



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123838** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61K 31/7024 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 25/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 02506	(72) Винахідник(и): Коломбо Паоло (ІТ), Россі Алессандра (ІТ), Адорні Грета (ІТ), Барчіеллі Марко (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 10.10.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 10.06.2021	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16193180.3	(73) Володілець (володільці): РЕКОРДАТІ ІНДУСТРІА ХІМІКА І ФАРМАСЬЮТІКА СПА, Via M. Civitali 1, 20148 Milano MI, Italy (ІТ)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.10.2016	(74) Представник: Портна Людмила Семенівна, реєстр. №150
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 02/45693 A1, 13.06.2002 WO 2014/204881 A1, 24.12.2014 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, doi:10.1016/J.IJPHARM.2011.09.043, ISSN 0378-5173, (20110927), pages 293 - 300, (20111004), XP028115851 Borella LE, Seethaler K, Lippmann W. Sucralfate: anti-peptic, anti-ulcer activities and antagonism of gastric emptying. Arzneimittelforschung. 1979;29(5):793-798
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2019, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 09.06.2021, Бюл.№ 23	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2017/075801, 10.10.2017	

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ЦИСТЕАМІНУ ТА ПОХІДНИХ ЦИСТЕАМІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується порошку з мікрочастинок, що містить мікрочастинки цистеаміну або його солей в ліпідній матриці, причому ліпідна матриця, містить ад'ювант, який забезпечує отримання твердих мікрочастинок цистеаміну або його солей, придатних до пролонгованого вивільнення активного інгредієнта, при тому, що вказаний ад'ювант вибраний з стеарату алюмінію, стеарилфумарату натрію, стеаринової, лауринової, пальмітинової, лінолевої або міристинової кислоти, цетостеарилового спирту, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмітостеарату, поліоксіетиленстеаратів, пальмітату цукрози, карнаубського воску, гліцерилтристеарату, гліцерилдигенату EP, бегеноїлполіоксил-8-гліцеридів NF, дистеарату гліцерину I типу EP та їх сумішей, причому кількість активного інгредієнта складає від 10 до 40 %, а кількість ад'юванту складає від 60 до 90 %, та вказані мікрочастинки перемежуються з

UA 123838 C2

шарами мікрочастинок гелю сукральфату/лецитину в суміші з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

Даний винахід відноситься до пероральних лікарських форм цистеаміну, придатних для лікування цистинозу і нейродегенеративних розладів і, зокрема, до лікарських форм з мікрочастинок, що містять цистеамін або похідні цистеаміну, придатних для лікування цистинозу і нейродегенеративних захворювань, таких як хвороби Хантінгтона, Альцгеймера і Паркінсона.

Цистиноз являє собою орфанне, аутосомно-рецесивне захворювання, що призводить до внутрішньолізосомного накопичення продукту цистину, димера амінокислоти цистеїну, в різних тканинах, включаючи селезінку, печінку, лімфатичні вузли, нирки, кістковий мозок і очі. Нефропатичний цистиноз пов'язаний з нирковою недостатністю, що обумовлює необхідність трансплантації нирки. До теперішнього часу єдиним спеціальним засобом лікування нефропатичного цистинозу є препарат меркаптаміну, цистеамін. Було показано, що застосування цистеаміну, що знижує концентрацію цистину в лейкоцитах, є ефективним для полегшення симптомів, особливо якщо терапія почата на ранній стадії захворювання.

Цистеамін і його солі мають неприємний смак і можуть викликати запах з рота і від тіла. Крім того, цистеамін є ульцерогенним (викликає виразку). Було показано, що при пероральному введенні дітям, які страждають від цистинозу, цистеамін викликає посилення вироблення шлункової кислоти і підвищення рівня гастрину в сироватці. Як наслідок, суб'єкти, які приймають цистеамін, страждають від шлунково-кишкових симптомів і часто не можуть продовжувати регулярне застосування цистеаміну.

Для досягнення пролонгованого зниження рівня цистину в лейкоцитах, пацієнти повинні приймати цистеамін перорально кожні 6 годин, що неминує означає необхідність прокидатися. Підтримуюча доза становить 2 г на добу у вигляді чотирьох дрібних доз. Описано, що одноразова доза цистеаміну, введеного внутрішньовенно, знижує рівень цистину в лейкоцитах протягом більше 24 годин. Однак регулярне внутрішньовенне введення цистеаміну практично неможливо. Таким чином, існує потреба в лікарських формах і способах доставки, які забезпечують збільшення вмісту в плазмі і, отже, внутрішньоклітинної концентрації, а також зменшення кількості добових доз. Завданням нової цистеамінової терапії є поліпшення якості життя пацієнтів. Комплаєнтність залишається проблемою, по-перше, внаслідок неприємного смаку і запаху продукту, і, по-друге, внаслідок необхідності частого введення доз. Необхідна приємніша на смак лікарська форма цистеаміну, що краще засвоюється, з контрольованим вивільненням для поліпшення прихильності пацієнтів до терапії, з урахуванням того, що лікування триває протягом усього життя пацієнта.

Внаслідок важкої схеми лікування і супутніх симптомів, недотримання пацієнтом схеми лікування цистеаміном залишається головною проблемою, особливо серед підлітків і молодих людей. Зниження частоти введення необхідної дози цистеаміну за допомогою забезпечення препарату з пролонгованим контрольованим вивільненням і вирішення проблем, пов'язаних зі смаком і неприємним запахом, дозволить поліпшити прихильність пацієнтів до терапії.

Для вирішення зазначеної проблеми введення застосовують декілька технологій, але всі вони забезпечують лікарські форми з відтермінованим вивільненням лікарської сполуки.

У міжнародній заявці на патент WO 2007/089670 описана таблетка з "ентеросолюбільним покриттям", покрита мембраною, яка залишається неушкодженою в шлунку, але розчиняється і вивільняє лікарську сполуку в тонкому кишечнику. "Ентеросолюбільне покриття" являє собою полімерний матеріал, який ізолює серцевину лікарського препарату. Зазвичай матеріал ентеросолюбільного покриття розчиняється до того, як терапевтично активний агент вивільняється з лікарської форми, тим самим затримуючи розчинення серцевини. Придатний рН-чутливий полімер розчиняється в кишечнику соці при рН більше 4,5, як в тонкому кишечнику, і, таким чином, забезпечує можливість вивільнення лікарської сполуки в тонкому кишечнику, але не в шлунку. Таку лікарську форму вважають придатною для довгострокового лікування цистеаміном для зменшення розладів шлунку і забезпечення ефективного лікування цистинозу.

Точна кількість цистеаміну, необхідна для ефективного лікування, варіюється від суб'єкту до суб'єкту, в залежності від віку, маси, загального стану і тяжкості патологічного стану, що підлягає лікуванню. Відповідну "ефективну" індивідуальну кількість можна підібрати, якщо запропонована лікарська форма має певну ступінь гнучкості. Цього неможливо досягти у випадку таблеток, стійких до шлункового середовища, що містять фіксовану дозу, які неможливо розділити на дві частини, не порушивши захисний шар препарату, що забезпечує стійкість до шлункового середовища.

Авторам даного винаходу відомо, що для біодоступності цистеаміну не потрібно затримувати вивільнення до того моменту, коли лікарська форма досягне кишечника, оскільки дана лікарська сполука абсорбується, головним чином, в шлунку і в першій частині кишечника. Відома лікарська форма з відтермінованим вивільненням розроблена для запобігання вмісту в

шлунку великої кількості вільного цистеаміну, що обумовлює неприємний смак та запах.

Авторами даного винаходу виявлено, що цистеамін та його похідні можна складати в лікарську форму порошку з мікрочастинок, що має поліпшений смак та запах, а також хороші смакові якості при диспергуванні у воді з метою введення.

Авторами даного винаходу виявлено, що звичайне впровадження лікарської сполуки в ліпідну матрицю може знижувати швидкість розчинення і маскувати смак та запах. Регулювання доступності ліків буде покращувати прихильність пацієнтів до терапії, не погіршуючи їх ефективність. Крім того, доставка цистеаміну з низькою швидкістю зменшує ризик виразки шлунку. Зазначена лікарська сполука є дуже гідрофільною, і регулювання швидкості вивільнення за допомогою звичайних агентів, які застосовують в препаратах з пролонгованим вивільненням, таких як гідрофільні полімери, є проблематичним. Крім того, повільне вивільнення цистеаміну з ліпідних матриць відбувається на всьому протязі ШК тракту і не обмежене тонким кишечником. Це сприяє абсорбції, знижує частоту введення і маскує нудотний запах лікарської сполуки. У той же час слизова оболонка шлунку не навантажена великою кількістю розчинених ліків, що визначають запах з рота і розлад шлунку.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1- зображено профілі розчинення вихідної речовини бітартрату цистеаміну і ліпідних мікрочастинок, 25 %, з прикладу 1.

На Фіг. 2 –зображено профілі вивільнення лікарської форми №1 (середнє значення \pm стандартне значення, $n=3$).

На Фіг. 3 - зображено профілі вивільнення лікарської форми №3 (середнє значення \pm стандартне значення, $n=3$).

На Фіг. 4 – зображено профілі вивільнення лікарської форми №4 (середнє значення \pm стандартне значення, $n=3$).

На Фіг. 5 -зображено профілі вивільнення лікарської форми №7 (середнє значення \pm стандартне значення, $n=3$).

На Фіг. 6 - зображено СЕМ-фотографія лікарської форми №8.

ОПИС ВІНАХОДУ

Перший об'єкт даного винаходу являє собою порошок з мікрочастинок, що складається з мікрочастинок цистеаміну або його похідного в ліпідній матриці, необов'язково з шарами порошку, що чергуються.

Додатковий об'єкт даного винаходу являє собою пероральну лікарську форму, що містить порошок з мікрочастинок, що складається з мікрочастинок цистеаміну або його похідного в ліпідній матриці, необов'язково з шарами порошку, що чергуються, в суміші з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

Цистеамін можна застосовувати як є або у вигляді його похідного, такого як сіль, біологічний прекурсор або метаболіт.

Переважно, застосовують сіль цистеаміну, таку як гідрохлорид або бітарtrat цистеаміну.

Більш переважно, застосовують бітарtrat цистеаміну.

Ліпідна матриця є найбільш характерною ознакою лікарської форми за даним винаходом, яка відрізняє її від відомих лікарських форм, що являють собою системи вивільнення на основі резервуарів або мембран, які не підлягають розголошенню.

Ліпідна матриця за даним винаходом, крім цистеаміну або його похідного, містить ад'ювант. Ад'ювант забезпечує можливість отримання твердих макрочасток цистеаміну або його похідного.

Приклади речовин, придатних в якості ад'ювантів за даним винаходом, являють собою:

- жирні кислоти та їх солі, естери та відповідні спирти, такі як стеарат алюмінію, стеарилфумарат натрію, стеаринова, лауринова, пальмітинова, ліолева або міристинова кислота, цетостеариловий спирт, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, поліоксиетиленстеарати, пальмітат сахарози; і

- інші ліпідні допоміжні речовини, такі як карнаубський віск, гліцерилтристеарат (стеарин), гліцерилдигбенат Європейської фармакопеї (EP) (Compritol 888 ATO), бегеноїлполіоксил-8-гліцериди Національного формуляра (NF) (Compritol HD 5 ATO), дистеарат гліцерину I типу, EP (Precirol ATO 5).

Особливо переважними є бегеноїлполіоксил-8-гліцериди NF (Compritol HD 5 ATO).

Зазначені речовини можна застосовувати окремо або в суміші.

Мікрочастинок мають середній розмір частинок менше 800 мкм, переважно менше 500 мкм.

У контексті даного винаходу термін "середній розмір частинок" відноситься до об'ємно-масового розподілу розміру часток, отриманого просіюванням порошкоподібної маси.

Мікрочастинок в ліпідній матриці за даним винаходом можуть чергуватися з шарами

порошків з мікрочастинок, висушених розпилювальним сушінням, для збільшення їх змочуваності при диспергуванні у воді або інших рідинах для їх введення і/або для зміни їх смаку.

Зазначені мікрочастинки, висушені розпилювальним сушінням, переважно складаються з суміші фосфоліпиду, такого як лецитин, з однією або більше наступних речовин:

- гелем сукральфату;
- цукрами, такими як глюкоза, лактоза, цукроза, трегалоза, мальтоза, маноза або фруктоза;
- багатоатомними спиртами, такими як маніт, ксиліт, сорбіт, лактит;
- аміноцукрами, такими як глюкозамін;
- полісахаридами, такими як крохмаль, декстран, декстрин, циклодекстрини і похідні, мальтодекстрини.

Ще більш переважно, ліпідні мікрочастинки за даним винаходом чергують із шарами мікрочастинок, висушених розпилювальним сушінням, що складаються з суміші лецитину з манітом або гелем сукральфату.

Особливо переважний варіант реалізації даного винаходу являє собою пероральну лікарську форму, що містить порошок з мікрочастинок, що складається з мікрочастинок цистеаміну або його похідного в ліпідній матриці, з шарами мікрочастинок гелю сукральфату, що чергуються, в суміші з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

Порошок з ліпідних мікрочастинок за даним винаходом забезпечує способи доставки і композиції, які дозволяють подолати відомі проблеми, пов'язані з доставкою цистеаміну, зберігаючи при цьому менш часте введення доз (2 рази на добу в порівнянні з 4 разами на добу), у порівнянні з композиціями з ентérosолюбильним покриттям, що покращує смакове сприйняття пацієнту і зменшує побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, біль, печіння, вироблення кислоти, блювоту) та інші побічні ефекти, пов'язані з відштовхуючим запахом ліків.

Крім того, препарати з мікрочастинок мають помітну гнучкість щодо складання лікарських форм, оскільки розмір дози визначається в момент введення відповідно до розпорядження лікаря. Крім того, оскільки малий розмір (мікрочастинок) сприяє їх проходженню крізь пілоричний сфінктер в кишечник, препарат має скорочений час перебування в шлунку.

Як описано в даному документі, стабільну фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням для введення цистеаміну або його похідних отримували за допомогою впровадження лікарської сполуки у ліпофільну матрицю, здатну збільшувати тривалість вивільнення лікарської сполуки незалежно від положення в ШК тракті, в якому знаходиться препарат.

Порошок з ліпідних мікрочастинок за даним винаходом можна отримувати за допомогою будь-якої придатної фармацевтичної технології, відомої в галузі отримання лікарських форм з мікрочастинок.

Переважно, структуру мікрочастинок отримують за технологією розпилювальної кристалізації, виходячи з дисперсії лікарської сполуки в розплавленій масі, що складається з ліпофільних ад'ювантів, розплавлених за температури, яка є нижчою за температуру плавлення лікарської сполуки.

Найбільш придатною ліпідною речовиною для отримання матричних мікрочастинок цистеаміну і його похідних є тригліцерид з гідрофільно-ліпофільним балансом менше 6 і більше 2 для подолання проблеми, обумовленої гідрофільністю цистеаміну при диспергуванні в розплавленій ліпідній допоміжній речовині.

Така технологія призводить до отримання порошку, в якому складові мікрочастинок мають ліпофільну природу. Кожна мікрочастинка містить мікроматрицю, з якої ліки вивільняються внаслідок дифузії крізь пори частинки, на відміну від резервуара для вивільнення ліків. Доза мікрочастинок цистеаміну, диспергованих у воді або іншій придатній рідині, забезпечує можливість отримання однорідної суспензії для проковтування. Дозу лікарської форми легко підібрати для конкретного суб'єкта, що підлягає лікуванню, що забезпечує можливість підбору дози відповідно до його потреб. Що стосується швидкості вивільнення з ліпідних мікрочастинок, то задане збільшення тривалості вивільнення складає не більше однієї години, з урахуванням того, що завдання полягало в забезпеченні можливості початку часткового вивільнення лікарської сполуки з препарату в шлунку з повним вивільненням в кишечнику. Завдяки такому рішенню можна диспергувати препарат з замаскованим смаком в рідині, яку пацієнт ковтає за кілька хвилин, уникаючи доставки істотної кількості лікарської сполуки в шлунок. Як приклад, на фіг. 1 наведено порівняння між вивільненням цистеаміну з вихідної речовини та з ліпідних мікрочастинок.

Таким чином, в типовому, але не винятковому виробничому процесі ліпідні мікрочастинки цистеаміну або його похідних отримували розпилювальною кристалізацією. Приклади похідних цистеаміну включають гідрохлорид, бітарtrat та фосфо-цистеамін. В цілому, ліпідні мікрочастинки отримували з застосуванням композиції, в якій вміст цистеаміну складав від 10 до 40 мас. %, та вміст допоміжних речовин, які застосовують окремо або в суміші, складав від 60 до 90 %. Мікрочастинки отримували нагріванням ліпідної маси до повного розплавлення. Потім в розплавлену масу при перемішуванні додавали похідну цистеаміну і диспергували протягом декількох хвилин. За цієї температури також може плавитися активна діюча речовина. Однак за допомогою ретельного підбору температури можна отримати дисперсію твердих частинок цистеаміну в розплавленій суміші допоміжних речовин. Розплавлену ліпідну суміш розбризкували крізь сопло з температурою на кілька градусів нижче, ніж температура плавлення, та при тиску 2 бар. Оскільки ліпідна лікарська форма цистеаміну є дуже гідрофобною, її диспергування у воді для складання дози може бути ускладненим, оскільки мікрочастинки плавають на поверхні дисперсійної рідини. Автори даного винаходу подолали вказаний потенційний недолік, чергуючи шари ліпідних мікрочастинок з порошком з мікрочастинок, висушених розпилювальним сушінням.

В особливо переважному варіанті реалізації даного винаходу застосовують нову технологію модифікації поверхневих властивостей ліпідних мікрочастинок, що полягає в змішуванні ліпідних мікрочастинок з порошком з мікрочастинок гелю сукральфату/лецитину, отриманих розпилювальним сушінням, за допомогою перевертання. Таким чином, порошок, отриманий з мікрочастинок гелю сукральфату/лецитину, висушених розпилювальним сушінням, утворює гідрофільний шар на поверхні ліпідних мікрочастинок за допомогою простого перемішування. Шаруваті ліпідні мікрочастинки відразу занурюють в дисперсійну рідину.

Гель сукральфату являє собою ліки, які призначають для лікування виразок шлунково-кишкового тракту. За даним винаходом, його розподіляють на поверхні ліпідних мікрочастинок за допомогою перевертання і застосовують в субтерапевтичних дозах, порівняно з його дозою для лікування виразки. Незважаючи на це, було показано, що низькі дози сукральфату можуть захищати слизову оболонку шлунка. Таким чином, при змішуванні ліпідних частинок з порошком гелю сукральфату, висушеним розпилювальним сушінням, мікрочастинки сукральфату налипають на поверхню ліпідних мікрочастинок, надаючи їх поверхні властивостей змочуваності. У той же час сукральфат має захисну дію проти ураження шлунку цистеаміном. Зокрема, авторами даного винаходу несподівано виявлено, що мікрочастинки сукральфату самодовільно налипають на поверхню ліпідних мікрочастинок цистеаміну при простому перевертанні суміші двох зазначених порошків. Наскільки відомо авторам винаходу, в літературі немає опису того, що частинки сукральфату, висушені розпилювальним сушінням, які є нерозчинними у воді, покриваючи поверхню ліпідних мікрочастинок, модифікують їх поверхневу енергію, забезпечуючи можливість змочування.

Таким чином, в даному винаході запропоновані лікарські форми цистеаміну і його похідних з повільним вивільненням, отримані в формі ліпідної матричної системи доставки лікарської сполуки, в якій адгезивний шар гідрофільних речовин, таких як мікрочастинки гелю сукральфату, забезпечує можливість змочування ліпідних мікрочастинок, маскування смаку і контролювання вивільнення, яке є швидким і повільним в ЖК тракті.

Впровадження в ліпідну матрицю підтримує вивільнення цистеаміну за всіх умов ШК тракту. Завдяки матричній структурі, смак лікарської сполуки є замаскованим, і вивільнення в шлунково-кишковому тракті відбувається контрольованим чином, що покращує засвоєння цистеаміну при зменшенні побічних ефектів з боку шлунку, також завдяки шару гелю сукральфату. Це призводить до зниження частоти введення, яка в даний час є проблемою цистеамінової терапії.

Цистеамін міститься в запропонованій композиції мікрочастинок в терапевтично ефективній кількості, що може забезпечувати можливість підбору дози відповідно до вимог пацієнта; зазвичай зазначена композиція являє собою лікарську форму з безлічі одиниць для дозування в саше, або міститься в контейнері великого об'єму, звідки дози відміряють ложкою. Після призначення лікарем кількість цистеаміну для введення можна змінювати відповідно до віку, маси і тяжкості стану суб'єкта. Підтримуючі терапевтичні дози 1-2 г на добу вводять два рази на добу (bid) або три рази на добу (tid). Дитячі дози без пролонгованого вивільнення, які існують на даний час, складають близько 1,30 г/м² площі поверхні тіла, і їх вводять 4-5 разів на добу.

ПРИКЛАДИ

Отримували різні типи ліпідних мікрочастинок бітартрату цистеаміну, застосовуючи технологію розпилювальної кристалізації.

Приклад 1

Обирали ліпідну допоміжну речовину з низьким діапазоном температури плавлення (62-65 °С) і ГЛБ 5,0. Зокрема, застосовували Compritol HD5 АТО, що складається з гліцерилбегенату та поліетиленглікольбегенату. Мікрочастинки отримували нагріванням ліпідної маси за температури близько 70 °С до повного розплавлення. Потім отримували чотири композиції мікрочастинок, що містять бітарtrat цистеаміну. При перемішуванні додавали лікарську сполуку до розплавленої ліпідної маси в концентрації 15, 20, 25 або 30 %, відповідно, залишали за 65-68 °С на 5 хвилин, що не призводило до плавлення лікарської сполуки (температура плавлення 78-79 °С). Дисперсію розпилювали крізь сопло пристрою для розпилювальної кристалізації за температури 70 °С і тиску 2,5 бар. Розділення фаз не спостерігали. Розмір отриманих мікрочастинок складав від 300 до 700 мкм.

Проводили випробування розчинності *in vitro* в установці USP II при рН 1,2 протягом 1 години. Профілі розчинення вихідної речовини бітарtrату цистеаміну і ліпідних мікрочастинок наведені на фіг. 1. Вихідний бітарtrat цистеаміну повністю розчинявся за 10 хвилин. Ліпідні мікрочастинки з концентрацією 25 % демонстрували повільне вивільнення бітарtrату цистеаміну в кислому середовищі в кількості близько 90 % за 1 годину. Внаслідок гідрофобних властивостей мікрочастинок, вони не занурюються в середовище для розчинення, а залишаються на поверхні середовища.

Приклад 2

Мікрочастинки отримували нагріванням ліпідної маси, що складається з карнаубського воску і стеаринової кислоти, 1:1, за 95 °С до повного розплавлення. Потім до розплавленої ліпідної маси при перемішуванні додавали бітарtrat цистеаміну в кількості від 30 до 40 % і залишали за 95 °С на 5 хвилин. Спостерігали повне диспергування активної діючої речовини в ліпідній розплавленій масі. Суспензію розпилювали крізь сопло за температури 90 °С і тиску від 1,0 до 2,0 бар в середовище кімнатної температури з отриманням твердих мікрочастинок зазначеної лікарської форми. Середній розмір мікрочастинок складав від 300 до 500 мкм.

Приклад 3

Обирали ліпідну допоміжну речовину з низькою температурою плавлення і ГЛБ 2,0. Зокрема, застосовували Precirol АТО 5, що складається з дистеарату гліцерину І типу, Європейської фармакопеї. Мікрочастинки отримували нагріванням ліпідної маси за температури близько 50 °С до повного розплавлення. Потім отримували композицію мікрочастинок, що містить бітарtrat цистеаміну. До ліпідної розплавленої маси при перемішуванні додавали лікарську сполуку в концентрації 25 %, відповідно, залишали за 57 °С на 5 хвилин. Дисперсію розпилювали крізь сопло пристрою для розпилювальної кристалізації за температури 52 °С і тиску 2,5 бар. Розділення фаз не спостерігали. Розмір отриманих мікрочастинок складав від 300 до 500 мкм.

Приклад 4

Обирали допоміжні речовини з високою температурою плавлення, карнаубський віск і стеарин. Мікрочастинки отримували нагріванням ліпідної маси за температури близько 90 °С до повного розплавлення. Потім отримували композиції мікрочастинок, що містять бітарtrat цистеаміну. До ліпідної розплавленої маси при перемішуванні додавали лікарську сполуку в концентрації 20, 25, 30 або 40 мас. %, відповідно, залишали за 85 °С на 5 хвилин. Дисперсію розпилювали крізь сопло пристрою для розпилювальної кристалізації за температури від 80 до 86 °С і тиску 2,5 бар. Розділення фаз не спостерігали. Середній розмір отриманих мікрочастинок складав від 50 до 300 мкм.

Приклад 5

Ліпідні мікрочастинки бітарtrату цистеаміну за даним винаходом, отримані розпилювальною кристалізацією, наведені в наступній таблиці І.

Таблиця І

Ліпідні мікрочастинки бітарtrату цистеаміну (БЦ), отримані розпилювальною кристалізацією

Ліпідні мікрочастинки	Склад	Співвідношення (%)	Температура сопла (°С)	Тиск розпилення (бар)	Вихід (%)
№1	БЦ/карнаубський віск	25:75	91	2	56
№2	БЦ/карнаубський віск/стеарин	30:35:35	92	2	60
№3	БЦ/карнаубський віск/стеарин	40:30:30	92	2	46

Ліпідні мікрочастинки	Склад	Співвідношення (%)	Температура сопла (°C)	Тиск розпилення (бар)	Вихід (%)
№4	БЦ/Precirol ATO 5	25:75	50	2,5	52
№5	БЦ/Precirol ATO 5	25:75	70	2,5	77
№6	БЦ/Precirol ATO 5	30:70	70	2,5	36
№7	БЦ/Compritol HD 5 ATO	25:75	70	2,5	56
№8	БЦ/Compritol HD 5 ATO	30:70	72	2,5	49

- 5 Вміст лікарської сполуки в ліпідних мікрочастинках визначали наступним способом. Точну наважку ліпідних мікрочастинок, що містить теоретично 25 мг лікарської сполуки, диспергували в мірній колбі на 100 мл, що містить 80 мл фосфатного буфера з pH 7,4 і 0,1 % ЕДТА. Дисперсії нагрівали при перемішуванні магнітною мішалкою до 100 °C і витримували за вказаної температури протягом 15 хвилин для повного розплавлення ліпідного носія. Кожну колбу залишали остигати до кімнатної температури при перемішуванні магнітною мішалкою, а потім доводили об'єм до мітки фосфатним буфером з pH 7,4, що містить 0,1 % ЕДТА. Дисперсії
- 10 фільтрували крізь целюлозну мембрану 0,45 мкм і аналізували методом ВЕРХ. Результати наведені в наступній таблиці II.

Таблиця II

Вміст (%) бітартрату цистеаміну в ліпідних мікрочастинках
(Середнє значення \pm стандартне відхилення, n=3)

Лікарська форма	Вміст лікарської сполуки (%)
№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

- 15 Приклад 6
Морфологічну характеристику ліпідних мікрочастинок, отриманих способом, описаним в попередніх прикладах, проводили за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ). Ліпідні мікрочастинки, які відповідають Лікарській формі №1, були майже сферичними, з неоднорідною поверхнею. Також і у випадку ліпідних мікрочастинок, які відповідають Лікарській формі №5, форма була сферичною, а неоднорідності поверхні були більш вираженими.
- 20 Ліпідні мікрочастинки, які відповідають Лікарській формі №7, були круглої форми з більш гладкою поверхнею.

Приклад 7

- Запах лікарських форм, отриманих способом, описаним в попередніх прикладах, аналізували окремо три людини для оцінки ефекту маскування запаху.
- 25 Для кожної лікарської форми оцінку проводили за шкалою від 0 до 5, результати наведені в наступній таблиці.

Таблиця III

Запах лікарських форм (n=3)

Лікарська форма	Відчуття запаху		
№1	0	0	0
№2	3	3	2
№3	1	2	2
№4	4	4	4
№5	0	1	1

Лікарська форма	Відчуття запаху		
№6	1	1	1
№7	0	0	0
№8	2	4	4

0 Без запаху

1 Менш інтенсивний

2 Середній

3 Сильний

4 Дуже сильний

Приклад 8

Проводили випробування вивільнення *in vitro*. Застосовували прилад USP II з лопатю, що обертається зі швидкістю 100 об./хв., в 500 мл штучного шлункового соку без ферментів з pH 1,2 за температури 37 °C. Штучне шлункове середовище обирали для оцінки вивільнення лікарської сполуки в шлунку.

Профілі розчинення наведені на Фіг. 2-5.

Лікарські форми №3 і №4 демонстрували більш швидке вивільнення бітартрату цистеаміну, ніж Лікарські форми №1 і №8.

Приклад 9

Порошок для шару гелю сукральфату/лецитину, що чергується, отримували наступним чином:

Порошок з мікрочастинок отримували розпилювальним сушінням дисперсії гелю сукральфату з лецитином відповідно до наступної методики: 10 г сукральфату (вологого гелю сукральфату) диспергували в 240 мл води і гомогенізували; 0,5-1,5 г лецитину розчиняли в 10 мл етанолу за 40 °C і змішували з дисперсією гелю сукральфату. Гель сукральфату і лецитин застосовували в співвідношеннях від 95:5 до 85:15 (мас./мас.), підтримуючи концентрацію твердих речовин в дисперсії для розпилення на рівні 4 % (мас./об.). Всі дисперсії сушили розпилювальним сушінням в розпилювальній мінісушці Buchi B-191 за наступних умов: температура на вході 120 °C, температура на виході 50 °C, швидкість подачі 6,0 мл/хв., діаметр сопла 0,7 мм, потік осушуючого повітря 600 л/год. Медіанний об'ємний діаметр отриманих порошків складав близько 3,6 мкм при низькій насипній щільності близько 0,45±0,02 г/см³, що є типовим для дрібнодисперсних порошків, нещільної упаковки та відсутності текучості. Частинки висушених розпиленням порошків гелю сукральфату/лецитину мали вигляд звичайних круглих частинок, отриманих розпилювальним сушінням (Фіг. 6).

Таким же чином отримували висушені розпиленням мікрочастинки маніту/лецитину і змішували їх в порошкоподібній формі з ліпідними мікрочастинками (1:9 % мас./мас.) для чергування шарів або нанесення сухого покриття.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Порошок з мікрочастинок, що містить мікрочастинки цистеаміну або його солей в ліпідній матриці, причому ліпідна матриця, містить ад'ювант, який забезпечує отримання твердих мікрочастинок цистеаміну або його солей, придатних до пролонгованого вивільнення активного інгредієнта, при тому, що вказаний ад'ювант вибраний з стеарату алюмінію, стеарилфумарату натрію, стеаринової, лауринової, пальмітинової, лінолевої або міристинової кислоти, цетостеарилового спирту, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмітостеарату, поліоксіетиленстеаратів, пальмітату цукрози, карнаубського воску, гліцерилтристеарату, гліцерилдигенату EP, бегеноїлполіоксил-8-гліцеридів NF, дистеарату гліцерину I типу EP та їх сумішей, причому кількість активного інгредієнта складає від 10 до 40 %, а кількість ад'юванту складає від 60 до 90 %, та вказані мікрочастинки перемежаються з шарами мікрочастинок гелю сукральфату/лецитину в суміші з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

2. Порошок з мікрочастинок за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить гідрохлорид або бітартрат цистеаміну.

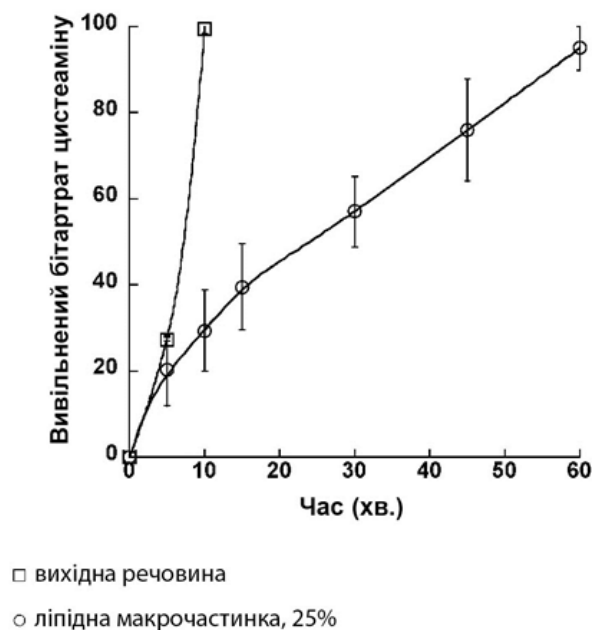
3. Порошок з мікрочастинок за п. 2, який **відрізняється** тим, що містить бітартрат цистеаміну.

4. Порошок з мікрочастинок за п. 1, який **відрізняється** тим, що має середній розмір часток менше 500 мкм.

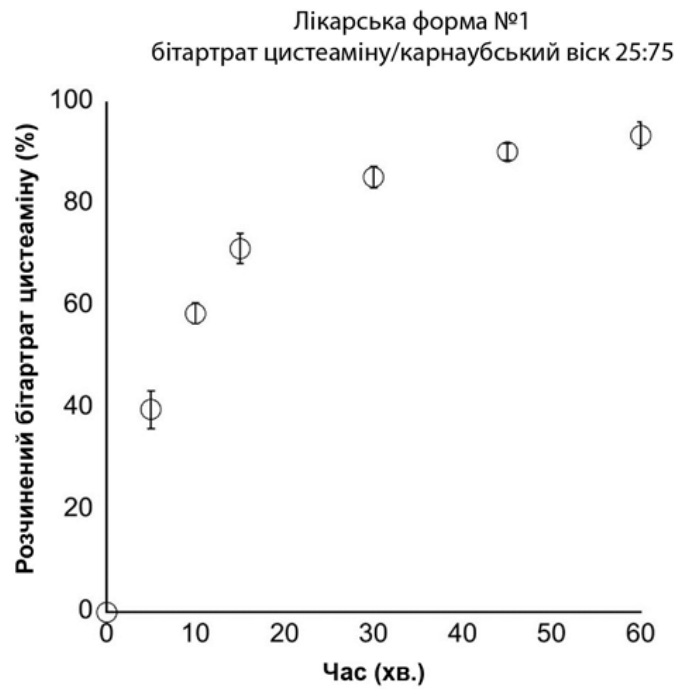
5. Порошок з мікрочастинок за п. 1, який **відрізняється** тим, що мікрочастинки в ліпідній матриці перемежаються з шарами мікрочастинок, висушених розпилювальним сушінням.

6. Порошок з мікрочастинок за п. 5, який **відрізняється** тим, що мікрочастинки, висушені розпилювальним сушінням, складаються з суміші фосфоліпиду з однією або більше речовинами, вибраними з гелю сукральфату, цукрів, багатоатомних спиртів, аміноцукрів, полісахаридів та їх сумішей.
- 5 7. Порошок з мікрочастинок за п. 6, який **відрізняється** тим, що фосфоліпід являє собою лецитин.
8. Порошок з мікрочастинок за п. 6, який **відрізняється** тим, що одна або більше з вказаних речовин вибрані з гелю сукральфату, глюкози, лактози, цукрози, трегалози, мальтози, манози, фруктози, маніту, ксиліту, сорбіту, лактиту, глюкозаміну, крохмалю, декстрану, декстрину, мальтодекстринів та їх сумішей.
- 10 9. Порошок з мікрочастинок за п. 6, який **відрізняється** тим, що одна або більше з вказаних речовин являють собою маніт або гелю сукральфату.
10. Пероральна лікарська форма, що містить порошок з мікрочастинок за п. 1 у суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.
- 15 11. Пероральна лікарська форма за п. 10, яка **відрізняється** тим, що містить бітарtrat цистеаміну.
12. Застосування пероральної лікарської форми за п. 10 для введення активного інгредієнта два рази на добу або три рази на добу для лікування цистинозу або нейродегенеративних розладів.

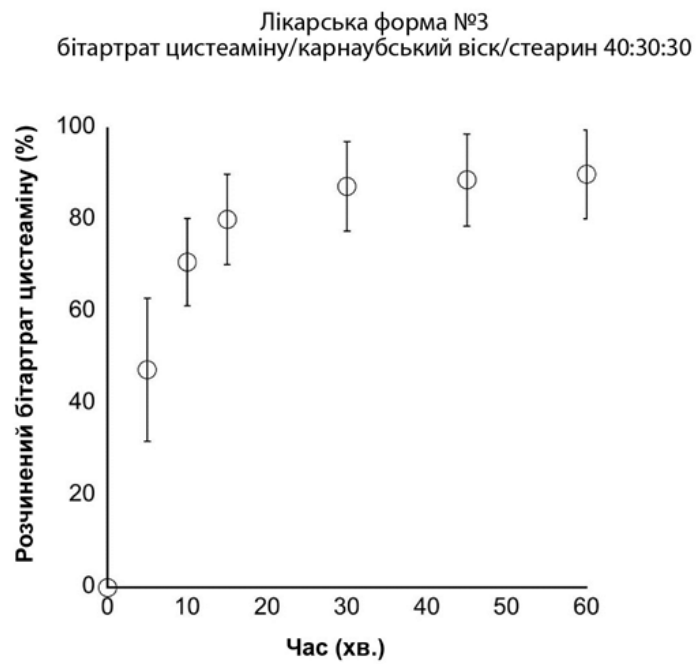
Фіг. 1



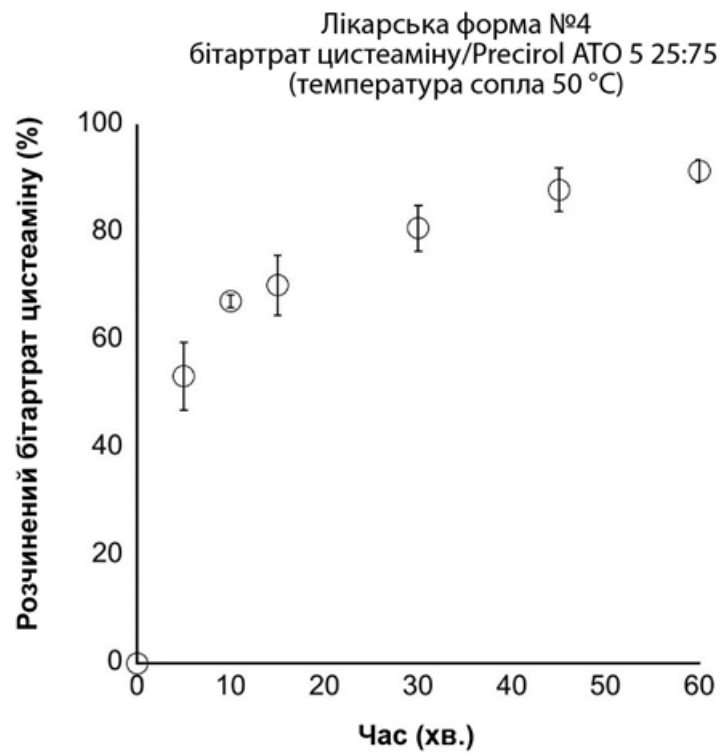
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

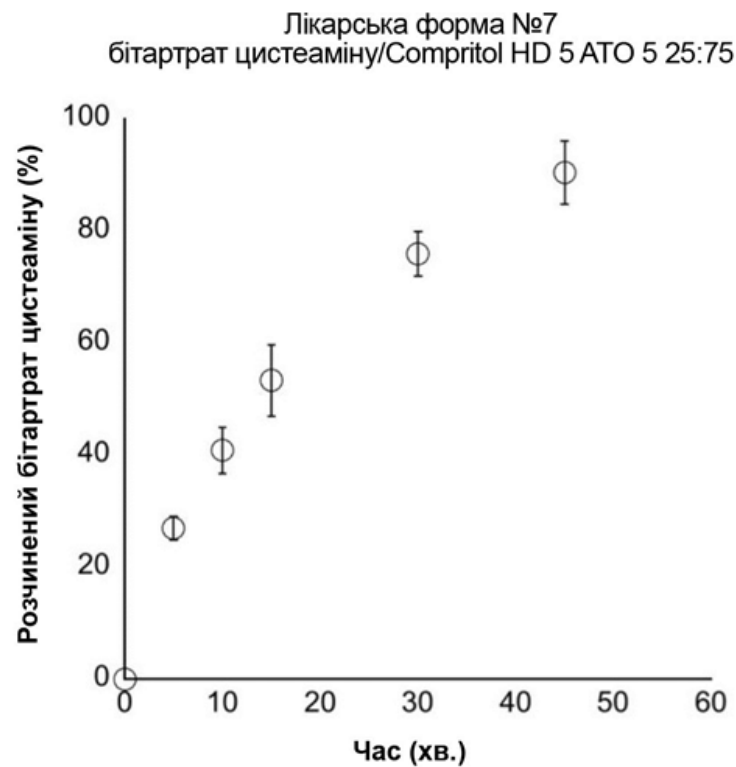


Fig. 6

