

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035686**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента 2020.07.27 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/40</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 47/26</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61P 37/06</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки 201790436 | |
| (22) Дата подачи заявки 2012.03.30 | |

(54) **ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 2-АМИНО-2-[2-(4-ОКТИЛФЕНИЛ)ЭТИЛ]ПРОПАН-1,3-ДИОЛ**

- | | |
|--|--|
| (31) 61/470,747; 61/545,835 | (56) WO-A2-2005025553 WO-A2-2009048993 LOFTSSON Thorsteinn et al. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, v. 85, № 10, pp. 1017-1025 US-A-4727064 |
| (32) 2011.04.01; 2011.10.11 | |
| (33) US | |
| (43) 2017.10.31 | |
| (62) 201391442; 2012.03.30 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: НОВАРТИС АГ (СН) | |
| (72) Изобретатель: Ране Суприя (US) | |
| (74) Представитель: Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Твердая фармацевтическая композиция, подходящая для перорального приема, содержащая: (a) модулятор рецептора S1P; (b) наполнитель и (c) циклодекстрин.

035686

B1

035686
B1

Настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения, содержащей модулятор рецептора S1P, выбранный из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме (финголимод, FTY720), в форме фармацевтически приемлемой соли и его фосфатного производного.

Гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола стал первым пероральным лекарственным средством, одобренным для сокращения случаев рецидивов и задержки развития нарушения здоровья у больных с рецидивирующими формами рассеянного склероза (MS). Ранее все лекарственные средства для MS, представленные на рынке, доставлялись частыми инъекциями, либо внутривенно, либо внутримышечно, с интервалом введения от однократно в сутки до однократно в неделю в зависимости от лекарственного средства.

Финголимод, как полагают, уменьшает число лимфоцитов, циркулирующих в кровотоке, обратимо захватывая их часть в лимфатических узлах. Следовательно, число активированных лимфоцитов, достигающих мозга, сокращается, что приводит к снижению воспалительного процесса. Эффективность финголимод для лечения рассеянного склероза была показана у людей (например, как описано в "FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis", Mehling M., et al., *Neurology*. 2008 Oct. 14; 71 (16):1261-7; и "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis", Kappos L., Antel J., Comi G., Montalban X., O'Connor P., Polman C.H., Haas T., Korn A.A., Karlsson G., Radue E.W; FTY720 D2201 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2006 Sep. 14; 355(11):1124-40).

Фармацевтические композиции, содержащие 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (финголимод) или фосфатного производного, в частности, в форме препарата для перорального применения, известны в данной области, например, описаны в EP 1613288 A, содержание которого полностью включено в настоящее описание путем указания ссылки. EP 1613288 A раскрывает таблетку, содержащую 1,4 мг гидрохлоридной соли 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, и капсулы, содержащие 0,56 мг, 1,0 мг или более гидрохлоридной соли 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола.

Твердые формы гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола также описаны в данной области. Например, IPCOM000204549D раскрывает кристаллы гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, полученные смешиванием приблизительно 30 мас.% гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола с приблизительно 75 мас.% α - или β -циклодекстрина в воде, затем испарением воды с этанолом досуха и сушкой твердого вещества. Отсутствуют какие-либо указания на использование гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в низком количестве, как в настоящем изобретении, при получении композиции, содержащей низкое количество гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, которая отвечает всем требованиям для фармацевтических композиций, как теперь достигнуто композициями настоящего изобретения.

Однако до сих пор существует потребность в создании улучшенной фармацевтической композиции для перорального приема, содержащей 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме, в фармацевтически приемлемой форме соли или фосфатного производного. В частности, существует потребность в создании фармацевтической композиции, которая может быть использована для безопасного применения и пролонгированной доставки низкого количества соединения, т.е. композиции, которая стабильна, однородна и показывает соответствующую однородность состава, содержащую 0,5 мг или менее 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола.

Получение композиции, которая является стабильной, однородной, например, которая обладает соответствующей однородностью смешиваемых компонентов и/или однородностью лекарственного средства, особенно важно для композиции с низким количеством активного вещества, поскольку в этом случае даже незначительное изменение количества лекарственного средства, например, вследствие разложения или неоднородности, может существенно повлиять на количество лекарственного средства, которое потребляет пациент. При ограниченном количестве лекарственного средства в композиции, даже ограниченное его разложение может привести к тому, что пациент может получить количество лекарственного средства, которое слишком мало, чтобы обеспечить требуемое терапевтическое действие. То есть для пациента является очень важным получение соответствующей дозы лекарственного средства каждый раз, когда он (или она) принимает свое лечение с тем, что бы иметь гарантию продолжительной эффективности лекарственного средства. Чем меньше содержание лекарственного средства, тем большее число таких требований необходимо соблюсти. Например, может быть показано, что стабильность твердой композиции, содержащей финголимод, зависит от концентрации лекарственного средства, и поэтому чем меньше концентрация соединения, тем больше оно становится чувствительным к деградации.

Кроме того, при получении лекарственной формы пероральной композиции, содержащей 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме, в фармацевтически приемлемой форме соли или фосфатного производного, специалисту в данной области придется столкнуться с несколькими трудностями, обусловленными природой и свойствами соединения. Финголимод нестабилен в присутствии многих вспомогательных веществ, особенно в условиях повышенных температур или влажности: многие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества не совместимы с финголимодом, т.е. при их добавлении вызывают образование примесей или продуктов разложения в концентрациях выше

допустимого уровня для фармацевтической композиции, в соответствии с требованиями регулирующих органов в области здравоохранения. Финголимод, в частности, при микронизации также статичен по своей природе и имеет тенденцию прилипать к металлическим поверхностям, приводя к значительной сегрегации лекарственного средства при производстве лекарственных форм. Это может вызвать нежелательные проблемы, при производстве в больших масштабах композиций, содержащих финголимод, в частности композиций, содержащих низкую дозу лекарственного средства, например 0,5 мг или менее.

В настоящее время было установлено, что при использовании стабилизатора, например циклодекстрина, становится возможно приготовить фармацевтические композиции для перорального приема, содержащие малое количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме, в фармацевтически приемлемой форме соли или фосфатного производного, которые обладают требуемой однородностью состава и физически стабильны даже в более длительные периоды. В частности, стало возможно получить стабильные композиции, содержащие менее 0,5 мг 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, например 0,25 мг или менее.

Неожиданно, несмотря на низкое количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, взаимодействие финголимодом с другими вспомогательными веществами, которые необходимы для получения твердой композиции для перорального приема, теперь минимизировано.

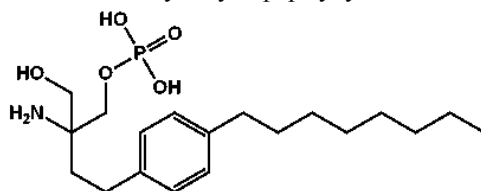
Кроме того, сегрегация, которая происходила во время производственного процесса получения и приводила к частичному уменьшению лекарственного средства, сокращена. Таким образом композиции, содержащие низкое количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, например 0,5 мг или менее, могут быть получены в крупномасштабном производственном процессе с ограниченным диапазоном значений содержания лекарственного средства в различных партиях.

В частности, применение стабилизатора, например циклодекстрина или его производного, в способе получения препарата позволяет смешивать различные ингредиенты (активное вещество и вспомогательные вещества) так, чтобы получить смесь с однородным размером частиц, и, таким образом, обеспечивается однородное распределение лекарственного вещества в полученной композиции.

Согласно настоящему изобретению предложена твердая дозированная лекарственная форма для перорального введения, обладающая активностью модулятора рецептора SIP, содержащая:

- первое соединение, выбранное из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, его фармацевтически приемлемой соли и его фосфатного производного,
- наполнитель и
- стабилизатор, препятствующий образованию продуктов разложения, содержащий циклодекстрин или его производное,

где фосфатное производное имеет следующую формулу:



где циклодекстрин или его производное представляет собой природный циклодекстрин, разветвленный циклодекстрин, алкил-циклодекстрин или гидроксиалкил-циклодекстрин; и где указанная композиция содержит 0,5 мг первого соединения.

В частном случае выполнения настоящего изобретения наполнитель содержит сахарный спирт.

В частном случае выполнения настоящего изобретения наполнитель содержит маннит в качестве сахарного спирта.

В частном случае выполнения настоящего изобретения лекарственная форма дополнительно содержит связующее.

В частном случае выполнения настоящего изобретения связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

В частном случае выполнения настоящего изобретения лекарственная форма дополнительно содержит смазывающее вещество.

В частном случае выполнения настоящего изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В частном случае выполнения настоящего изобретения циклодекстрин или его производное представляет собой α -циклодекстрин; β -циклодекстрин; γ -циклодекстрин; гидроксипропил-циклодекстрин, сульфбутиловый эфир β -циклодекстрина; додекакис-2,6-О-метил- α -циклодекстрин; тетрадекакис-2,6-О-метил- β -циклодекстрин; гексадекакис-2,6-О-метил- γ -циклодекстрин; тетрадекакис-2,6-О-этил- β -циклодекстрин; α -циклодекстрин, частично этерифицированный 2-гидроксипропилом; β -циклодекстрин, частично этерифицированный 2-гидроксипропилом; разветвленный α -циклодекстрин и разветвленный β -циклодекстрин, где глюкоза или мальтоза связаны посредством α -1,6-глюкозидной связи.

В частном случае выполнения настоящего изобретения стабилизатор содержит гидроксипропил-β-циклодекстрин.

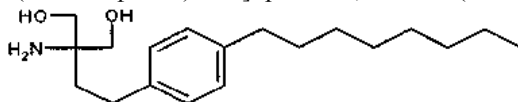
В частном случае выполнения настоящего изобретения стабилизатор присутствует в количестве, превышающем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли в 0,4-3 раза в мольном соотношении.

В частном случае выполнения настоящего изобретения первое соединение представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

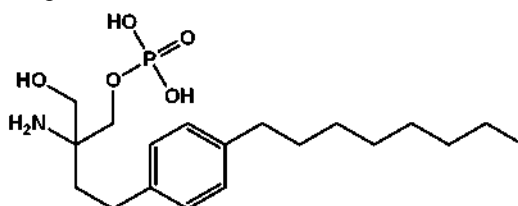
Предложенная в настоящем изобретении лекарственная форма предназначена для лечения аутоиммунного заболевания, в частности, такого как рассеянный склероз.

В частном случае выполнения настоящего изобретения лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

Структура 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола (FTY720) показана ниже



Структура его фосфатного производного показана ниже



Согласно настоящему изобретению соединение может представлять собой соль, выбранную из аскорбата, оксалата, фосфата, соли миндальной кислоты, адипата, этансульфоната, нафталин-1,5-дисульфата, нафталин-1-сульфоната, нафталин-2-сульфоната, аспартата, например L-аспартата, бензоата, 4-ацетамидобензоата, (+)камфората, (+)камфор-10-сульфоната, деканоата, гексаноата, октаноата, циннамата, додецилсульфата, этан-1,2-дисульфата, 2-гидроксиэтансульфоната, глутарата, лактата, например DL-лактата, 1-гидрокси-2-нафтоата, лауреата, салицилата, гидрохлорида, тартрата, мезилата, цитрата, бензоата, сукцината, малоната, ацетата, пропионата и их смесей. Соль, необязательно, может быть в кристаллической форме.

В одном варианте выполнения изобретения соль представляет собой гидрохлорид.

Композиция по изобретению, например, готовый продукт для перорального приема или полуфабрикат могут содержать от 0,1 до 30%, например от 0,2 до 15 мас.% стабилизатора, например циклодекстрина или его производного, например, от 0,4 до 10%, например, от 0,5 до 10%, например, от 0,6 до 10%, например, от 1,5 до 8% или от 1,5 до 3,5%, например, от 1,0 до 5% или от 1,0 до 3%, например, от 0,1 до 10%, например, от 0,1 до 8%, например, от 0,1 до 5%, например, от 0,1 до 3%, например, от 0,1 до 1%, например, от 0,5 до 1%, по массе стабилизатора, например циклодекстрина, по общей массе композиции. Например, композиция по изобретению может содержать приблизительно 5%, например приблизительно 4%, например приблизительно 3%, например приблизительно 2,5%, например приблизительно 2%, например приблизительно 1,5%, например приблизительно 1%, например приблизительно 0,5 мас.% стабилизатора, например циклодекстрина, по общей массе композиции, например готового продукта для перорального приема или полуфабриката.

Согласно изобретению стабилизатор, например циклодекстрин, может присутствовать в количестве приблизительно в 7 раз, например приблизительно в 6 раз, например приблизительно в 5 раз, например приблизительно в 4 раза (в массовом соотношении) больше, чем количество модулятора рецептора SIP по изобретению, например, чем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли, в молярном соотношении.

Например, количество стабилизатора, например циклодекстрина, может быть приблизительно в 5 раз больше, например в 4 раза больше, например, в 3 раза больше, чем количество модулятора рецептора SIP по изобретению, например, чем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, в массовом соотношении. Согласно изобретению стабилизатор, например циклодекстрин, может присутствовать в количестве от приблизительно в 0 до 4 раз, например приблизительно в от 0,2 до 3 раз, например приблизительно в от 0,4 до 3 раз, например приблизительно в 0,4 раза, например приблизительно в 1 раз, например приблизительно в 1,5 раза, например приблизительно в 2 раза, например приблизительно в 2,5 раза, например приблизительно в 3 раза, например приблизительно в 3,5 раза (в мольном соотношении) большим, чем количество модулятора рецептора SIP по изобретению, например, чем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли, в мольном соотношении. Например, количество стабилизатора, например, циклодекстрина, может быть приблизительно в 3 раза или в 2 раза выше, чем количество моду-

лятора рецептора S1P по изобретению, например, чем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли, в мольном соотношении. В одном варианте осуществления мольное соотношение циклодекстрина и 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободном или в качестве его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида, составляет приблизительно от 0,6 до 1,2, например приблизительно 0,7, например приблизительно 0,8, например приблизительно 0,9, например приблизительно 1,0, например приблизительно 1,1, например приблизительно 1,2. В соответствии с изобретением, наполнитель может быть выбран из сахарного спирта, микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel®), метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала (например, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала), дикальцийфосфата и их смесей.

В конкретном варианте выполнения изобретения наполнитель выбирается из сахарного спирта, микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel®) и их смесей, например, наполнитель состоит из одного или более сахарных спиртов или смеси одного сахарного спирта с микрокристаллической целлюлозой, например смеси маннита с микрокристаллической целлюлозой, например маннита с Avicel®.

В соответствии с изобретением массовое соотношение сахарного спирта (например, маннита или смеси маннита с другим сахарным спиртом) и микрокристаллической целлюлозы может составлять приблизительно 5:95, например приблизительно 10:90, например приблизительно 15:85, например приблизительно 20:80; например приблизительно 25:75; например приблизительно 30:70; например приблизительно 35:65; например приблизительно 40:60; например приблизительно 45:55; например приблизительно 50:50; например приблизительно 55:45; например приблизительно 60:50; например приблизительно 65:45; например приблизительно 70:00. В конкретном варианте осуществления массовое соотношение маннит:Avicel составляет приблизительно 10:90, например приблизительно 15:85, например приблизительно 20:80; например приблизительно 25:75, например приблизительно 30:70, например приблизительно 35:65. В другом варианте осуществления наполнитель содержит смесь одного или более сахарных спиртов с другим наполнителем, как упомянуто выше. Например, наполнитель представляет собой смесь одного или более сахарных спиртов со вторым компонентом, выбранным из метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы; например наполнитель представляет собой смесь одного или более сахарных спиртов с гидроксипропилцеллюлозой. В одном конкретном примере наполнитель содержит смесь маннита и гидроксипропилцеллюлозы.

В другом варианте выполнения изобретения наполнитель представляет собой или содержит крахмал, например кукурузный крахмал или прежелатинизированный крахмал или их смеси. Например, массовое соотношение сахарного спирта (например, маннита или смеси маннита с другим сахарным спиртом) и крахмала (например, кукурузный крахмал, или прежелатинизированный крахмал, или их смеси) составляет приблизительно 50:50; например приблизительно 55:45; например приблизительно 60:40; например приблизительно 65:35; например приблизительно 70:30; например приблизительно 75:25; например приблизительно 80:20; например приблизительно 85:15; например приблизительно 90:10. В конкретном варианте осуществления массовое соотношение маннит:крахмал, например маннит:кукурузный крахмал или прежелатинизированный крахмал составляет приблизительно 55:45; например приблизительно 60:40; например приблизительно 65:35; например приблизительно 70:30; например приблизительно 75:25; например приблизительно 80:20; например приблизительно 85:15.

Количество наполнителя может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 90 мас.%, например от приблизительно 1 до приблизительно 30%, например от приблизительно 10 до приблизительно 30 мас.%; например от приблизительно 15 до приблизительно 30 мас.%; например от приблизительно 20 до приблизительно 30 мас.%, например приблизительно 10%, например приблизительно 15%, например приблизительно 20%, например приблизительно 25%, например приблизительно 30%, например приблизительно 35%, например приблизительно 40%, например приблизительно 45%, например приблизительно 50%, например приблизительно 55%, например приблизительно 60%, например приблизительно 65 мас.%, по общей массе композиции, например, в конечном продукте или его промежуточной форме.

В соответствии с изобретением дезинтегранты могут быть выбраны из кросповидона, крахмала (например, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или их смеси), кроскармеллозы натрия и их смеси. В одном примере дезинтегрант может содержать приблизительно от 1 до 6 мас.%, например от 2 до 5 мас.%, например от 3 до 4 мас.% кросповидона. Он может содержать приблизительно от 4 до 12 мас.%, например приблизительно от 5 до 10 мас.%, например приблизительно от 6 до 8 мас.% крахмала (например, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или их смеси).

В одном варианте осуществления дезинтегрант может содержать смесь кросповидона, прежелатинизированного крахмала и кроскармеллозы натрия. Например, он может содержать приблизительно от 5 до 30 мас.%, например приблизительно от 10 до 25 мас.%, например приблизительно от 15 до 20 мас.% кроскармеллозы натрия. В соответствии с изобретением сахарный спирт может быть выбран из маннита, мальтита, инозита, ксилита, лактита и их смесей. Например, сахарный спирт представляет собой, по существу, негигроскопичный сахарный спирт, например, маннит, например D-маннит.

Может быть использован один сахарный спирт или смесь двух или более сахарных спиртов, например смесь маннита и ксилита, например, в соотношении от 1:1 до 4:1.

В определенном варианте осуществления сахарный спирт получают из высушенной распылением композиции, например композиции маннита с высокой удельной площадью поверхности. Применение такого типа композиции маннита способствует равномерному распределению модулятора рецептора S1P с маннитом в композиции. Более высокая площадь поверхности может обеспечиваться сахарным спиртом, например маннитом, приготовленным из частиц с меньшим средним диаметром и/или необработанных частиц. Также было обнаружено, что использование высушенного распылением сахарного спирта, например маннита, например, со средним размером частиц 300 мкм или менее улучшает прессуемость и твердость таблеток, полученных из композиции.

В одном варианте выполнения изобретения одноточечная площадь поверхности препарата сахарного спирта, например маннита, составляет от 1 до 7 м²/г, например от 2 до 6 м²/г или от 3 до 5 м²/г. Средний размер частиц препарата маннита может соответственно составлять от 10 до 400 мкм, например от 10 до 300 мкм, например от 150 до 250 мкм. Например, средний размер частиц маннита по изобретению может составлять 60, 120, 180, 200, 300 или 400 мкм.

Например, средний размер частиц маннита может составлять 60 мкм или маннит может представлять собой Parteck M200. В конкретном варианте осуществления может быть использована смесь маннитов, например смесь маннита (60 мкм) и маннита (180 мкм) или маннита (60 мкм) и маннита (120 мкм). Например, маннит может представлять собой смесь маннита (200 мкм) с другим маннитом, например с маннитом (180 мкм), маннитом (60 мкм), маннитом (120 мкм) или их смесями.

Соотношение маннит (60 мкм):маннит (180 мкм) может варьировать, например, от 1:0 до 2:0, например от 1:2 до 1:5. Например, может составлять приблизительно 20% маннита (60 мкм):70% маннита (180 мкм); например приблизительно 30% маннита (60 мкм):60% маннита (180 мкм); например приблизительно 40% маннита (60 мкм):50% маннита (180 мкм).

Соотношение маннита (200 мкм):другой маннит (например, маннит 180 мкм) может варьировать, например, от 1:0 до 2:0. Например, может составлять приблизительно 20% маннита (200 мкм):80% других форм маннита; например приблизительно 30% маннита (200 мкм):70% других форм маннита; например приблизительно 40% маннита (60 мкм):60% других форм маннита.

Насыпная плотность маннита может составлять от 0,4 до 0,6 г/мл, например от 0,45 до 0,55 г/мл.

Композиция может содержать от 20 до 99,99 мас.%; например от 30 до 99,99; например от 40 до 99,99; например от 50 до 99,99; например 60 до 99,99; например от 70 до 99,99; например от 75 до 99,99; например от 20 до 60; например от 25 до 55; от 30 до 50; например, приблизительно 20; например от 85 до 99,9, например от 90 до 99,5, например от 92 до 97, например от 93 до 96 мас.% сахарного спирта, например маннита, по общей массе композиции, например конечного продукта, подходящего для перорального приема или его промежуточной формы. Например, это может содержать, например, приблизительно 25 мас.%; например приблизительно 30; например приблизительно 35; например приблизительно 40; например приблизительно 45; например приблизительно 50; например приблизительно 55; например приблизительно 60, например приблизительно 70, например приблизительно 80, например приблизительно 90, например приблизительно 92, например приблизительно 94, например приблизительно 95, например приблизительно 96 мас.% сахарного спирта, например маннита.

Композиция предпочтительно дополнительно содержит смазывающее вещество. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилпальмитостеарат, натрия стеарилфумарат, масло канолы, гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное касторовое масло (например, Cutina® или Lubriwax® 101), минеральное масло, лаурилсульфат натрия, оксид магния, коллоидный диоксид кремния, силиконовую жидкость, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, бензоат натрия, тальк, полоксамер или смесь любого из вышеупомянутых. Например, смазывающее вещество содержит стеарат магния, гидрогенизированное касторовое масло, минеральное масло, коллоидный диоксид кремния, полиэтиленгликоль или их смеси, например стеарат магния, гидрогенизированное касторовое масло, минеральное масло или их смеси. В конкретном варианте осуществления смазывающее вещество состоит из стеарата магния, гидрогенизированного касторового масла, минерального масла или их смесей, например, состоит из стеарата магния или смеси стеарата магния с другим смазывающим веществом.

Композиция предпочтительно содержит от 0,01 до 5 мас.% смазывающего вещества, например стеарата магния, например, от 0,5 до 3 мас.%, от 1 до 2 мас.%, например приблизительно 3, например приблизительно 2, приблизительно 1, приблизительно 0,5 приблизительно 0,05 мас.% по общей массе композиции.

Композиция может содержать один или более дополнительных вспомогательных веществ, таких как связующее. Связующее может быть выбрано из поливинилпирролидона, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и их смеси. Если используется, то количество связующего может составлять от 1 до 8%, например от 3 до 6 мас.% по общей массе композиции. Применение связующего увеличивает прочность гранул препарата, что особенно важно для тонкой грануляции. Особенно предпочтительными являются микрокристаллическая целлюлоза и метилцеллюлоза, если

требуются высокая твердость таблетки и/или более длительное время распада.

Гидроксипропилцеллюлоза может быть предпочтительна, если требуется более быстрая распадаемость. Если используется, то в качестве дополнительного связующего может быть добавлен ксилит, например, в дополнение к микрокристаллической целлюлозе, например, в количестве до 30 мас.%, например до 20; например до 10 мас.% сахарного спирта, например маннита или ксилита или их смеси. Композиция по изобретению относится к твердой композиции, подходящей для перорального приема, или ее промежуточной форме, например, препарат может быть использован для получения твердой композиции, подходящей для перорального приема, где композиция может быть в форме мягкого геля, порошка, гранул или пеллет, или дозированной лекарственной формы, например таблетки или капсулы, например таблетка, полученная сушкой замораживанием. Композиции по настоящему изобретению адаптированы для капсулирования в капсульные оболочки для перорального приема, в частности желатиновые твердые оболочки или НРМС (гипромеллоза) капсулы. Например, это могут быть композиции, которыми заполняют твердые желатиновые капсулы, применяя технологию распределения жидкости.

Раствор, содержащий соединение по изобретению, может быть распределен в капсуле, которая предварительно заполнена сахарным спиртом, как определено выше, например, маннитом.

Альтернативно, композиции могут быть спрессованы в таблетки. Необязательно, таблетки могут быть покрыты, например, покрытиями из талька или полисахарида (например, целлюлоза) или гидроксипропилметилцеллюлозы.

Композиция по изобретению не является инъекционной или другой парентеральной композицией.

Композиции по изобретению проявляют хорошие показатели стабильности, как показано в стандартных тестах на стабильность, например, проявляют стабильность в течение срока годности до одного, двух или трех лет и даже более длинный срок. Как здесь определено, стабильные фармацевтические композиции относятся к фармацевтическим композициям, не содержащим примесей, или содержат примеси в допустимом количестве, например, при хранении при комнатной температуре, в частности, согласно правилам и требованиям регулирующих органов здравоохранения. Показатели стабильности могут быть определены, например, путем измерения продуктов распада методами ВЭЖХ после хранения в течение определенных периодов времени при определенных температурах, например при 20°, 40° или 60°C и/или в условиях высокой влажности.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены стандартными способами, например обычными методиками смешивания, гранулирования, глазирования сахаром, растворения или лиофилизации. Методики, которые могут быть использованы, известны в данной области, например, описаны в L. Lachman et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) и *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed. (Mack Publ., Co., 1970) или более поздних изданиях.

Предложенная в настоящем изобретении лекарственная форма может быть получена следующим способом, включающим:

- (a) смешивание стабилизатора, например циклодекстрина, с модулятором рецептора S1P; и, необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной смеси,
- (b) смешивание наполнителя, например сахарного спирта, например, маннита; необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной смеси;
- (c) необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной в (b) смеси и
- (d) смешивание размолотой и/или гранулированной смеси, полученной в (b) или (c), со смазывающим веществом.

На стадии (b) наполнитель, например сахарный спирт, например, маннит, может быть, необязательно, размолот и/или измельчен перед добавлением к смеси, полученной на стадии (a).

В другом варианте композиция по изобретению может быть получена способом, включающим:

- (a) смешивание стабилизатора, например циклодекстрина, с модулятором рецептора S1P; и, необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной смеси,
- (a1) смешивание связующего (например, гидроксипропилцеллюлозы) по изобретению с сахарным спиртом, например маннитом; и, необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной смеси;
- (b) смешивание смесей, полученных на стадии (a) и (a1);
- (c) необязательно, измельчение и/или гранулирование полученной в (b) смеси и
- (d) смешивание размолотой и/или гранулированной смеси, полученной в (b) или (c), со смазывающим веществом.

При использовании этого способа достигается получение препарата с хорошими показателями содержания и однородности смеси (т.е. по существу с равномерным распределением модулятора рецептора S1P в композиции), временем растворения и стабильностью.

Модулятор рецептора S1P, например гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, может быть, необязательно, микронизирован и/или предварительно просеян, например, через сита с размером меш ячейки 400-500 мкм перед стадией (a) для удаления комков. Стадия смешивания (a) может соответственно включать смешивание модулятора рецептора S1P и наполнителя, например сахарно-

го спирта, например, маннита, в любой подходящей мешалке или смесителе, например, с 100-400 оборотами.

Способ может быть выполнен путем сухого смешивания компонентов. В этом варианте осуществления стадия измельчения (а), (а1), или (с) может соответственно включать в себя пропускание смеси, полученной в (а) или (а1), через сито с предпочтительным размером меш ячейки 400-500 мкм. Стадия (а) способа может включать в себя стадию смешивания общего количества модулятора рецептора S1P сначала с циклодекстрином с образованием предварительной смеси. Затем необходимое количество сахарного спирта добавляется в эту смесь.

Стадия (а), (а1) или (с) может также включать стадию добавления раствора связующего, например метилцеллюлозы и/или ксилита, например, водного раствора, перед смешиванием. Альтернативно, связующее добавляют в сухую смесь, а воду на стадии грануляции.

Размолотая смесь, полученная в (а) или (а1), необязательно, может быть перемешана еще раз до смешивания со смазывающим веществом. Смазывающее вещество, например стеарат магния, предпочтительно предварительно просеивают, например, через сито 800-900 мкм перед смешиванием.

Альтернативно, может использоваться метод влажной грануляции. В этом варианте осуществления модулятор рецептора S1P предпочтительно солибилизируют в растворителе со стабилизатором, например циклодекстрином, и распыляют на сухую смесь выбранного наполнителя, например сахарного спирта, например, маннита. Полученная смесь наполнитель/модулятор рецептора S1P, например смесь сахарный спирт/модулятор рецептора S1P, например смесь маннит/модулятор рецептора S1P, затем может быть смешана в сухой форме с другим связующим, таким как, например, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза. Затем добавляют растворитель и смесь измельчают, например, на автоматическом грануляторе. Затем гранулят сушат и размалывают. Растворителем может быть вода.

Альтернативно, может быть использован метод нанесения покрытия распылением. В этом варианте осуществления DS в форме раствора (DS+CD) распыляют на гранулы сахара или гранулы маннита, растворитель испаряют и высушенные гранулы капсулируют в твердые желатиновые или НРМС капсулы. Растворители для получения раствора DS могут представлять собой воду (водный) или этанол (неводный). Необязательно, может быть добавлено дополнительное количество связующего на стадии (d) к смеси, полученной в (b).

Способ может включать последующую стадию получения таблеток или капсулирования смеси, полученной в (d), например, в твердую желатиновую капсулу на автоматическом оборудовании для капсулирования. Капсулы могут быть окрашены или маркированы для того, чтобы придать определенный внешний вид и сделать их хорошо распознаваемыми. Красители могут служить для усиления распознавания, а также для идентификации капсул. Фармацевтически приемлемые красители, как правило, включают каротиноиды, оксиды железа и хлорофилл. Предпочтительно капсулы по изобретению маркируются кодом.

Предложенная в настоящем изобретении лекарственная форма может быть также получена следующим способом, включающим стадии:

(i) смешивание соединения, выбранного из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, его фармацевтически приемлемой соли и его фосфатного производного, со стабилизатором, например циклодекстрином, в растворителе;

(ii) примешивание наполнителя, например сахарного спирта, к смеси, полученной на стадии (i);

(iii) добавление растворителя;

(iv) гранулирование,

(v) сушка, измельчение, смешивание и

(vi) необязательно, таблетирование или капсулирование.

Необязательно, связующее может быть смешано, например, в сухой форме со смесью, полученной на стадии (ii) и/или стадии (iii). В конкретном варианте осуществления используемый на стадии (ii) наполнитель, например сахарный спирт, например маннит, представляет собой таковой, полученный сушкой с распылением.

При осуществлении этого способа достигается получение препарата, проявляющего хорошие показатели содержания и однородности смеси (т.е. по существу, равномерное распределение лекарственного средства по всей композиции) и стабильность.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут применяться как отдельно, так и в комбинации с другими активными компонентами для лечения и профилактики состояний, например, как раскрыто в US 5604229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6004565, US 6274629 и JP-14316985, полное содержание которых включено в настоящее описание путем указания ссылки.

В частности, фармацевтические композиции могут применяться для

а) лечения и предотвращения отторжения органа или трансплантата ткани, например для лечения реципиентов трансплантов сердца, легкого, комбинации сердца-легкого, печени, почки, поджелудочной железы, кожи или роговицы, и предотвращения реакции "трансплантант против хозяина", которая иногда встречается после пересадки костного мозга; в частности, при лечении отторжения острого или хронического алло- и ксенотрансплантата, или при трансплантации инсулин-продуцирующих клеток, например

клеток панкреатических островков;

б) лечения и предотвращения аутоиммунной болезни или воспалительных заболеваний, например длительных хронических заболеваний, например, рассеянного склероза, артрита (например, ревматического артрита), воспалительного заболевания кишечника, гепатита и т.д.

Рассеянный склероз может принимать несколько форм с новыми симптомами, проявляющимися или в дискретных атаках (рецидивирующие формы), или медленно нарастающими в течение долгого времени (прогрессирующие формы). Как здесь определено, к рассеянному склерозу без ограничения относятся ремиттирующий-рецидивирующий рассеянный склероз (RRMS) или первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), например RRMS.

В соответствии с настоящим изобретением термины "лечение" или "лечить" относятся либо к профилактическим, либо превентивным мерам, а также к лечению или изменению состояния заболевания, включая лечение пациентов с риском возникновения заболевания или нарушения или с подозрением на риск возникновения заболевания или нарушения, а также пациентов, которые уже больны или были диагностированы как имеющие заболевание или нарушение.

Как здесь определено, лечение рассеянного склероза без ограничения относится к снижению частоты клинических обострений, задержке прогрессирования симптомов или нарушений, ассоциируемых с рассеянным склерозом, или задержке наступления физического нарушения здоровья, вызванного рассеянным склерозом.

Симптомы или нарушения, ассоциируемые с рассеянным склерозом, охватывают неврологические симптомы, нарушения физического и когнитивного здоровья, а также психоневрологические нарушения.

Изобретение далее будет раскрыто в следующих конкретных вариантах осуществления.

Пример 1. FTY720 растворяли в воде для получения приблизительно 20%-го раствора (раствор А). НР-β CD растворяли в воде для получения приблизительно 15%-го раствора (раствор В). Маннит добавляли в гранулятор с малым усилием сдвига и распыляли растворы А и В. Таким образом полученную гранулированную массу сушили на лотковой сушилке при 60°C. Высушенные гранулы затем размалывали на мельнице Frewitt с ситами 18 меш. Размолотые гранулы смешивали со стеаратом магния в емкости мешалки. Смазанные гранулы прессовали для получения таблеток с определенной дозой 0,04 мг и затем капсулировали для получения дозы 0,125 мг.

Таблица 1

| Компоненты | Количество (мг) на мини-таблетку 0,040 мг | Количество (мг) на капсулу 125 мг |
|--|---|-----------------------------------|
| FTY720 HCl ¹ | 0,0448 | 0,140 |
| Маннит USP | 3,755 | 11,735 |
| Гидроксипропил-β-циклодекстрин (НР-β CD) | 0,120 | 0,375 |
| Магния стеарат | 0,040 | 0,125 |

¹ 1,0 ч. FTY720 эквивалентны 1,119 ч. соли FTY720 HCl.

Пример 2. Композицию с гидрокси-β-циклодекстрином по примеру 1 использовали для получения порошковой массы для получения мини-таблеток и капсул.

Таблица 2

Результаты исследования однородности смеси по общему количеству продуктов разложения

| | %FTY720 Измеренный | Общее разложение | Массовый баланс | Диапазон/Среднее |
|--|--------------------|------------------|-----------------|------------------------|
| | 96,9 | 0,1 | 97,1 | 93,8-99,2%RS D: 2,3 |
| | 95,7 | 0,1 | 95,9 | |
| | 98,9 | 0,3 | 99,2 | |
| | 93,6 | 0,2 | 93,8 | |

В табл. 2 показаны результаты однородности для полученной смеси с RSD 2,3%, показывающие отсутствие проблем сегрегации после финального смешивания. Полученную смесь затем прессуют в мини-таблетки и капсулируют.

Масса спрессованных таблеток составляет 4 мг с доставляемой дозой 40 мкг лекарственного средства.

Стабильность в различных условиях, включая условия с нагрузкой 50°C/75% RH

| Условия стабильности/Временной интервал | %FTY720 Измеренный | | Общее разложение | | Массовый баланс | |
|---|--------------------|--------|------------------|--------|-----------------|--------|
| | с НР-β-CD | Без CD | с НР-β-CD | Без CD | с НР-β-CD | Без CD |
| 0 неделя | 100,19 | 95,02 | 0 | 0,0 | 100,2 | 95,0 |
| 50D - сухой/2 недели | 98,97 | 94,12 | 0,5 | 0,7 | 99,4 | 94,8 |
| 50D - 75% RH/2 недели | 96,04 | 90,88 | 1,5 | 1,2 | 97,6 | 92,1 |
| 50D - 75% RH/12 недель | 104,25 | 100,23 | 2,5 | 7,0 | 106,7 | 107,2 |
| 25D/60% RH/4 недели | 100,20 | 93,86 | 1,2 | 0,5 | 101,4 | 94,3 |
| 50D - сухой/4 недели | 99,04 | 93,99 | 0,6 | 1,4 | 99,6 | 95,4 |
| 50D - 75% RH/4 недели | 95,94 | 87,23 | 1,4 | 2,4 | 97,4 | 89,6 |

CD = циклодекстрин.

Данные ниже показывают, что общее количество продукта разложения составило 1,4% при 50°C/75% RH в течение 4 недель в препарате с НР-β CD.

Капсулы, полученные капсулированием с массой заполняемого 14 мг, с дозой 125 мкг каждая. В табл. 4 показаны общие данные по стабильности в различных условиях, включая условия с нагрузкой 50°C/75% RH (относительная влажность).

Таблица 4

| Условия стабильности/Время | %FTY720 измеренный | | Общее разложение | | Массовый баланс | |
|----------------------------|--------------------|--------|------------------|--------|-----------------|--------|
| | с НР-β-CD | Без CD | с НР-β-CD | Без CD | с НР-β-CD | Без CD |
| Номер партии | | | | | | |
| 0 недель | 110,4 | 108,48 | 0 | 0 | 110,0 | 108,5 |
| 50D - сухой/2 неделя | 111,07 | 110,98 | 0,0 | 0,2 | 111,1 | 111,2 |
| 50D-75% RH/2 неделя | 108,94 | 106,09 | 0,3 | 0,7 | 109,2 | 106,8 |
| 5D/12 неделя | 110,75 | 109,89 | 0,4 | 0,1 | 111,2 | 110,0 |
| 25D/60% RH/12 недель | 113,01 | 112,46 | 0,3 | <LOQ | 113,3 | 112,5 |
| 50D-сухой/12 недель | 110,47 | 106,29 | 0,4 | 1,2 | 110,9 | 107,4 |
| 50D-75%RH/12 недель | 104,25 | 100,23 | 2,5 | 7,0 | 106,7 | 107,2 |

Данные показывают, что общее количество продукта разложения в препарате с НР-β CD составило 2,5%.

Результаты стабильности как в таблетках, так и в капсулах, демонстрируют улучшенную стабильность FTY720 в фармацевтическом продукте.

Пример 3. Твердые желатиновые капсулы, содержащие FTY720, готовили следующим образом.

НР-CD и FTY720 растворяли в воде для получения приблизительно 20%-го раствора (раствор А). НРС растворяли в воде для получения приблизительно 7%-го раствора (раствор В). Маннит добавляли в сушилку с кипящим слоем и распыляли растворы А и В. Затем гранулированную массу сушили при установленной входящей температуре 65°C в сушилке с кипящим слоем. Затем высушенные гранулы размалывали на мельнице Frewitt с ситами 18 меш. Размолотые гранулы смешивали со стеаратом магния в емкости мешалки. Смазанные гранулы капсулировали с получением определенной дозы 0,03 мг.

Аналогичную методику использовали для получения других капсул, компоненты которых указаны ниже.

Композиция FTY720, капсулы на 0,03, 0,06, 0,125 и 0,25 мг

| Компонент | 0,03 мг капсула (мг) | 0,06 мг капсула (мг) | 0,125 мг капсула (мг) | 0,25 мг капсула (мг) |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| FTY720 HCl ¹ | 0,0336 | 0,0671 | 0,140 | 0,280 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 0,438 | 0,875 | 0,875 | 1,760 |
| Гидроксипропил-бета-циклодекстрин | 0,145 | 0,289 | 0,301 | 0,603 |
| Маннит | 11,759 | 23,5189 | 23,434 | 46,868 |
| Магния стеарат ² | 0,125 | 0,2500 | 0,250 | 0,500 |
| Вода, очищенная ³ | - | - | - | - |
| Масса капсульного заполняемого (теоретическая масса) | 12,50 | 25,00 | 25,00 | 50,00 |
| Пустая оболочка капсулы | | | | |
| Масса оболочки капсулы | 48,00 | 48,00 | 48,00 | 48,00 |
| Общая масса | 60,50 | 73,00 | 73,00 | 98,00 |

¹ Соотношение молекулярной массы FTY720 HCl и основания FTY720 составляет приблизительно от 1,12 до 1,0.

² Из растительного сырья.

³ Используется для целей гранулирования и удаляется в процессе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

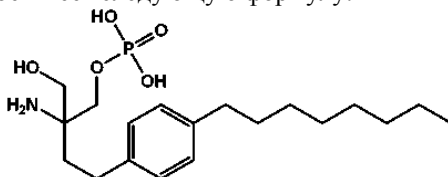
1. Твердая дозированная лекарственная форма для перорального введения, обладающая активностью модулятора рецептора S1P, содержащая:

а) первое соединение, выбранное из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, его фармацевтически приемлемой соли и его фосфатного производного,

б) наполнитель и

с) стабилизатор, препятствующий образованию продуктов разложения, содержащий циклодекстрин или его производное,

где фосфатное производное имеет следующую формулу:



где циклодекстрин или его производное представляет собой природный циклодекстрин, разветвленный циклодекстрин, алкил-циклодекстрин или гидроксиалкил-циклодекстрин; и где указанная композиция содержит 0,5 мг первого соединения.

2. Лекарственная форма по п.1, где наполнитель содержит сахарный спирт.

3. Лекарственная форма по п.2, где наполнитель содержит маннит в качестве сахарного спирта.

4. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая связующее.

5. Лекарственная форма по п.4, где связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

6. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

7. Лекарственная форма по п.6, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

8. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где циклодекстрин или его производное представляет собой α -циклодекстрин; β -циклодекстрин; γ -циклодекстрин; гидроксипропил-циклодекстрин, сульфбутиловый эфир β -циклодекстрина; додекакис-2,6-О-метил- α -циклодекстрин; тетрадекакис-2,6-О-метил- β -циклодекстрин; гексадекакис-2,6-О-метил- γ -циклодекстрин; тетрадекакис-2,6-О-этил- β -циклодекстрин; α -циклодекстрин, частично этерифицированный 2-гидроксипропилом; β -

циклодекстрин, частично этерифицированный 2-гидроксипропилом; разветвленный α -циклодекстрин и разветвленный β -циклодекстрин, где глюкоза или мальтоза связаны посредством α -1,6-глюкозидной связи.

9. Лекарственная форма по любому из пп.1-7, где стабилизатор содержит гидроксипропил- β -циклодекстрин.

10. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где стабилизатор присутствует в количестве, превышающем количество 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли в 0,4-3 раза в мольном соотношении.

11. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где первое соединение представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для лечения аутоиммунного заболевания.

13. Лекарственная форма по п.12, где аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

14. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, представляющая собой таблетку или капсулу.

