зв'язувальні агенти, такі як желатин, целюлозу, ефіри целюлози, амілози, декстрозу, полігліколи, трагант, пектини, альгірати, полівінілпіролідон.

Тверді фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть також включати агенти для прискорення розпаду, такі як, наприклад, крохмалі (наприклад, кукурудзяний крохмаль), модифікований крохмаль (наприклад, натрієвий гліколят крохмалю, Starch 1500), пектини, бетоніт, целюлозу, похідні целюлози (наприклад, карбоксиметилцелюлозу), альгірати, полівінілпіролідони, ультраамілопектин, зшитий піролідон, або зшиту карбоксиметилцелюлозу (Ac-Di-Sol/FMC).

Придатними наповнювачами є, наприклад, лактоза (наприклад, висушена розпилюванням), глюкоза, фруктоза, фосфати кальцію, сульфати кальцію, карбонати кальцію, крохмаль, модифікований крохмаль, цукрові спирти, такі як сорбіт або маніт, похідні целюлози, цукроза, мікрористалічна целюлоза та їх суміші.

Краще співвідношення між мілтефозином та наповнювачем складає 1ваг.ч. мілтефозину на 0,1-120ваг.ч. наповнювача.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу пропонується спосіб одержання фармацевтичної композиції згідно, з винаходом, який включає стадії:

а) змішування мілтефозину, агента для контролю плинності і наповнювача, необов'язково разом з додатковими агентами, з одержанням при цьому фармацевтичної композиції з достатньою плинністю, і

б) заповнення одержаною сумішшю капсул або пакетиків, або, альтернативно, пресування одержаної суміші в таблетки. Одержання оральної фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом можна здійснювати шляхом змішування або гомогенізації мілтефозину зі звичайним фізіологічно придатним наповнювачем, носієм, розріджувачем і/або додатковими сполуками при температурах 20-120°C, якщо в цьому є потреба, для приготування композицій, які містять 10-800мг мілтефозину на одиницю дози, одержану таким чином суміш вводять в пусті комірки придатного розміру або заповнюють нею капсули придатного розміру, або гранулюють, а потім пресують в таблетки, якщо потрібно, разом з іншими звичайними додатковими сполуками. Активну сполуку можна, наприклад, змішувати з однією або декількома нижченаведеними додатковими сполуками: крохмалем, целюлозою, лактозою, формалін-казеїном, модифікованим крохмалем, стеаратом магнію, водневим фосфатом кальцію, високодисперсною кремнієвою кислотою, тальком та феноксіетанолом. Одержану суміш гранулюють, якщо потрібно, з водним розчином, що містить, наприклад, желатин, крохмаль, полівінілпіролідон, сополімеризат вінілпіролідону-вінілацетату і/або поліоксіетиленсоебіанмоноолеат як компонент, а одержаний гранулят гомогенізують, якщо потрібно, разом з однією або декількома вищенаведеними додатковими сполуками. Після цього одержану суміш можна пресувати в таблетки, або заповнювати нею капсули, при цьому кожна таблетка або капсула містить 10-800мг мілтефозину в одній дозованій одиниці.

Приготування капсул і таблеток відбувається, наприклад, при 15-26°C, краще - 18-22°C. Відносна вологість в кімнатах, де відбувається приготування, в кращому випадку не повинна перевищувати 40%. Приготування твердих фармацевтичних композицій згідно з винаходом здійснюють звичайним способом, при цьому можна використовувати звичайні та відомі фармацевтичні додаткові сполуки та інші звичайні носії і розріджувачі.

Згідно з винаходом процес приготування твердих фармацевтичних композицій може включати далі стадію грануляції композиції з достатньою плинністю в тому вигляді, як її одержують зі стадії (а) до стадії (б), використовуючи при цьому відомі методи. Грануляцію можна здійснювати згідно з методами, відомими в цій галузі техніки (див., наприклад, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5th edition, Springer Verlag, 1991, p. 722-742). Суміш можна розплавлювати з рідиною, причому в разі потреби вологу сполуку можна пропускати крізь стрейнер. Подальшими стадіями обробки є висушування, пропускання крізь сито, змішування з додатковими наповнювачами та заповнення одержаною сумішшю пакетиків чи капсул, або пресування її в таблетки. Суміш також можна піддавати компаундуванню або екструзії згідно з рівнем техніки для одержання гранулята.

Носії або наповнювачі, які можна, наприклад, розглянути, є такі, які рекомендуються або цитуються в наведених нижче посиланнях як допоміжні речовини для фармацевтики, косметики та споріднених галузей: «Ullmanns Encyclopadie der technischen Chemie», Volume 4 (1953) p. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 52 (1963), p. 918 et seq.; H.V. Czetsch-Lindenwald, «Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete», Pharm. Ind. Issue 2 (1961), p. 72 et seq.; Dr. H.P. Fiedler, «Lexicon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete» cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1981.

Їх прикладами є желатин, натуральні цукри, такі як нерафінований цукор або лактоза, лецитин, пектинові крохмалі (наприклад, кукурудзяний крохмаль), циклодекстрини та циклодекстринові похідні,

полівінілпіролідон, полівінілацетат, желатин, гуміарабік, тилоз альгінової кислоти, тальк, лікоподій, силікагель (наприклад, колоїдний), целюлоза, похідні целюлози (наприклад, ефір целюлози, в якому гідрокси- групи целюлози є частково етерифікованими нижчими заміщеними аліфатичними спиртами і/або нижчими заміщеними аліфатичними окиспиртами, наприклад, метилоксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози); жирні кислоти, а також магнієві, кальцієві або алюмінієві солі жирних кислот з 12-22 атомами вуглецю, зокрема насичені (наприклад, стеарати), емульгатори, олії та жири, зокрема рослинні олії (наприклад, олія земляного горіха, касторова олія, оливкова олія, кунжутова олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, пшенична олія, соняшникова олія, риб'ячий жир, в кожному випадку також гідрогенізована; моно-, ди-, та тригліцериди насиченої жирної $C_{12}H_{24}O_2$ - $C_{18}H_{36}O_2$ кислоти та їх суміші, фармацевтично придатні одно- чи багатовалентні спирти та полігліколі, такі як поліетиленгліколі, а також їх похідні, естери аліфатичних насичених або ненасичених жирних кислот (2-22 атоми вуглецю, зокрема 10-18 атомів вуглецю) з моновалентними аліфатичними спиртами (1-20 атомів вуглецю), або багатовалентними спиртами, такими як гліколі, гліцерин, діетиленгліколь, пентаеритрит, сорбіт, маніт, тощо, які необов'язково можуть бути етерифіковані, естери лимонної кислоти з первинними спиртами, оцтова кислота, бензилбензоат, діоксолани, похідні гліцерину, тетрагідрофурфуриловий спирт, полігліколевий ефір з C_1 - C_{12} спиртами, диметилацетамід, лактаміди, лактати, етилкарбонати, кремнійорганічні сполуки (зокрема полідиметилсилоксани середньої в'язкості), карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат кальцію, фосфат натрію, карбонат магнію, тощо.

Інші наповнювачі, які можуть бути використані, є сполуки, що сприяють розпаду (так-звані дезінтерганти), такі як: зшитий повінілпіролідон, натрійкарбоксиметилкромаль, натрійкарбоксиметилцелюлоза або мікрокристалічна целюлоза. Порошки одержують таким чином: Мілтефозин, принаймні один агент для контролю плинності і/або змашувач, принаймні один наповнювач і, необов'язково, ароматизатор і/або підсолоджувач, перемішують, а одержану суміш заповнюють пакетики (мішечки) відповідної одиниці дози. При використанні вміст цілого пакетика, або альтернативно, його частину розчиняють у воді або фруктовому соці та ковтають. Цей спосіб дозволяє легко приймати пероральним шляхом дозу будь-якого рівня.

Для приготування шипучої таблетки або шипучої суміші мілтефозин, принаймні один агент для контролю плинності і/або змашувач, і принаймні один наповнювач перемішують звичайним способом з карбонатом чи кислотним компонентом, а одержану суміш пресують в таблетки, або заповнюють нею пакетики, необов'язково після додавання коригентів, коли ще відсутні кислотні компоненти або карбонат, а також інші агенти для контролю плинності та змашувачі. Прийом також здійснюють шляхом введення таблетки або суміші у воду.

Тверді фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть також містити коригент, підсолоджувач і/або ароматичні речовини. Ароматичні речовини - це ананас, яблуко, абрикос, малина, вишня, кола, апельсин, маракуйя, лимон, грейпфрут, ваніль, шоколад. Речовини, які можуть використовуватись як підсолоджувачі, наведені нижче: сахарин та його натрієва сіль, цикламінова кислота та її натрієва сіль, гліцирризинат амонію, фруктоза, ксиліт, сорбіт, маніт, аспартан, ацезульфам-К.

Шипучий порошок, або таблетки для жування чи шипучі таблетки одержують, використовуючи при цьому звичайні процеси, які описані в літературі, наприклад, в стандартному довіднику Sucker, Fuchs, Speiser (edit.), Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart). Приготування (всі стадії окрім висушування) здійснюють, наприклад, при температурах в межах 10 та 80°C, краще - від 18 до 50°C, зокрема 20 - 30°C.

Приготування мілтефозину докладно описано в прикладах для гексадецилфосфохоліну в заявці на видачу патенту Німеччини № Р 4132344, по якій не була проведена експертиза по суті. Крім того способи одержання та очищення мілтефозину описані, наприклад, в заявках на видачу патентів Німеччини № DE-A 2752125, DE-A 3641379, DE-A 3641491, DE-A 4013632, DE-A 3641377, по яким не була проведена експертиза по суті, причому література, яка цитується в цих або більш ранніх заявках на видачу патентів або в описах до патентів, наводиться тут шляхом посилання. Згідно з іншим аспектом даного винаходу пропонується схема дозування для лікування лейшманіозу на людях шляхом орального введення фармацевтичної композиції згідно з винаходом. В кращому втіленні винаходу придатною є схема дозування для лікування лейшманіозу на людях шляхом орального введення, яка наводиться нижче.

Загальна добова доза: 10-250мг, краще - 50-150мг а.і. мілтефозину (а.і. = активний інгредієнт).

Одночасна або багаторазова добова доза: загальну добову дозу 50-150мг а.і. краще вводити одночасно; дозу в межах 50-250мг а.і., краще - 50-150мг а.і. вводять орально як багаторазову добову дозу, краще два рази на день (загальна добова доза 100мг а.і.), або три рази на день (загальна добова доза 150мг а.і.). За згодою хворого, як верхню межу можна розглядати загальну добову дозу, розділену на 4-5 прийомів. Однак в курсі лікування можна також використовувати інші добові дози, окрім розділених на 1-5 прийомів.

В кращому втіленні винаходу багаторазові добові дози водять рівними частинами (наприклад, 100мг а.і./день = 2х50мг а.і./день, або 150мг а.і./день = 3х50мг а.і./день). Час лікування: 2-6 тижнів, краще 4 тижні.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу пропонується схема дозування для лікування лейшманіозу у ссавців, окрім людей, шляхом орального введення фармацевтичної композиції згідно з винаходом.

Згідно з винаходом лікувати можна всіх тварин-ссавців, наприклад, невеликих ручних тварин, таких як, наприклад, собаки, всі гризуни та хом'яки. Лікування можна проводити в природному оточенні тварин, або у вибраному середовищі, такому як лікарні для тварин чи ветеринарні офіси, при цьому краще лікувати в перших. Згідно з розробленою схемою дозування можна лікувати всі види Leishmania, особливо Leishmania major та Leishmania infantum. Згідно зі схемою дозування винаходу загальна добова доза при лікуванні шляхом орального введення знаходиться в межах 1-15мг а.і. мілтефозину на 1кг ваги тварини (мг а.і./кг). В кращому втіленні лікуванню починають з первинної одноразової дози (завантажувальна доза) в межах 3-15, краще 5-10мг а.і./кг, а потім продовжують із загальною добовою дозою (підтримувальна доза) в межах 1-10, краще 3-5мг а.і./кг. Час лікування знаходиться в межах 2-8, краще - 4-5 тижнів. Згідно з іншим аспектом даного винаходу пропонується комбінація фармацевтичної композиції згідно з винаходом з протиблювотним і/або протипроносним засобом для орального введення при лікуванні лейшманіозу.

В кращому втіленні винаходу фармацевтичну композицію згідно з винаходом вводять в комбінації з протиблювотним і/або протипроносним засобом. Введення можна здійснювати одночасно або одне за одним. Протиблювотний і/або протипроносний засіб можна вводити незалежно один від одного. Протиблювотний і/або протипроносний засіб може входити до складу фармацевтичної композиції згідно з винаходом, або фармацевтичного препарату, незалежного від фармацевтичної композиції згідно з винаходом. Придатними протиблювотними засобами є, наприклад, антагоністи рецептора 5-HT₃, заміщені бензаміди, кортикостероїди, антигістамінні засоби, нейролептики типу фенотіатину, нейролептики типу бутирофенону, бензодіазепіни та канабіноїди. Кращими протиблювотними засобами є, серед інших, метоклопрамід, домперідон та алізаприд.

Придатними протипроносними засобами є, серед інших, опіоїди, такі як лоперамід.

Тверді оральні фармацевтичні композиції згідно з винаходом краще застосувати для лікування лейшманіозу. Іншими захворюваннями, що викликаються найпростішими, які можна лікувати агентом згідно з даним винаходом є, наприклад, малярія, трипаносомоз, токсоплазмоз, бабезіоз, амебіаз та лямбліоз. Агенти згідно з винаходом придатні зокрема для лікування таких захворювань, в яких патоген знаходиться у внутрішніх органах, таких як печінка, селезінка або нирки, в лімфатичних вузлах, кістковому мозку та крові. Далі винахід ілюструють наведені нижче приклади, причому винахід не обмежується цими прикладами.

1. Приклади на тверді оральні фармацевтичні композиції згідно з винаходом.

Приклад 1: Тверда желатинова капсула (вміст 10мг мілтефозину)

100г гексадецилфосфохоліну, 808,50г лактози, 448,50г мікрокристалічної целюлози, 26г тальку і 13г вискодисперсного діоксиду кремнію пропускають крізь сито з діаметром отворів 0,8мм, а потім гомогенізують в придатному змішувачі протягом 30 хвилин. Далі додають 4г стеарату магнію (сито з діаметром отворів 0,8мм) і компоненти перемішують протягом додаткових 5 хвилин. Одержану суміш вводять відомим способом частинами по 140мг в тверді желатинові капсули вагою 50мг, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул.

Кожна одержана капсула (загальна вага 190мг) містить 10мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,4:12,4 (ваг.ч.).

Приклад 2: Тверда желатинова капсула (вміст 50мг мілтефозину)

258г гексадецилфосфохоліну, 430г лактози, 241г мікрокристалічної целюлози, 14г тальку, 7г вискодисперсного діоксиду кремнію і 2г стеарату магнію перемішували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Одержаною таким чином сумішшю для заповнення капсул частинами по 185мг заповнювали тверді желатинові капсули вагою 59мг відомим способом, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул.

Кожна одержана капсула (загальна вага 244мг) містить 50мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентами для контролю плинності та змащувачами : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,09:2,6 (ваг.ч.).

Приклад 3: Тверда желатинова капсула (вміст 100мг мілтефозину)

1000г гексадецилфосфохоліну, 584г лактози, 345г мікрокристалічної целюлози, 50г тальку, 15г вискодисперсного діоксиду кремнію і 6г стеарату магнію перемішували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Одержаною таким чином сумішшю для заповнення капсул частинами по 200мг заповнювали тверді желатинові капсули вагою 76мг відомим способом, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул. Кожна одержана капсула (загальна вага 276мг) містить 100мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,07:0,9 (ваг.ч.).

Приклад 4: Тверда желатинова капсула (вміст 150мг мілтефозину)

150г гексадецилфосфохоліну, 30г лактози, 15г мікрокристалічної целюлози, 3г тальку, 2г вискодисперсного діоксиду кремнію і 1г стеарату магнію перемішували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Одержаною таким чином сумішшю для заповнення капсул частинами по 201мг заповнювали тверді желатинові капсули вагою 76мг відомим способом, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул.

Кожна одержана капсула (загальна вага 277мг) містить 150мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,04:0,3 (ваг.ч.).

Приклад 5: Тверда желатинова капсула (вміст 200мг мілтефозину)

200г гексадецилфосфохоліну, 80г лактози, 50г мікрокристалічної целюлози, 4г тальку, 5г вискодисперсного діоксиду кремнію і 10г стеарату магнію перемішували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Одержаною таким чином сумішшю для заповнення капсул частинами по 349мг заповнювали тверді желатинові капсули вагою 97мг відомим способом, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул.

Кожна одержана капсула має загальну вагу 446мг і містить 200мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,095:0,65 (ваг.ч.).

Приклад 6: Тверда желатинова капсула (вміст 250мг мілтефозину)

250г гексадецилфосфохоліну, 80г лактози, 50г мікрокристалічної целюлози, 5г тальку, 5г вискодисперсного діоксиду кремнію і 15г стеарату магнію перемішували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Одержаною таким чином сумішшю для заповнення капсул частинами по 405мг заповнювали тверді желатинові капсули вагою 97мг відомим способом, застосовуючи при цьому придатний пристрій для заповнення капсул.

Кожна одержана капсула має загальну вагу 502мг і містить 250мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності : наповнювачами в суміші для заповнення капсул складає 1:0,1:0,52 (ваг.ч.).

Приклад 7: Таблетки (вміст 250мг гексадецилфосфохоліну)

50г гексадецилфосфохоліну, 24,25г мікрокристалічної целюлози і 22,00г безводного вторинного кислого

фосфату кальцію пропускають крізь сито та перемішують. Далі пропускають крізь сито та додають до суміші 3,75г стеарату магнію. Потім суміш перемішують знову. Кінцеву суміш пресують у таблетки, кожна з яких важить 500мг. Одна таблетка містить 250мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в таблетці складає 1:0,07:0,925 (ваг.ч.).

Приклад 8: Таблетки (вміст 30мг гексадецилфосфохоліну)

23г гексадецилфосфохоліну, 23г мікрокристалічної целюлози, 52г висушеної методом розпилення лактози пропускають крізь сито та перемішують. Далі до суміші додають 1г колоїдного діоксиду кремнію і 1г стеарату магнію. Потім суміш перемішують знову. Кінцеву суміш пресують у таблетки, кожна з яких важить 130,5мг. Одна таблетка містить 30мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в таблетці складає 1:0,087:0,31 (ваг.ч.).

Приклад 9: Шипучі таблетки та суміш (вміст 250мг гексадецилфосфохоліну)

1700г гранульованого бікарбонату натрію одержують у печі та нагрівають при 100°C протягом 60хв. Після охолодження до кімнатної температури конвертований бікарбонат змішують з 160г гранульованого первинного кислого фосфату кальцію, 1030г гранульованої безводної лимонної кислоти, 100г тальку і 50г стеарату магнію. До кінцевої суміші додають 300г гексадецилфосфохоліну та перемішують протягом 10 хвилин. Кінцеву шипучу суміш пресують у таблетки, кожна з яких важить 278мг. Одна шипуча таблетка містить 250мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в таблетці складає 1:0,50:0,53 (ваг.ч.). Альтернативно шипучою сумішшю в кількості 278мг можна заповнювати пакетики, одержуючи при цьому шипучу суміш.

Приклад 10: Шипучі таблетки та суміш (вміст 50мг гексадецилфосфохоліну)

1600г гранульованого бікарбонату натрію одержують у печі та нагрівають при 100°C протягом 60хв. Після охолодження до кімнатної температури конвертований бікарбонат змішують з 150г гранульованого первинного кислого фосфату кальцію, 900г гранульованої безводної лимонної кислоти, 80г тальку і 30г стеарату магнію. До кінцевої суміші додають 200г гексадецилфосфохоліну та перемішують протягом 10 хвилин. Кінцеву шипучу суміш пресують у таблетки, кожна з яких важить 740мг. Одна шипуча таблетка містить 50мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в таблетці складає 1:0,55:0,75 (ваг.ч.).

Альтернативно шипучою сумішшю в кількості 278мг можна заповнювати пакетики, одержуючи при цьому шипучу суміш.

Приклад 11: Суміш для пиття (Пакетики) (вміст 50мг гексадецилфосфохоліну)

Перемішують 5г гексадецилфосфохоліну, 308г лактози, 280г мікрокристалічної целюлози, 5г сахарину і 2г колоїдного діоксиду кремнію. Сумішшю заповнюють пакетики. Один пакетик важить 6г і містить 50мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в суміші складає 1:0,4:117,5 (ваг.ч.).

Приклад 12: Суміш для пиття (Пакетики) (вміст 100мг гексадецилфосфохоліну)

Перемішують 10г гексадецилфосфохоліну, 200г лактози, 250г мікрокристалічної целюлози, 7г сахарину і 3г колоїдного діоксиду кремнію. Сумішшю заповнюють пакетики. Один пакетик важить 4,7г і містить 100мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в суміші складає 1:0,3:45 (ваг.ч.).

Приклад 13: Суміш для пиття (Пакетики) (вміст 200мг гексадецилфосфохоліну)

Перемішують 20г гексадецилфосфохоліну, 306г лактози, 403г мікрокристалічної целюлози, 5г сахарину і 6г колоїдного діоксиду кремнію. Сумішшю заповнюють пакетики. Один пакетик важить 7,4г і містить 200мг гексадецилфосфохоліну.

Співвідношення між гексадецилфосфохоліном : агентом для контролю плинності/поверхнево-активним агентом : наповнювачами в суміші складає 1:0,3:35,5 (ваг.ч.).

II. Результати клінічних випробувань при лікуванні лейшманіозу, де капсули згідно з винаходом вводили перорально

Далі скорочення означають:

once qod = один прийом через день;

BID qod = два прийоми через день;

BID = два прийоми за день;

TID = три прийоми за день;

QID = чотири прийоми за день

Мілтефозин (MILT, гексадецилфосфохолін, ASTA Medica), антинеопластичний алкілфосфоліпід, є активним при експериментальному лікуванні вісцерального лейшманіозу (VL). Для проведення випробувань лікування VL методом орального введення MILT на людях 30 хворих чоловічої статі з Індії (Біхар) (вік > 14 років; 18 з 30 були після невдалого лікування стибієм (Sb) з селезінковим аспіраційно позитивним VL лікували в 6 групах, по 5 хворих в кожній, (групи A-F) протягом 28 днів дозами, що збільшувались, шляхом орального введення капсул згідно з Прикладом 1: (A) 50мг once qod (qod = прийом через день), (B) 50мг BID qod (BID = два прийоми за день), а далі кожного дня по 50мг, (C) BID (100мг/день), D TID (150мг/день), E QID (200мг/день) і (F) 5 x день (250мг/день).

16 хворих були апіретичні на 7 день. На 14 день результати для 30 хворих такі: апіретичних - 25, у 25 зменшився розмір селезінки, у 28 виявлені негативні селезінкові аспірати (явне паразитологічне вилікування); 21 хворий з 30 показали всі 3 реакції-відповіді і вони, таким чином, розглядалися як повністю виліковані. 1 хворий в групі F помер на 21 день (ліки перестали давати на 19 день) з симптомами сильного блювання та проносу (можливо гастроентерит, пов'язаний з ліками або інтенкурентний), зневоднення та ниркової недостатності. Слабке блювання та пронос на протязі 3-7 днів розвинулись у більшості хворих в

групах В-Е.

1 хворий в групі Е та ще 3 хворих в групі F були вилучені на 7, 7, 8 та 10 дні з-за сильного блювання. Таким чином, 200мг/день було максимальною добовою дозою, яку можна витримати. Гематологічна токсичність не спостерігалась.

У 1 хворого в групі F були виявлені збільшені печінкові трансамінази (прийняті відповідні заходи з корекції).

На 28 день 29 з 29 хворих (100%) були вилікувані, включаючи 4, які отримали < 10 днів терапії, а далі лікування було припинено.

Протягом 6 місяців в 7 з 29 вилікуваних були виявлені рецидиви (А-3/5, В-3/5, D-1/5), при цьому 6 з 7 були в групах, які отримували низькі qod-دوزи препарату (групи А, В). Протягом 6 місяців повне одужання (без рецидивів, пунктат кісткового мозку без паразитів) було досягнуто для 21 з 26 хворих (А-2/5, В-2/5, С-5/5, D-4/5, Е-5/5); 1 хворий все ще залишається на обліку; з 21 вилікуваних хворих 14 раніше лікували стибієм без позитивних результатів.

Одержані результати показують, що тверді фармацевтичні композиції і схема дозування згідно з винаходом є ефективними при лікуванні лейшманіозу шляхом перорального введення. Повне одужання спостерігалось навіть у хворих з вісцеральною інфекцією, нечутливою до стибію.