

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С УЛУЧШЕННОЙ СЫПУЧЕСТЬЮ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

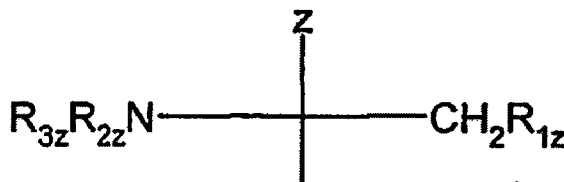
Область техники

Изобретение относится к области фармацевтики, в частности к твёрдым фармацевтическим композициям, содержащим 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, стабилизатор, скользящее вещество и наполнитель; к способам получения фармацевтической композиции, к лекарственным средствам для подавления иммунной системы и лечения рассеянного склероза.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение обеспечивает однородное распределение активного компонента в твердой композиции, высокую стабильность и улучшенную сыпучесть твердой фармацевтической композиции. Благодаря улучшенной сыпучести, предлагаемые в изобретении композиции, можно использовать на автоматическом оборудовании.

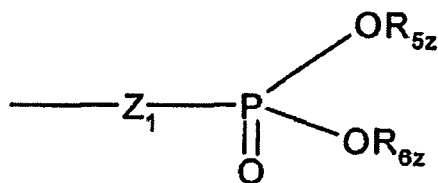
2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида, представляет собой модулятор S1P рецепторов. Сфингозин-1-фосфат ("S1P") – это натуральный липид сыворотки крови. В настоящее время известно 8 новых S1P рецепторов, а именно от Lysophospholipid edg1 до edg8 [<http://integrity.thomson-pharma.com>]. Модуляторы или агонисты S1P – это типичные аналоги сфингозина, такие как 2-замещенные 2-амино-пропан-1,3-диола или 2-амино-пропанол производные, например, соединение, выбранное из группы общей формулы А [WO 2007/021166],



А

где Z представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, фенил; фенил, замещенный OH; C₁₋₆алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы,

содержащей галоид, C₃₋₈циклоалкил, фенил и фенил, замещенный OH, или CH₂-R_{4z}, в которой R_{4z} представляет собой OH, ацилокси или остаток формулы A1,



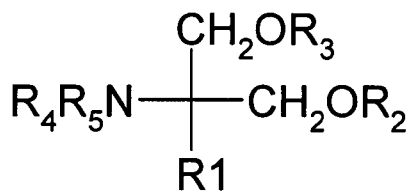
A1

в которой Z₁ – это простая связь или O, преимущественно O; каждый из R_{5z} и R_{6z} независимо друг от друга представляют H, C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галоида;

R_{1z} представляет собой OH, ацилокси или остаток формулы A, а каждый из R_{2z} и R_{3z} независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или ацил.

Модуляторы S1P рецептора – это соединения, которые проявляют себя как агонисты одного или более сфингозин-1-фосфатного рецептора, например от S1P1 до S1P8. Агонист, связывающийся с S1P рецептором, может, например, приводить к диссоциации внутриклеточных гетеротримерных G-протеинов в G_α-GTP и G_{βγ}-GTP, и/или увеличивать фосфорилирование «захваченного» агонистом рецептора и направленную активацию сигнальных путей/киназ.

Как показывают обзоры, более предпочтительными модуляторами или агонистами S1P рецепторов, являются соединения общей формулы B [EP 627406A1],



B

где:

R₁ – это прямая или разветвленная C₁₂₋₂₂цепь, которая может иметь в цепи связь или гетероатом, выбранные из двойной связи, тройной связи, O, S, NR₆, где R₆ – это H, C₁₋₄алкил, арил-C₁₋₄алкил, ацил, C₁₋₄алкоксикарбонил, и карбонил, и/или

которая может иметь в качестве заместителя C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенилокси, C₂₋₄алкинилокси, арил-C₁₋₄алкокси, ацил, C₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкилтио, ациламино (C₁₋₄алкокси)карбонил, (C₁₋₄алкокси)-карбониламино, ацилокси, (C₁₋₄алкил)карбамоил, нитро, галоген, amino, гидроксимино, гидроксид или карбокси; или

R₁ представляет собой

- фенилалкил, в котором алкил – это прямая или разветвленная (C₆₋₂₀)углеродная цепь; или
- фенилалкил, в котором алкил – это прямая или разветвленная (C₁₋₃₀)углеродная цепь, в которой сказанный фенилалкил замещен на
 - прямую или разветвленную (C₆₋₂₀)углеродную цепь, необязательно замещенную галогеном,
 - прямую или разветвленную (C₆₋₂₀)алкокси цепь, необязательно замещенную галогеном,
 - прямую или разветвленную (C₆₋₂₀)алкенилокси,
 - фенил-C₁₋₁₄алкокси, галогенфенил-C₁₋₁₄алкокси, фенил-C₁₋₁₄алкокси-C₁₋₁₄алкил, феноксид- C₁₋₁₄алкокси или фенокси- C₁₋₁₄алкил,
 - циклоалкилалкил, замещенный C₆₋₂₀алкилом,
 - гетероаралкил, замещенный C₆₋₂₀алкилом,
 - гетероциклический C₆₋₂₀алкил или гетероциклический алкил(?), замещенный C₂₋₂₀алкилом,

и в котором алкильная часть может иметь:

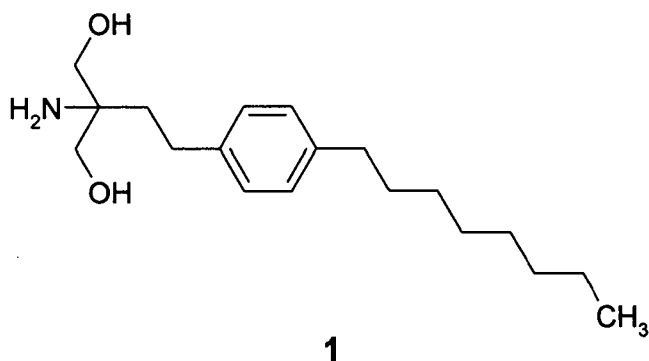
-в углеродной цепи связь или гетероатом, выбранные из двойной связи, из тройной связи, O, сульфинил, сульфонил или NR₆, где R₆ принимает вышеуказанные значения, и

- в качестве заместителя - C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенилокси, C₂₋₄алкинилокси, арил-C₁₋₄алкокси, ацил, C₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкилтио, ациламино (C₁₋₄алкокси)карбонил, (C₁₋₄алкокси)-карбониламино, ацилокси, (C₁₋₄алкил)карбамоил, нитро, галоген, amino, гидроксид или карбоксид; и

каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо представляют собой H, C₁₋₄алкил или ацил, или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В частности, 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол формулы 1 (финголимод) в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида, является иммуномодулятором, который вызывает перераспределение лимфоцитов из кровотока во вторичную лимфатическую ткань, что приводит к иммуносупрессии. Он широко используется для лечения и профилактики отторжения органов или тканей трансплантатов, например, для лечения реципиентов сердца (пересаженное сердце), легких, совместно сердце-легкие, печень, почки, панкреатические, кожные или трансплантаты роговицы, и для профилактики

заболеваний «трансплантат против хозяина», таких, какие иногда имеют место быть после трансплантации костного мозга; для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний, или воспалительных состояний, таких как, рассеянный склероз, артриты (например, ревматоидный артрит), воспалительные заболевания кишечника, гепатит и т.д.; для лечения и профилактики вирусных миокардитов и вирусных заболеваний, вызванных вирусными миокардитами, включая гепатиты и ВИЧ [как указано, например, в US 5604229, WO 1997/024112, WO 2001/001978, US 6004565, US 6274629, и JP-14316985].



Несмотря на то, что 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, прежде всего в форме соли, растворим в воде, наблюдается образование кристаллического осадка этого соединения непосредственно после приготовления раствора или при его хранении. Таким образом, фармацевтический раствор может быть преимущественно использован немедленно или в пределах короткого времени после приготовления, например, в пределах 4 часов.

Установлено, что добавление циклодекстринов в водные растворы [US 6476004] эффективно снижает образование кристаллического осадка соединения, однако, использование циклодекстринов ограничено высокой стоимостью и нормативами. Полуводная композиция соединения, которая содержит этанол и полиэтиленгликоль, описана в EP 0627406. Несмотря на то, что кристаллический осадок не образуется в полуводных растворах, при внутривенном введении композиции возникают проблемы, например, случаи местного раздражения и гемолиза в связи с высокой концентрацией этанола и полиэтиленгликоля, содержащихся в композиции. Известны различные вариации жидких концентратов, содержащих 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол [WO 2007/021666 или RU 2402324], содержащих преимущественно пропиленгликоль и необязательно глицерин. Кроме того, при приготовлении лекарства для орального введения педиатрическим пациентам, имеется ограничение, в смысле

меньшего числа подходящих инертных наполнителей, т.е. такая композиция предпочтительно должна быть без спирта.

Таким образом более предпочтительными являются твердые фармацевтические композиции, содержащие 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол.

Известно использование 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в твердых фармацевтических композициях, например, в WO 2009/048993, где наполнители выбраны из моногидрата лактозы, безводной лактозы, кукурузного крахмала, маннита, ксилита, сорбита, сукрозы, микрокристаллической целлюлозы, например, Avicel PH 101, вторичного кислого фосфата кальция, мальтодекстрина, желатина; связующие вещества выбраны из ГПМЦ, L-ГПЦ, повидона, ГПЦ; разрыхлители выбраны из кукурузного крахмала, кросповидона, натрийкроскармеллозы, карбоксиметилкрахмала натрия, предварительно желированного крахмала, силиката кальция; замасливатели выбраны из гидрированного касторового масла, глицерилбегената, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, минерального масла, силиконовой жидкости, лаурилсульфата натрия, L-лейцина, стеарилфумарата натрия и т.д.

Известно использование 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в твердых фармацевтических композициях, например, в WO 2008/037421, где в состав входят полимерные смолы и один или более оксидов металла.

Известно использование 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в твердых фармацевтических композициях, например, в RU 2426555, где в составах используются полиэтиленгликоль 300 и полисорбат 80, для лечения ракового заболевания.

Известно также использование 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в твердых фармацевтических композициях, например, в RU 2358716, где фармацевтическая композиция, пригодная для орального введения, содержит 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в виде гидрохлорида (FTY-720), сахарный спирт, который представляет собой маннит, замасливатель, который представляет собой стеарат магния, предназначена для использования при изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения отторжения трансплантата органа или ткани, реакции трансплантат против хозяина, аутоиммунного заболевания, воспалительных состояний, вирусного миокардита и вирусных заболеваний, связанных с вирусным миокардитом, для использования при изготовлении лекарственного средства для лечения рассеянного склероза.

При использовании автоматических наполняющих машин вещества должны обладать определенными физико-химическими и технологическими свойствами, такими, как:

определенная величина и форма частиц;

однородность размера частиц;

гомогенность смешивания;

сыпучесть (текучесть);

содержание влаги;

способность к компактному формированию под давлением (Промышленная технология лекарств. т. 2 под ред. В.И. Чуешова, 2002, с. 407-408).

При сохранение достаточно высоких параметров биодоступности активного компонента, недостатком указанных выше известных твердых фармацевтических композиций 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола является недостаточно высокая сыпучесть, которая не позволяет эффективно использовать современное автоматическое оборудование.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является получение новой высокоэффективной твердой фармацевтической композиции на основе модулятора S1P рецепторов, представляющего собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, которая стабильна при хранении, не вызывает раздражения, нетоксична, и в то же время обладают улучшенной сыпучестью, для подавления иммунной системы и лечения рассеянного склероза.

Поставленная задача решается новой твердой фармацевтической композицией на основе модулятора S1P рецепторов, представляющего собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, или его фармацевтически приемлемой соли, дополнительно содержащей лактулозу, полиэтиленгликоль-6000, и поливинилпирролидон.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что преимуществами новой твердой фармацевтической композиции с данным составом являются отсутствие токсичности, отсутствие аллергических реакций, одобренное применение компонентов для детей и взрослых, а также однородное распределение активного компонента в твердой композиции, высокая стабильность.

Техническим результатом настоящего изобретения является значительно улучшенная сыпучесть новой твердой фармацевтической композиции на основе модулятора S1P рецепторов, представляющего собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, благодаря которой предлагаемую в изобретении композицию, можно более эффективно использовать на автоматическом оборудовании, в частности, увеличить скорость капсулирования с сохранением всех фармакологических свойств фармацевтической композиции, например, таких, как связывание с рецепторами S1P. Как будет показано ниже в примерах осуществления изобретения, сыпучесть новой твердой фармацевтической композиции по настоящему изобретению в среднем в 4 раза выше сыпучести выбранного прототипа на основе FTY-720 Gylenia, известного средства для лечения рассеянного склероза (RU 2358716).

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании данного изобретения.

«Лекарственное средство (препарат)» – вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции), в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

«Скользящее вещество» – вещество, способствующее скольжению, смазывающее и препятствующее прилипанию. По своей природе скользкие вещества можно разбить на две группы: а) жиры и жироподобные вещества; б) порошковидные вещества. Порошкообразные вещества находят большее применение, чем жировые, поскольку последние отражаются на растворимости и химической стойкости таблеток. Порошкообразные скользкие вещества вводятся опудриванием гранулята. Они обеспечивают равномерное истечение таблетлируемых масс из бункера в матрицу, что гарантирует точность и постоянство дозировки лекарственного вещества. Смазывающие вещества способствуют облегченному выталкиванию таблеток из матрицы, предотвращая образование царапин на их гранях. Противоприлипающие вещества предотвращают налипание массы на стенки пуансонов и матриц, а также слипание частичек друг с другом. Предпочтительными скользкими веществами являются полиэтиленгликоль (ПЭГ) -400, полиэтиленгликоль-6000.

«Стабилизатор» – это компонент фармацевтической композиции, который уменьшает изменения физических, химических, фармакологических и иных свойств

вещества при хранении или применении. Примерами стабилизаторов являются лактулоза, поливинилпирролидон и др.

«Сыпучесть (текучесть)» – способность порошкообразной системы высыпаться из емкости воронки или течь под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное заполнение капсул (или матричного канала). Материал, имеющий плохую сыпучесть в воронке, прилипает к ее стенкам, что нарушает ритм его поступления в капсулу. Это приводит к тому, что заданная масса капсул при автоматизированном производстве будет колебаться. Сыпучесть порошков является комплексной характеристикой, определяемой дисперсностью и формой частиц, влажностью масс, гранулометрическим составом и состоянием поверхности частиц. Эта технологическая характеристика может быть использована при выборе технологии капсулирования. Порошкообразные смеси, содержащие 80-100% мелкой фракции (размер частиц меньше 0,2 мм), плохо дозируются, поэтому необходимо проводить направленное укрупнение частиц таких масс, т.е. гранулирование.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя активное вещество (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол по данному изобретению), или его фармацевтически приемлемую соль, и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, значение которых определено в данном разделе, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, антиоксиданты, скользящие вещества, значение которых определено в данном разделе. Их выбор и соотношение зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения.

Примерами подходящих вспомогательных веществ, используемых как носители, растворители, разбавители и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, их

смеси, а также масла. Примерами подходящих вспомогательных веществ для составления комбинаций являются глицерола моноолеат, пропиленгликоля каприлат, этоксиэтиленгликоль, глицерола триолеат, макрогол, парафин, макрогола глицерилрицинолеат, олеиновая кислота, глицерил монокаприлат, макрогола глицерилгидроксистеарат, макрогола глицериллинолеат, пропиленгликоля каприлат, ланолин, линолеоил, полоксамер, пропиленкарбона, глицериды жирных кислот.

При необходимости использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению в клинической практике она может смешиваться для изготовления различных форм, при этом может включать в свой состав традиционные фармацевтические носители. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения. Более предпочтительной формой является таблетка или желатиновая капсула.

Фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемые эксципиенты (наполнители), значение которых определено в данном разделе.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные. (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия.

Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. Более предпочтительной фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид.

«Фармацевтически приемлемые эксципиенты (наполнители)» под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Наполнитель (Excipient) – вещество, которое добавляется к лекарственному средству для того, чтобы сделать последнее пригодным к употреблению внутрь (например, в виде таблеток). Сами по себе наполнители не должны оказывать на организм человека никакого фармакологического действия. В качестве наполнителей применяют сахарозу, лактозу, глюкозу, натрия хлорид, крахмал, натрия гидрокарбонат, поливинилпирролидон и др.

Предметом настоящего изобретения является новая твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, пригодная для орального введения, содержащая модулятор S1P рецепторов, представляющий собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, или его фармацевтически приемлемую соль, лактулозу, полиэтиленгликоль-6000, и поливинилпирролидон.

Более предпочтительной является твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, в которой фармацевтически приемлемая соль представлена гидрохлоридом.

Более предпочтительной является твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, в которой содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,01 до 20 мас.% в пересчете на массу композиции.

Более предпочтительной является твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, в которой содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,5 до 5 мас.%.

Более предпочтительной является твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, в которой содержание лактулозы составляет 75 до 99,99 мас.%.

Более предпочтительной является твердая фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, в которой содержание лактулозы составляет от 90 до 99,5 мас.%.

Обладая известными из указанных выше источников иммуномодулирующими свойствами 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида, и свойствами модулятора S1P рецепторов, фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью по настоящему изобретению может использоваться для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения отторжения трансплантата органа или ткани, воспалительных состояний, аутоиммунного и вирусных заболеваний, для лечения рассеянного склероза.

Предметом данного изобретения является лекарственное средство в форме таблетки или капсулы, содержащее фармацевтическую композицию с улучшенной сыпучестью, помещенное в фармацевтически приемлемую упаковку, предпочтительно желатиновые капсулы.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для предупреждения или лечения отторжения трансплантата органа или ткани, реакции трансплантата против хозяина, воспалительных состояний, аутоиммунного и вирусных заболеваний.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для лечения рассеянного склероза.

Используя свойство улучшенной сыпучести фармацевтической композиции по настоящему изобретению, можно эффективно получать лекарственное средство по настоящему изобретению, в том числе с применением автоматических наполняющих машин.

Предметом данного изобретения является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, пригодного для орального введения, согласно которому смешивают модулятор S1P рецепторов, представляющий собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, или его фармацевтически приемлемую соль, лактулозу, полиэтиленгликоль-6000, и поливинилпирролидон, и помещают в желатиновые капсулы, предпочтительно в капсулонаполняющей машине.

Более предпочтительным является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, согласно которому фармацевтически приемлемая соль представлена гидрохлоридом.

Более предпочтительным является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, согласно которому содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-

октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,01 до 20 мас.% в пересчете на массу композиции.

Более предпочтительным является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, согласно которому содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,5 до 5 мас.%.

Более предпочтительным является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, согласно которому содержание лактулозы составляет 75 до 99,99 мас.%.

Более предпочтительным является способ получения лекарственного средства по настоящему изобретению, согласно которому содержание лактулозы составляет от 90 до 99,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция или лекарственное средство по настоящему изобретению вводятся перорально. Кроме того, клиническая дозировка фармацевтической композиции или лекарственного средства по настоящему изобретению у пациентов может корректироваться в зависимости от: терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 1 ~ 300 мг, предпочтительно - 5 ~ 100 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно – от одного до шести раз).

Лучший вариант осуществления изобретения

Ниже приводятся конкретные варианты осуществления данного изобретения, примеры твёрдой фармацевтической композиции с улучшенной сыпучестью, способ её получения и применения, которые демонстрируют, но не ограничивают данное изобретение.

Пример 1. Способ получения твердой фармацевтической композиции с улучшенной сыпучестью. Лактулозу, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000) просеивают на лабораторном сите с номинальным диаметром отверстий 0,5 мм и отвешивают на весах в емкости для сырья в количестве:

- | | |
|---------------------------|---------------|
| - финголимода гидрохлорид | - 0,1235 кг; |
| - лактулоза | - 10,4627 кг; |

- ПВП – 0,2293 кг;
- ПЭГ-6000 – 0,2095 кг;

В смесительную установку STD-12 осторожно, избегая пылеобразования, загружают подготовленное сырье в следующих количествах:

- лактулозу – 5,4081 кг
- финголимода гидрохлорид – 0,1223 кг;
- ПВП – 0,2270 кг;

Устанавливают время перемешивания – (10 ± 1) мин. и скорость перемешивания – (10 ± 1) об/мин.

Затем, в смесительную установку загружают оставшееся количество лактулозы 4,9500 кг. Устанавливают время перемешивания – (15 ± 1) мин и скорость перемешивания – (10 ± 1) об/мин.

В смесительную установку загружают 0,2074 кг ПЭГ-6000 и устанавливают время перемешивания – (3 ± 1) мин и скорость перемешивания – (10 ± 1) об/мин.

Пример 2. Согласно способу получения твердой фармацевтической композиции с улучшенной сыпучестью, приведенному в примере 1, получают фармацевтические композиции, в которых

содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,01 до 20 мас.%;

содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,5 до 5 мас.%;

содержание лактулозы составляет 75 до 99,99 мас.%;

содержание лактулозы составляет от 90 до 99,5 мас.%.

Пример 3. Способ получения лекарственного средства, содержащего фармацевтическую композицию с улучшенной сыпучестью. Полученную в примере 1 массу используют для капсулирования в капсулонаполняющей машине прерывистого движения типа Zanası 25/40 E/F согласно инструкции по руководству.

Средняя масса заполненной капсулы - $(50 \pm 1,0)$ мг.

Пример 4. Измерение сыпучести для изучения свойств полученной в примерах 1 и 2 фармацевтической композиции. Измерение сыпучести производят на вибрационном устройстве для снятия характеристик сыпучих материалов ВП-12А. Навеску фармацевтической композиции 30,0 г засыпают в воронку при закрытой заслонке, включают прибор секундомер. Через 20 сек. открывают заслонку и измеряют время истечения капсульной массы. Также измеряют угол естественного откоса.

Сыпучесть рассчитывают по формуле:

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

где V_c – сыпучесть, г/с;

M – масса вещества, г;

t – время, с.

Таблица 1. Экспериментальные данные измерения сыпучести.

Состав композиции по настоящему изобретению	сыпучесть, г/с	угол естественного откоса, °
гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил) этил]пропан-1,3-диола - 1,1 мас.%, лактоулоза – 94,9 мас.%, ПВП – 2,1 мас.%, ПЭГ-6000 – 1,9 мас.%. 	5,4±0,3	34
гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил) этил]пропан-1,3-диола - 2,5 мас. %, лактоулоза – 93,5 мас.%, ПВП – 2,1 мас.%, ПЭГ-6000 – 1,9 мас.%. 	5,1±0,3	36
гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил) этил]пропан-1,3-диола - 5,0 мас.%, лактоулоза – 91,0 мас.%, ПВП – 2,1 мас.%, ПЭГ-6000 – 1,9 мас.%. 	4,8±0,3	37
Состав композиции прототипа (Gylenia) гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил) этил]пропан-1,3-диола (FTY-720)- 1,2 мас.%, маннит – 96,8 мас.%, стеарат магния – 2,0 мас.%. 	1,4±0,3	45

Полученные результаты, приведенные в Таблице 1, однозначно свидетельствуют о том, что твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обладает значительно лучшей сыпучестью по сравнению с прототипом.

Промышленная применимость

Изобретение может быть использовано для медицинских или фармацевтических целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция с улучшенной сыпучестью, содержащая модулятор S1P рецепторов, представляющий собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, или его фармацевтически приемлемую соль, лактулозу, полиэтиленгликоль-6000, и поливинилпирролидон.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представлена гидрохлоридом.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,01 до 20 мас.%.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,5 до 5 мас.%.

5. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что содержание лактулозы составляет 75 до 99,99 мас.%.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что содержание лактулозы составляет от 90 до 99,5 мас.%.

7. Лекарственное средство в форме таблетки или капсулы, помещенное в фармацевтически приемлемую упаковку, содержащее фармацевтическую композицию с улучшенной сыпучестью по любому из пп. 1-6.

8. Лекарственное средство по п. 7 для предупреждения или лечения отторжения трансплантата органа или ткани, реакции трансплантата против хозяина, воспалительных состояний, аутоиммунного и вирусных заболеваний.

9. Лекарственное средство по п. 7 для лечения рассеянного склероза.

10. Способ получения лекарственного средства, пригодного для орального введения, согласно которому смешивают модулятор S1P рецепторов, представляющий собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, или его фармацевтически приемлемую соль, лактулозу, полиэтиленгликоль-6000, и поливинилпирролидон, по любому из пп. 7-9.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представлена гидрохлоридом.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,01 до 20 мас.%.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что содержание гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола составляет от 0,5 до 5 мас. %.

14. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что содержание лактулозы составляет 75 до 99,99 мас. %.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что содержание лактулозы составляет от 90 до 99,5 мас. %.