

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041231

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.28

(21) Номер заявки
201990540

(22) Дата подачи заявки
2017.10.10

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/7024 (2006.01)

(54) СОСТАВ ЦИСТЕАМИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ЦИСТЕАМИНА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ

(31) 16193180.3

(32) 2016.10.11

(33) EP

(43) 2019.08.30

(86) PCT/EP2017/075801

(87) WO 2018/069313 2018.04.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИА
ЧИМИКА Е ФАРМАСЕУТИКА СПА
(IT)

(56) WO-A1-2014204881
WO-A1-0245693

ANNA GIULIA BALDUCCI ET AL.:
"Layered lipid microcapsules for mesalazine
delayed-release in children", INTERNATIONAL
JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 421, no. 2, 27
September 2011 (2011-09-27), pages 293-300,
XP028115851, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/
J.IJ PHARM.2011.09.043 [retrieved on 2011-10-04]
abstract page 297, right-hand column, paragraph 2 -
page 299, right-hand column, paragraph 4

(72) Изобретатель:
Коломбо Паоло, Росси Алессандра,
Адорни Грета, Барчелли Марко (IT)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описан состав цистеамина для перорального введения, состоящий из сухих чередующихся слоев
микрочастиц липидной матрицы, пригодный для лечения цистиноза и нейродегенеративных
расстройств.

041231

B1

041231

B1

Данное изобретение относится к составам цистеамина для перорального введения, пригодным для лечения цистиноза и нейродегенеративных расстройств и, в частности, к составам из микрочастиц, содержащим цистеамин или производные цистеамина, пригодным для лечения цистиноза и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Хантингтона, Альцгеймера и Паркинсона.

Цистиноз представляет собой орфанное, аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к внутрилизосомному накоплению продукта цистина, димера аминокислоты цистеина, в различных тканях, включая селезенку, печень, лимфатические узлы, почки, костный мозг и глаза. Нефропатический цистиноз связан с почечной недостаточностью, обуславливающей необходимость трансплантации почки. До настоящего времени единственным специальным средством лечения нефропатического цистиноза является препарат меркаптамина, цистеамин. Было показано, что применение цистеамина, снижающего концентрацию цистина в лейкоцитах, эффективно для облегчения симптомов, особенно если терапия начата на ранней стадии заболевания.

Цистеамин и его соли имеют неприятный вкус и могут вызывать запах изо рта и от тела. Кроме того, цистеамин является язвочерогенным (вызывает язву). Было показано, что при пероральном введении детям, страдающим от цистиноза, цистеамин вызывает усиление выработки желудочной кислоты и повышение уровня гастрина в сыворотке. Как следствие, субъекты, принимающие цистеамин, страдают от желудочно-кишечных симптомов и зачастую не могут продолжать регулярное применение цистеамина.

Для достижения пролонгированного снижения уровня цистина в лейкоцитах, пациенты должны принимать цистеамин для перорального введения каждые 6 ч, что неизбежно означает необходимость просыпаться. Поддерживающая доза составляет 2 г в сутки в виде четырех дробных доз. Описано, что однократная доза цистеамина, введенного внутривенно, снижает уровень цистина в лейкоцитах в течение более 24 ч. Однако регулярное внутривенное введение цистеамина практически не осуществимо. Таким образом, существует потребность в составах и способах доставки, которые обеспечивают увеличение содержания в плазме и, следовательно, внутриклеточной концентрации, а также уменьшение количества суточных доз. Задачей новой цистеаминовой терапии является улучшение качества жизни пациентов. Комплаентность остается проблемой, во-первых, вследствие неприятного вкуса и запаха продукта, и, во-вторых, вследствие необходимости частого введения доз. Необходим более приятный на вкус, усваиваемый состав цистеамина с контролируемым высвобождением для улучшения приверженности пациентов терапии, с учетом того, что лечение продолжается в течение всей жизни пациента.

Вследствие тяжелой схемы лечения и сопутствующих симптомов, несоблюдение пациентом схемы лечения цистеамином остается главной проблемой, особенно среди подростков и молодых людей. Снижение частоты введения необходимой дозы цистеамина посредством обеспечения препарата с пролонгированным контролируемым высвобождением и решение проблем, связанных со вкусом и неприятным запахом, позволит улучшить приверженность пациентов к терапии.

Для решения указанной проблемы введения используют несколько технологий, но все они обеспечивают лекарственные формы с отсроченным высвобождением лекарственного соединения.

В международной заявке на патент WO 2007/089670 описана таблетка с "энтеросолюбильным покрытием", покрытая мембраной, которая остается невредимой в желудке, но растворяется и высвобождает лекарственное соединение в тонком кишечнике. "Энтеросолюбильное покрытие" представляет собой полимерный материал, который изолирует сердцевину лекарственного препарата. Обычно материал энтеросолюбильного покрытия растворяется до того, как терапевтически активный агент высвобождается из лекарственной формы, тем самым задерживая растворение сердцевины. Пригодный pH-чувствительный полимер растворяется в кишечном соке при pH более 4,5, как в тонком кишечнике, и, таким образом, обеспечивает возможность высвобождения лекарственного соединения в тонком кишечнике, но не в желудке. Такой состав считают пригодным для долгосрочного лечения цистеамином для уменьшения расстройства желудка и обеспечения эффективного лечения цистиноза.

Точное количество цистеамина, необходимое для эффективного лечения, варьируется от субъекта к субъекту, в зависимости от возраста, массы, общего состояния и тяжести патологического состояния, подлежащего лечению. Соответствующее "эффективное" индивидуальное количество можно подобрать, если предложенный состав имеет определенную степень гибкости. Этого нельзя достигнуть в случае таблеток, устойчивых к желудочной среде, содержащих фиксированную дозу, которые нельзя разделить на две части, не нарушив защитный слой препарата, обеспечивающий стойкость к желудочной среде.

Авторам данного изобретения известно, что для биодоступности цистеамина не нужно задерживать высвобождение до того момента, когда лекарственная форма достигнет кишечника, поскольку данное лекарственное соединение абсорбируется, главным образом, в желудке и в первой части кишечника. Известная лекарственная форма с отсроченным высвобождением разработана для предотвращения содержания в желудке большого количества свободного цистеамина, обуславливающего неприятный вкус и запах. Авторами данного изобретения обнаружено, что цистеамин и его производные можно составлять в лекарственную форму порошка из микрочастиц, имеющую улучшенный вкус и запах, а также хорошие вкусовые качества при диспергировании в воде с целью введения. Авторами данного изобретения обнаружено, что обычное внедрение лекарственного соединения в липидную матрицу может снижать скорость растворения и маскировать вкус и запах. Регулирование доступности лекарства будет улучшать

приверженность пациентов терапии, не ухудшая его эффективность. Кроме того, доставка цистеамина с низкой скоростью уменьшает риск язвы желудка. Указанное лекарственное соединение является очень гидрофильным, и регулирование скорости высвобождения с помощью обычных агентов, используемых в препаратах с пролонгированным высвобождением, таких как гидрофильные полимеры, является проблематичным. Кроме того, медленное высвобождение цистеамина из липидных матриц происходит на всем протяжении ЖК тракта и не ограничено тонким кишечником. Это способствует абсорбции, снижает частоту введения и маскирует тошнотворный запах лекарственного соединения. В то же время слизистая оболочка желудка не нагружена большим количеством растворенного лекарства, определяющего запах изо рта и расстройство желудка.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображены профили растворения исходного вещества битартрата цистеамина и липидных микрочастиц, 25%, из примера 1.

На фиг. 2 - профили высвобождения состава №1 (среднее значение $\pm$ стандартное значение, $n=3$).

На фиг. 3 - профили высвобождения состава №3 (среднее значение $\pm$ стандартное значение, $n=3$).

На фиг. 4 - профили высвобождения состава №4 (среднее значение $\pm$ стандартное значение, $n=3$).

На фиг. 5 - профили высвобождения состава №7 (среднее значение $\pm$ стандартное значение, $n=3$).

На фиг. 6 - СЭМ-фотография состава №8.

Описание изобретения

Объект данного изобретения представляет собой состав для перорального введения, содержащий порошок из микрочастиц, состоящий из микрочастиц цистеамина или его производного в липидной матрице, необязательно с чередующимися слоями порошка, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Цистеамин можно использовать как таковой или в виде его производного, такого как соль, биологический предшественник или метаболит.

Предпочтительно используют соль цистеамина, такую как гидрохлорид или битартрат цистеамина.

Более предпочтительно используют битартрат цистеамина.

Липидная матрица является наиболее характерным признаком состава по данному изобретению, который отличает его от известных составов, представляющих собой системы высвобождения на основе резервуаров или мембран, не подлежащие разглашению. Липидная матрица по данному изобретению, помимо цистеамина или его производного, содержит адъювант. Адъювант обеспечивает возможность получения твердых макрочастиц цистеамина или его производного.

Примеры веществ, пригодных в качестве адъювантов по данному изобретению, представляют собой жирные кислоты и их соли, сложные эфиры и соответствующие спирты, такие как стеарат алюминия, стеарилфумарат натрия, стеариновая, лауриновая, пальмитиновая, линолевая или миристиновая кислоты, цетостеариловый спирт, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, полиоксиэтиленстеараты, пальмитат сахарозы; и другие липидные вспомогательные вещества, такие как карнаубский воск, глицерилтристеарат (стеарин), глицерилдибегенат Европейской фармакопеи (EP) (Compritrol 888 ATO), бегеноилполиоксил-8-глицериды Национального формуляра (NF) (Compritrol HD 5 ATO), дистеарат глицерина I типа, EP (Precirol ATO 5).

Особенно предпочтительны бегеноилполиоксил-8-глицериды NF (Compritrol HD 5 ATO).

Указанные вещества можно использовать по отдельности или в смеси.

Микрочастицы имеют средний размер частиц менее 800 мкм, предпочтительно менее 500 мкм.

В контексте данного изобретения термин "средний размер частиц" относится к объемно-массовому распределению размера частиц, полученному просеиванием порошкообразной массы.

Микрочастицы в липидной матрице по данному изобретению могут чередоваться со слоями порошков из микрочастиц, высушенных распылительной сушкой, для увеличения их смачиваемости при диспергировании в воде или других жидкостях для их введения и/или для изменения их вкуса.

Указанные микрочастицы, высушенные распылительной сушкой, предпочтительно состоят из смеси фосфолипида, такого как лецитин, с одним или более из следующих веществ:

гель сукральфата;

сахара, такие как глюкоза, лактоза, сахароза, трегалоза, мальтоза, манноза или фруктоза;

многоатомные спирты, такие как маннит, ксилит, сорбит, лактит;

аминосахара, такие как глюкозамин;

полисахариды, такие как крахмал, декстран, декстрин, циклодекстрины и производные, мальтодекстрины.

Еще более предпочтительно липидные микрочастицы по данному изобретению чередуют со слоями микрочастиц, высушенных распылительной сушкой, состоящих из смеси лецитина с маннитом или гелем сукральфата.

Особенно предпочтительный вариант реализации данного изобретения представляет собой состав для перорального введения, содержащий порошок из микрочастиц, состоящий из микрочастиц цистеамина или его производного в липидной матрице, с чередующимися слоями микрочастиц геля сукральфата в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Порошок из липидных микрочастиц по данному изобретению обеспечивает способы доставки и композиции, которые позволяют преодолеть известные проблемы, связанные с доставкой цистеамина, сохраняя при этом более редкое введение доз (2 раза в сутки по сравнению с 4 разами в сутки), по сравнению с композициями с энтеросолюбильным покрытием, что улучшает вкусовое восприятие пациента и уменьшает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (например, боль, жжение, выработку кислоты, рвоту) и другие побочные эффекты, связанные с отталкивающим запахом лекарства. Кроме того, препараты из микрочастиц имеют заметную гибкость в отношении составления составов, поскольку размер дозы определяется в момент введения в соответствии с предписанием врача.

Кроме того, поскольку малый размер (микрочастиц) способствует их прохождению через пилорический клапан в кишечник, препарат имеет сокращенное время пребывания в желудке.

Как описано в данном документе, стабильную фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением для введения цистеамина или его производных получали посредством внедрения лекарственного соединения в липофильную матрицу, способную увеличивать продолжительность высвобождения лекарственного соединения независимо от положения ЖК тракта, в котором находится препарат.

Порошок из липидных микрочастиц по данному изобретению можно получать с помощью любой пригодной фармацевтической технологии, известной в области получения составов из микрочастиц.

Предпочтительно структуру микрочастиц получают технологией распылительной кристаллизации, исходя из дисперсии лекарственного соединения в расплавленной массе, состоящей из липофильных адьювантов, расплавленных при температуре, которая ниже температуры плавления лекарственного соединения.

Наиболее пригодным липидным веществом для получения матричных микрочастиц цистеамина и его производных является триглицерид с гидрофильно-липофильным балансом менее 6 и более 2 для преодоления проблемы, обусловленной гидрофильностью цистеамина при диспергировании в расплавленном липидном вспомогательном веществе. Такая технология приводит к получению порошка, в котором составляющие микрочастицы имеют липофильную природу. Каждая микрочастица содержит микроматрицу, из которой лекарство высвобождается вследствие диффузии через поры частицы, в отличие от резервуара для высвобождения лекарства. Доза микрочастиц цистеамина, диспергированных в воде или другой пригодной жидкости, обеспечивает возможность получения однородной суспензии для проглатывания. Дозу состава легко подобрать для конкретного субъекта, подлежащего лечению, что обеспечивает возможность подбора дозы в соответствии с его потребностями. Что касается скорости высвобождения из липидных микрочастиц, то заданное увеличение продолжительности высвобождения составляет не более одного часа, с учетом того, что задача заключалась в обеспечении возможности начала частичного высвобождения лекарственного соединения из препарата в желудке с полным высвобождением в кишечнике. Благодаря такому решению можно диспергировать препарат с маскированным вкусом в жидкости, которую пациент проглатывает за несколько минут, избегая доставки существенного количества лекарственного соединения в желудок. В качестве примера на фиг. 1 представлено сравнение между высвобождением цистеамина из исходного вещества и из липидных микрочастиц.

Таким образом, в типичном, но не исключительном производственном процессе липидные микрочастицы цистеамина или его производных получали распылительной кристаллизацией. Примеры производных цистеамина включают гидрохлорид, битартрат и фосфацистеамин. В целом, липидные микрочастицы получали с использованием композиции, в которой содержание цистеамина составляло от 10 до 40% мас./мас., и содержание вспомогательных веществ, используемых по отдельности или в смеси, составляло от 60 до 90%. Микрочастицы получали нагреванием липидной массы до полного расплавления. Затем в расплавленную массу при перемешивании добавляли производное цистеамина и диспергировали в течение нескольких минут. При этой температуре также может плавиться активное действующее вещество. Однако посредством тщательного подбора температуры можно получить дисперсию твердых частиц цистеамина в расплавленной смеси вспомогательных веществ. Расплавленную липидную смесь разбрызгивали через сопло с температурой на несколько градусов ниже, чем температура плавления, и при давлении 2 бар. Поскольку липидный состав цистеамина является очень гидрофобным, его диспергирование в воде для составления дозы может быть затруднено, поскольку микрочастицы плавают на поверхности дисперсионной жидкости. Авторы данного изобретения преодолели указанный потенциальный недостаток, чередуя слои липидных микрочастиц с порошком из микрочастиц, высушенных распылительной сушкой.

В особенно предпочтительном варианте реализации данного изобретения используют новую технологию модификации поверхностных свойств липидных микрочастиц, состоящую в смешивании липидных микрочастиц с порошком из микрочастиц геля сукральфата/лецитина, полученных распылительной сушкой, посредством переворачивания. Таким образом, порошок, полученный из микрочастиц геля сукральфата/лецитина, высушенных распылительной сушкой, образует гидрофильный слой на поверхности липидных микрочастиц посредством простого перемешивания. Слоистые липидные микрочастицы сразу погружают в дисперсионную жидкость. Гель сукральфата представляет собой лекарство, назначаемое для лечения язв ЖКТ. В соответствии с данным изобретением, его распределяют на поверхности липид-

ных микрочастиц посредством переворачивания и используют в субтерапевтических дозах, по сравнению с его дозой для лечения язвы. Несмотря на это, было показано, что низкие дозы сукральфата могут защищать слизистую оболочку желудка. Таким образом, при смешивании липидных частиц с порошком геля сукральфата, высушенным распылительной сушкой, микрочастицы сукральфата налипают на поверхность липидных микрочастиц, придавая их поверхности свойства смачиваемости. В то же время сукральфат оказывает защитное действие против поражения желудка цистеамином. В частности, авторами данного изобретения неожиданно обнаружено, что микрочастицы сукральфата самопроизвольно налипают на поверхность липидных микрочастиц цистеамина при простом переворачивании смеси указанных двух порошков. Насколько известно авторам изобретения, в литературе нет описания того, что частицы сукральфата, высушенные распылительной сушкой, которые нерастворимы в воде, покрывая поверхность липидных микрочастиц, модифицируют их поверхностную энергию, обеспечивая возможность смачивания.

Таким образом, в данном изобретении предложены составы цистеамина и его производных с медленным высвобождением, полученные в форме липидной матричной системы доставки лекарственного соединения, в которой адгезивный слой гидрофильных веществ, таких как микрочастицы геля сукральфата, обеспечивает возможность смачивания липидных микрочастиц, маскирования вкуса и контролирования высвобождения, которое является быстрым и медленным в ЖК тракте.

Внедрение в липидную матрицу поддерживает высвобождение цистеамина при всех условиях ЖК тракта. Благодаря матричной структуре, вкус лекарственного соединения замаскирован, и высвобождение в ЖКТ происходит контролируемым образом, что улучшает усвоение цистеамина при уменьшении побочных эффектов со стороны желудка, также благодаря слою геля сукральфата. Это приводит к снижению частоты введения, связанной в настоящее время с цистеаминовой терапией.

Цистеамин содержится в предложенной композиции микрочастиц в терапевтически эффективном количестве, что может обеспечивать возможность подбора дозы в соответствии с требованиями пациента; обычно указанная композиция представляет собой лекарственную форму из множества единиц для дозирования в саше, или содержится в контейнере большого объема, откуда дозы отмеряют ложкой. После назначения врачом количество введенного цистеамина можно изменять в соответствии с возрастом, массой и тяжестью состояния субъекта. Поддерживающие терапевтические дозы 1-2 г в сутки вводят два раза в сутки (bid) или три раза в сутки (tid). Существующие в настоящее время детские дозы без пролонгированного высвобождения составляют около 1,30 г/м² площади поверхности тела, и их вводят 4-5 раз в сутки.

Примеры

Получали различные типы липидных микрочастиц битартрата цистеамина, используя технологию распылительной кристаллизации.

Пример 1.

Выбирали липидное вспомогательное вещество с низким диапазоном температуры плавления (62-65°C) и ГЛБ 5,0. В частности, использовали Compritol HD5 ATO, состоящий из глицерилбегената и полиэтиленгликольбегената. Микрочастицы получали нагреванием липидной массы при температуре около 70°C до полного расплавления. Затем получали четыре композиции микрочастиц, содержащие битартрат цистеамина. При перемешивании добавляли лекарственное соединение к расплавленной липидной массе в концентрации 15, 20, 25 или 30%, соответственно, оставляли при 65-68°C на 5 мин, что не приводило к плавлению лекарственного соединения (температура плавления 78-79°C). Дисперсию распыляли через сопло устройства для распылительной кристаллизации при температуре 70°C и давлении 2,5 бар. Не наблюдали разделение фаз. Размер полученных микрочастиц составлял от 300 до 700 мкм.

Проводили *in vitro* испытания растворимости в установке USP II при pH 1,2 в течение 1 ч. Профили растворения исходного вещества битартрата цистеамина и липидных микрочастиц представлены на фиг. 1. Исходный битартрат цистеамина полностью растворялся за 10 мин. Липидные микрочастицы с концентрацией 25% демонстрировали медленное высвобождение битартрата цистеамина в кислой среде в количестве около 90% за 1 ч. Вследствие гидрофобных свойств микрочастиц, они не погружаются в среду для растворения, а остаются на поверхности среды.

Пример 2.

Микрочастицы получали нагреванием липидной массы, состоящей из карнаубского воска и стеариновой кислоты, 1:1, при 95°C до полного расплавления. Затем к расплавленной липидной массе при перемешивании добавляли битартрат цистеамина в количестве от 30 до 40% и оставляли при 95°C на 5 мин. Наблюдали полное диспергирование активного действующего вещества в липидной расплавленной массе. Суспензию распыляли через сопло при температуре 90°C и давлении от 1,0 до 2,0 бар в среду комнатной температуры с получением твердых микрочастиц указанного состава. Средний размер микрочастиц составлял от 300 до 500 мкм.

Пример 3.

Выбирали липидное вспомогательное вещество с низкой температурой плавления и ГЛБ 2,0. В частности, использовали Precirol ATO 5, состоящий из дистеарата глицерина I типа, Европейской фармакопеи. Микрочастицы получали нагреванием липидной массы при температуре около 50°C до полного рас-

плавления. Затем получали композицию микрочастиц, содержащую битартрат цистеина. К липидной расплавленной массе при перемешивании добавляли лекарственное соединение в концентрации 25%, соответственно, оставляли при 57°C на 5 мин. Дисперсию распыляли через сопло устройства для распылительной кристаллизации при температуре 52°C и давлении 2,5 бар. Не наблюдали разделение фаз. Размер полученных микрочастиц составлял от 300 до 500 мкм.

Пример 4.

Выбирали вспомогательные вещества с высокой температурой плавления, карнаубский воск и стеарин. Микрочастицы получали нагреванием липидной массы при температуре около 90°C до полного расплавления. Затем получали композиции микрочастиц, содержащие битартрат цистеина. К липидной расплавленной массе при перемешивании добавляли лекарственное соединение в концентрации 20, 25, 30 или 40% мас./мас., соответственно, оставляли при 85°C на 5 мин. Дисперсию распыляли через сопло устройства для распылительной кристаллизации при температуре от 80 до 86°C и давлении 2,5 бар. Не наблюдали разделение фаз. Средний размер полученных микрочастиц составлял от 50 до 300 мкм.

Пример 5.

Липидные микрочастицы битартрата цистеина по данному изобретению, полученные распылительной кристаллизацией, представлены в следующей табл. I.

Таблица I. Липидные микрочастицы битартрата цистеина (CB), полученные распылительной кристаллизацией

Липидные микрочастицы	Состав	Соотношение	Температура сопла	Давление распыления (бар)	Выход (%)
№1	CB/ карнаубский воск	25:75	91	2	6
№2	CB/ карнаубский воск/стеарин	30:35:35	2	2	60
№3	CB/ карнаубский воск/стеарин	40:30:30	2	2	46
№4	CB/Precirol ATO 5	5:75	50	2.5	2
№5	CB/Precirol ATO 5	5:75	70	2.5	77
№6	CB/Precirol ATO 5	30:70	70	2.5	6
№7	CB/Compritol HD 5 ATO	5:75	70	2.5	56
№8	CB/Compritol HD 5 ATO	30:70	72	2.5	49

Содержание лекарственного соединения в липидных микрочастицах определяли следующим способом. Точную навеску липидных микрочастиц, содержащих теоретически 25 мг лекарственного соединения, диспергировали в 100 мерной колбе, содержащей 80 мл фосфатного буфера с pH 7,4 и 0,1% ЭДТК. Дисперсии нагревали при перемешивании магнитной мешалкой до 100°C и поддерживали при указанной температуре в течение 15 мин для полного расплавления липидного носителя. Каждую колбу оставляли остывать до комнатной температуры при перемешивании на магнитной мешалке, а затем доводили объем до метки фосфатным буфером с pH 7,4, содержащим 0,1% ЭДТК. Дисперсии фильтровали через целлюлозную мембрану 0,45 мкм и анализировали ВЭЖХ анализом. Результаты представлены в следующей табл. II.

Таблица II. Содержание (%) битартрата цистеамина в липидных микрочастицах
(среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, n=3)

Состав	Содержание лекарственного соединения (%)
№1	23,2 $\pm$ 0,3
№2	35,1 $\pm$ 3,3
№3	37,8 $\pm$ 0,4
№4	22,9 $\pm$ 2,2
№5	26,6 $\pm$ 1,3
№6	31,7 $\pm$ 2,9
№7	23,2 $\pm$ 1,5
№8	27,1 $\pm$ 0,9

Пример 6.

Морфологическую характеристику липидных микрочастиц, полученных способом, описанным в предыдущих примерах, проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Липидные микрочастицы, соответствующие составу №1, были почти сферическими, с неоднородной поверхностью. Также и в случае липидных микрочастиц, соответствующих составу №5, форма была сферической, а неоднородности поверхности более выраженными. Липидные микрочастицы, соответствующие составу №7, были круглой формы с более гладкой поверхностью.

Пример 7.

Запах составов, полученных в соответствии со способом, описанным в предшествующих примерах, по отдельности анализировали три человека для оценки эффекта маскирования запаха. Для каждого состава оценку проводили по шкале от 0 до 5, и результаты представлены в следующей таблице.

Таблица III. Запах составов (n=3)

Состав	Ощущение запаха		
№1	0	0	0
№2	3	3	2
№3	1	2	2
№4	4	4	4
№5	0	1	1
№6	1	1	1
№7	0	0	0
№8	2	4	4

0 - без запаха;

1 - менее интенсивный;

2 - средний;

3 - сильный;

4 - очень сильный.

Пример 8.

Проводили *in vitro* испытания высвобождения. Использовали прибор USP II с лопастью, вращающейся со скоростью 100 об./мин., в 500 мл искусственного желудочного сока без ферментов с pH 1,2 при температуре 37°C. Искусственную желудочную среду выбирали для оценки высвобождения лекарственного соединения в желудке.

Профили растворения представлены на фиг. 2-5.

Составы №3 и №4 демонстрировали более быстрое высвобождение битартрата цистеамина, чем составы №1 и №8.

Пример 9.

Порошок для чередующегося слоя геля сукральфата/лецитина получали следующим образом.

Порошки из микрочастиц получали распылительной сухой дисперсии геля сукральфата с лецитином в соответствии с следующей процедурой: 10 г сукральфата (влажного геля сукральфата) диспергировали в 240 мл воды и гомогенизировали; 0,5-1,5 г лецитина растворяли в 10 мл этанола при 40°C и смешивали с дисперсией геля сукральфата. Гель сукральфата и лецитина использовали в соотношениях

от 95:5 до 85:15 (мас./мас.), поддерживая концентрацию твердых веществ в дисперсии для распыления на уровне 4% (мас./об.). Все дисперсии сушили распылительной сушкой в распылительной минисушилке Buchi B-191 при следующих условиях: температура на входе 120°C, температура на выходе 50°C, скорость подачи 6,0 мл/мин, диаметр сопла 0,7 мм, поток осушающего воздуха 600 л/ч. Медианный объемный диаметр полученных порошков составлял около 3,6 мкм при низкой насыпной плотности около 0,45 ± 0,02 г/см³, что типично для мелкодисперсных порошков, неплотной упаковке при отсутствии потока. Высушенные распылением порошки геля сукральфата/лецитина демонстрировали обычные круглые частицы, полученные распылительной сушкой (фиг. 6).

Таким же образом получали высушенные распылением микрочастицы маннита/лецитина и смешивали их в порошкообразной форме с липидными микрочастицами (1:9% мас./мас.) для чередования слоев или нанесения сухого покрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для перорального введения, содержащий порошок из микрочастиц для лечения цистиноза и нейродегенеративных расстройств, содержащий микрочастицы цистеамин или его соли в липидной матрице, при этом липидная матрица содержит адьювант, выбранный из жирных кислот и их солей, сложных эфиров и соответствующих спиртов, и других липидных вспомогательных веществ, представляющих собой стеарат алюминия, стеарилфумарат натрия, стеариновую, лауриновую, пальмитиновую, линолевую или миристиновую кислоту, цетостеариловый спирт, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, полиоксиэтиленстеараты, пальмитат сахарозы, карнаубский воск, глицерилтристеарат, глицерилдигеогенат EP, бегеноилполиоксил-8-глицериды NF, дистеарат глицерина I типа, EP и их смеси, причем эффективное количество активного ингредиента составляет от 10 до 40%, а количество адьюванта составляет от 60 до 90%, и указанные микрочастицы чередуются со слоями микрочастиц геля сукральфата/лецитина в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

2. Состав для перорального введения по п.1, отличающийся тем, что соль цистеамин выбрана из гидрохлорида, битартрата или фосфоцистеамин.

3. Состав для перорального введения по п.2, отличающийся тем, что соль цистеамин представляет собой битартрат цистеамин.

4. Состав для перорального введения по п.1, отличающийся тем, что адьювант представляет собой бегеноилполиоксил-8-глицериды NF.

5. Состав для перорального введения по п.1, отличающийся тем, что порошок из микрочастиц имеет средний размер менее 800 мкм.

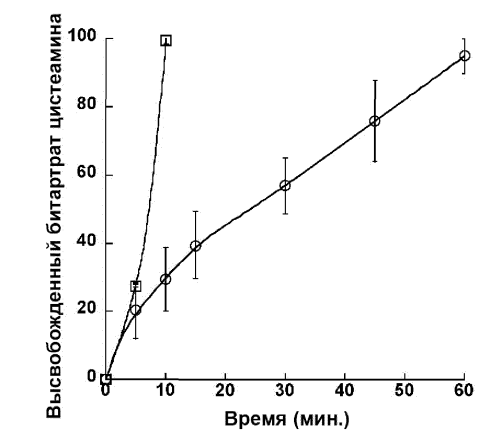
6. Состав для перорального введения по п.1, отличающийся тем, что порошок из микрочастиц имеет средний размер менее 500 мкм.

7. Состав для перорального введения по п.1, отличающийся тем, что микрочастицы, высушенные распылительной сушкой, состоят из смеси фосфолипида с одним или более веществами, выбранными из сахаров, многоатомных спиртов, аминокислот, полисахаридов и их смесей.

8. Состав для перорального введения по п.7, отличающийся тем, что одно или более веществ выбраны из глюкозы, лактозы, сахарозы, трегалозы, мальтозы, маннозы, фруктозы, маннита, ксилита, сорбита, лактита, глюкозамина, крахмала, декстрана, декстрина, циклодекстринов, мальтодекстринов и их смесей.

9. Состав для перорального введения по п.8, отличающийся тем, что одно или более веществ представляет собой маннит.

10. Применение состава для перорального введения как определено в п.1 для лечения цистиноза и нейродегенеративных расстройств, выбранных из болезни Хантингтона, Альцгеймера и Паркинсона, путем введения эффективного количества активного ингредиента субъекту, нуждающемуся в таком лечении, два раза в сутки или три раза в сутки.

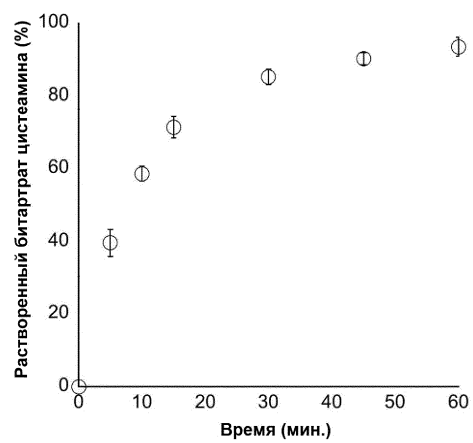


□ исходное вещество

○ липидная макрочастица, 25%

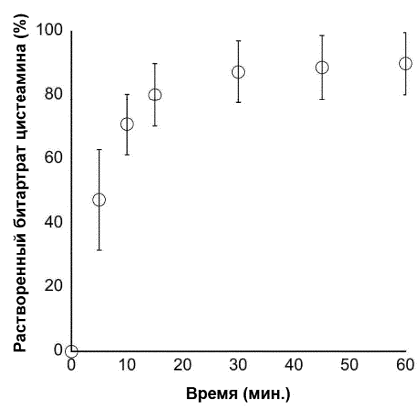
Фиг. 1

Лекарственная форма №1
битартрат цистеина/карнаубский воск 25:75

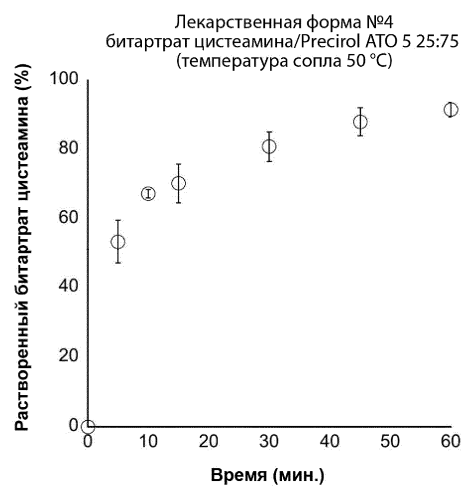


Фиг. 2

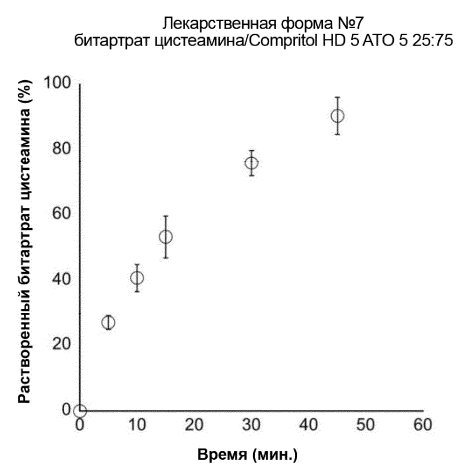
Лекарственная форма №3
битартрат цистеина/карнаубский воск/стеарин 40:30:30



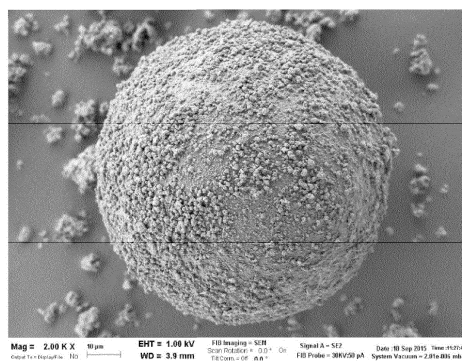
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

