



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102403** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 04341	(72) Винахідник(и):	Холм Рене (DK), Кау Христине (DK), Віллумсен Біргітте (DK), Хертель Клаус Петер (DK), Ольсен Христина Курре (DK), Бруун Лоне (DK), Сьобю Карина Крьоср (DK)
(22) Дата подання заявки:	01.10.2009	(73) Власник(и):	Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2013	(74) Представник:	Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	РА200801392, РА200900591	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/016900 A, 24.02.2005 WO 93/22293 A, 11.11.1993 WO 2006/086985 A, 24.08.2006 WO 2006/086986 A, 24.08.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.10.2008, 07.05.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DK, DK		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2013, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/DK2009/050258, 01.10.2009		

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ**(57) Реферат:**

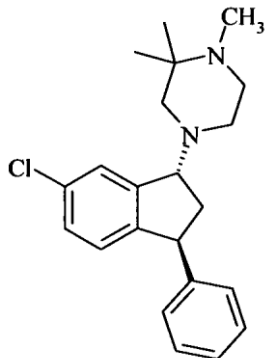
Винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції для лікування захворювань центральної нервової системи, яка містить як активне начало 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин у кількості 4-14 мг в розрахунку на вільну основу.

UA 102403 C2

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для перорального введення, яка містить низькі дози 4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину. Окрім цього, винахід відноситься до покращеного зв'язувального агента в композиції, яка містить 4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин.

5 Попередній рівень техніки

Сполука, яка є об'єктом цього винаходу, 4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин, має формулу (I)



(I)

Міжнародна патентна публікація WO 2005/016900 описує сполуку формули I (сполуку I) як вільну основу і відповідні їй солі сукцинат і малонат. Повідомляється, що сполука має високу афінність по відношенню до дофамінових рецепторів D1 і D2 (антагоніст), по відношенню до рецептора 5-HT₂ (антагоніст) і по відношенню до α₁-адренорецепторів. У WO 2005/016900 припускають, що ця сполука є придатною для лікування декількох захворювань центральної нервової системи, включаючи психоз, зокрема, шизофренію (позитивні, негативні і/або депресивні симптоми), або інші захворювання, що мають психотичні симптоми, такі як, наприклад, шизофренія, шизофреноформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, спільний (розділений) психотичний розлад, а також інші психотичні розлади або захворювання, пов'язані з психотичними симптомами, наприклад, манії при біполярному розладі.

WO 2005/016900 також пропонує застосування сполуки формули I для лікування тривожних розладів, афективних розладів, включаючи депресію, для лікування біполярних розладів, порушень сну, мігрені, паркінсонізму, що індукується нейролептичними лікарськими засобами, а також кокаїнової залежності, ніотинової залежності, алкогольної залежності і інших розладів, пов'язаних із зловживаннями різними агентами. Інші публікації, що описують сполуку формули I і споріднені сполуки, що мають описаний вище фармакологічний профіль, - це EP 638073; Bøgesø K.P. et al., J. Med. Chem., 1995, 38, стор. 4380-4392, і Bøgesø K.P. "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindanes and Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (див., наприклад, сполуку 69 в таблиці 3, стор. 47 і в таблиці 9A, стор. 101).

Опис винаходу

Сполука формули I являє собою припустиму антипсихотичну сполуку з афінністю по відношенню до дофамінових рецепторів D1 і D2. Доклінічні експерименти на щурах з використанням моделі умовної реакції уникнення (CAR) (експериментальної процедури, описаної раніше в Hertel P., Olsen C.K., Arnt J. Repeated administration of the neurotensin analogue NT69L induces tolerance to its suppressant effect on conditioned avoidance behaviour. Eur. J. Pharmacol. 2002; 439(1-3):107-11) показали, що сполука формули I має антипсихотичну активність при дуже низьких рівнях зайнятості рецепторів D2.

В ході дослідження за допомогою позитрон-емісійної томографії (PET) на здорових суб'єктах з використанням ¹¹C-SCH23390 і ¹¹C-раклоприду як ізотопних індикаторів рецепторів D1 і D2 було встановлено, що сполука формули I індукує зайнятість рецепторів D2 від 11 до 43 % в шкаралупі (putamen) при зростанні дози від 2 до 10 мг на день, яку вводили щодня протягом 18 днів. Вказаний рівень зайнятості рецепторів D2 є низьким в порівнянні з тим же показником для антипсихотичних лікарських засобів, що використовуються в даний час, які зазвичай вимагають зайнятості рецепторів D2 біля або вище 50 % для своєї терапевтичної ефективності (Stone J.M., Davis J.M., Leucht S., Pilowsky L.S. Cortical Dopamine D2/D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs; An Original Patient data Meta-analysis of the SPECT and PET In Vivo, Schizophr. Bull. 2008, Feb. 26. [електронна публікація перед виданням]). У тому ж дослідженні PET було встановлено, що сполука формули I індукує зростання зайнятості рецепторів D1 від 32 до 69 % в шкаралупі при зростанні дози від 2 до 10 мг на день, яку вводили щодня протягом

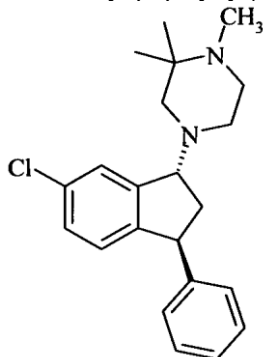
18 днів. Вказаний високий рівень зайнятості D1 зазвичай не спостерігається для антипсихотичних лікарських засобів, що використовуються в даний час (Farde L., Nordström A.L., Weisel F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49(7):538-44). Таким чином, сполука формули I демонструє унікальне співвідношення зайнятості рецепторів D1:D2 при низьких щоденних дозах.

На підставі вищезгаданого очікується, що сполука формули I має клінічно значущі терапевтичні ефекти у пацієнтів з шизофренією в дозах (від 4 мг на день до 14 мг на день), які індукують лише низький рівень зайнятості рецепторів D2. Це цілком може бути наслідком високої зайнятості рецепторів D1 і унікального співвідношення зайнятості рецепторів D1 і D2, які демонструє сполука формули I. Низька зайнятість рецепторів D2 при використанні терапевтично ефективних доз буде сприятливою з точки зору зменшення тенденції виникнення проблемних побічних ефектів, що опосередковуються блокадою рецепторів D2, включаючи екстрапірамідні побічні ефекти і гіперпролактинемію.

Сполука формули I в терапевтично ефективній кількості 4-14 мг в розрахунку на вільну основу вводиться перорально і може бути представлена в будь-якій формі, відповідній для вказаного введення, наприклад, у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів або розчинів. У одному варіанті здійснення цього винаходу сіль сполуки формули I вводять у вигляді твердої фармацевтичної форми, наприклад, у вигляді пігулки або капсули.

Способи виготовлення твердих фармацевтичних композицій або препаратів добре відомі фахівцям. Так, пігулки можна виготовляти змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами, наповнювачами і розріджувачами і подальшим пресуванням суміші з використанням відповідної таблетувальної машини. Приклади ад'ювантів, наповнювачів і розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, желатин, камедь і тому подібне. Типові наповнювачі вибирають з лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози. Будь-які інші ад'юванти або добавки, такі як барвники, ароматизатори, консерванти і тому подібне, також можна використовувати за умови, що вони сумісні з активним інгредієнтом.

Як вже вказувалося, сполука 4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин має загальну формулу (I)



(I),

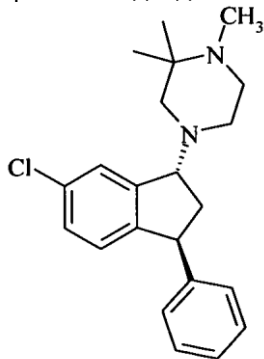
та згадується в цьому описі як "сполука формули I", що позначає будь-яку форму сполуки, таку як вільна основа, її фармацевтично прийнятні солі, наприклад, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, такі як солі сукцинат і малонат, гідрати або сольвати вільної основи або їх солей, а також безводні форми, аморфні форми або кристалічні форми.

Сполука формули I, призначена для включення в композицію за цим винаходом, також включає її солі, зазвичай фармацевтично прийнятні солі. Вказані солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. Кислотно-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, а також органічних кислот. Репрезентативні приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну кислоти і тому подібні. Репрезентативні приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глутамінову,

бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін, і тому подібне.

Крім того, сполука формули I може існувати в несольватованій формі, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. Взагалі, сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам для цілей цього винаходу.

Цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули I



(I)

у терапевтично ефективній кількості у 4-14 мг в розрахунку на вільну основу.

У ще одному варіанті здійснення цього винаходу композиція, яка включає сполуку формули I, призначена для лікування когнітивної дисфункції, шизофренії, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, спільного (розділеного) психотичного розладу, манії при біполярному розладі, тривожних розладів, депресії, підтримки біполярних розладів, порушень сну, мігрені, паркінсонізму, що індукується нейрорептичними лікарськими засобами, або кокаїнової залежності, ніотинової залежності або алкогольної залежності. Типовим використанням композиції за цим винаходом є лікування шизофренії, наприклад позитивних симптомів шизофренії, або когнітивної дисфункції при шизофренії.

У ще одному аспекті цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) для виготовлення лікарського засобу для лікування когнітивної дисфункції, шизофренії, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, спільного (розділеного) психотичного розладу, манії при біполярному розладі, тривожних розладів, депресії, підтримки біполярних розладів, порушень сну, мігрені, паркінсонізму, що індукується нейрорептичними лікарськими засобами, або кокаїнової залежності, ніотинової залежності або алкогольної залежності, де сполука формули I представлена в терапевтично ефективній кількості у 4-14 мг в розрахунку на вільну основу.

У ще одному аспекті цей винахід відноситься також до способу лікування когнітивної дисфункції, шизофренії, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, спільного (розділеного) психотичного розладу, манії при біполярному розладі, тривожних розладів, депресії, підтримки біполярних розладів, порушень сну, мігрені, паркінсонізму, що індукується нейрорептичними лікарськими засобами, або кокаїнової залежності, ніотинової залежності або алкогольної залежності, який включає введення терапевтично ефективної кількості у 4-14 мг в розрахунку на вільну основу сполуки формули I, у пацієнта, який потребує цього.

У варіанті здійснення композиції, застосування або способу лікування за цим винаходом сполука формули I виготовляється у формі для перорального введення, такий як пігулка або капсула, зазвичай пігулка. Композицію, таку як пігулка, зазвичай вводять перорально один раз на день.

У ще одному варіанті здійснення композиції, застосування або способу лікування сполука формули I виготовляється у формі сукцинату або малонату. Зазвичай, у формі сукцинату.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 4-12 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 5-14 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 4-6 мг, наприклад, 5 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 6-8 мг, наприклад, 7 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 8-10 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 10-12 мг.

5 У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 12-14 мг, наприклад 14 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 5-7 мг.

10 У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 7-9 мг.

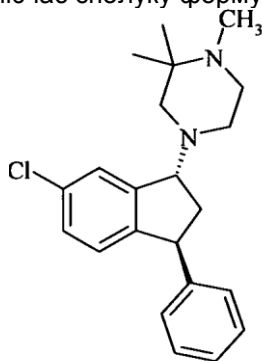
У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 9-11 мг, наприклад, 10 мг.

У інших варіантах здійснення композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки формули I складає 11-13 мг.

15 У разі, коли винахід відноситься до застосування або до способу лікування, то доза понад 4-14 мг, наприклад, 5 мг, 7 мг, 10 мг або 14 мг, приводиться на щоденній основі.

У ще одному варіанті здійснення композиції, застосування або способу лікування композиція додатково включає повідон, такий як Kollidone 30 (CAS-№ 94800-10-9), або коповідон, такий як Kollidone VA64 (CAS-№ 25086-89-9), як зв'язувальний агент. Цей зв'язувальний агент зазвичай присутній в концентрації, що знаходиться в діапазоні 2-10 % (мас./мас.), наприклад, 2-4 %, 4-6 %, 6-8 %, 8-10 %, 2-8 %, 4-8 %, 4-10 % або 6-10 % (мас./мас.).

У ще одному аспекті цей винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули I



(I)

25 і повідон або коповідон як зв'язувальний агент. Зв'язувальним агентом є Kollidone VA64.

У одному варіанті здійснення цього винаходу зв'язувальний агент присутній в концентрації, що знаходиться в діапазоні 2-10 % (мас./мас.). Зазвичай, в концентрації, що знаходиться в діапазоні 2-4 %, 4-6 %, 6-8 % або 8-10 % (мас./мас.). У випадках, коли зв'язувальним агентом є повідон або коповідон, типові наповнювачі вибрані з гідрофосфату кальцію, лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози, і, переважно, лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози, наприклад, лактози. У одному варіанті здійснення цього винаходу наповнювач, такий як будь-який з перелічених вище, присутній в концентрації, що знаходиться в діапазоні 15-50 % (мас./мас.). Зазвичай наповнювач, такий як будь-який з лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози, присутній в концентрації, що знаходиться в діапазоні 15-25 %, 20-50 %, 30-45 % (мас./мас.).

У ще одному варіанті здійснення композиції сполука формули (I) знаходиться у формі сукцинатної солі.

Експериментальний розділ

40 Безпека і ефективність сполуки формули I для пацієнта з шизофренією будуть досліджені з використанням стандартних способів визначення ефективності (включаючи шкалу позитивних і негативних синдромів [PANSS] і шкалу глобального клінічного враження [CGI]) і безпеки. Після періоду скринінгу відповідні пацієнти будуть рандомізовані в співвідношенні 2:1 для сліпого лікування сполукою формули I (наприклад, в дозах 5, 7, 10 і 14 мг на день) або плацебо протягом 8 тижнів. Дослідження включає 5 частин із зростаючими дозами сполуки формули I, а прийняття рішення про початок наступного рівня дози ґрунтуватиметься на оцінці безпеки і здатності до переносності, здійсненої на основі попередньої частини дослідження. Ефективність і безпека сполуки формули I оцінюватимуться порівняно з об'єднаною зі всіх частин дослідження групою плацебо.

Ефективність відносно когнітивних порушень при шизофренії

Було показано, що сполука формули I має властивості посилення когнітивності на доклінічних моделях когнітивних дисфункцій. Вважають, що афінність сполуки I по відношенню до рецепторів 5-HT₆ бере участь в прокогнітивних ефектах сполуки. Крім того, вважають, що вказаний прокогнітивний ефект сполуки формули I буде очевидним при низькому рівні зайнятості рецепторів D₂, що є сприятливим з точки зору профілю побічних ефектів.

Вплив сполуки формули I на когнітивні порушення у пацієнтів з шизофренією оцінюватиметься в ході клінічних випробувань, в яких відповідні пацієнти будуть рандомізовані в співвідношенні 1:1 щодо сліпого лікування гнучкими дозами сполуки формули I (від 5 до 7 мг на день) або оланзапіну (від 10 до 15 мг на день) протягом 12 тижнів. Вплив сполуки формули I на когнітивні симптоми оцінюватиметься з використанням шкали стислої оцінки когнітивності при шизофренії (BACS) (Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poї M.P., Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr. Res. 2004; 68 (2-3):283-97.i. Schizophr. Res. 2004; 68 (2-3):283-97.).

Приклад 1. Виготовлення пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення I

Фармацевтична розробка

Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки формули I показало, що компоненти, використані в композиції пігулок, були сумісні із сполукою. На даній основі був розроблений традиційний процес вологого гранулювання, таблетування і нанесення плівкового покриття з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

Опис лікарського продукту

Сполуку формули I виготовляють у формі пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі виготовляють з різним вмістом активного інгредієнта, 5 і 7 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є пігулкою білого кольору з плівковим покриттям, поміщеною в коричнево-червону тверду капсулу. Пігулки з іншим вмістом активного інгредієнта, таким як 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можна виготовляти за таким же способом.

Композиція

Композиції пігулок 5 мг і 7 мг представлено нижче в таблиці 1.

Таблиця 1.

Композиція пігулок 5 мг і 7 мг

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	5 мг	7 мг		
Лікарська субстанція				
Сукцинат сполуки формули I	6,665 мг	9,331 мг	Активний інгредієнт	Внутрішній
Відповідає сполуці формули I	5 мг	7 мг		
Ексципієнти				
Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	37,990 мг	36,213 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	18,995 мг	18,106 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	3,35 мг	3,35 мг	Зв'язувальний агент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Рідина для гранулювання	Ph. Eur.
Целюлоза, мікрокристалічна	25 мг	25 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кроскармелоза натрію	3 мг	3 мг	Розпушувач	Ph. Eur.
Тальк	4 мг	4 мг	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

Продовження таблиці 1

Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змащувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		
Плівкове покриття				
Опадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПуаз)	1,563 мг	1,563 мг	Плівкоутворювач	Ph. Eur.

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	5 мг	7 мг		
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифікатор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної пігулки з покриттям	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	q.s.	q.s.	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

¹ використовується сучасна фармакопея;

² непостійний матеріал

Композиції для репрезентативного розміру партії у 10000 пігулок представлені в таблиці 2.

5

Таблиця 2.

Композиція партії для пігулок з плівковим покриттям (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активного інгредієнта	5 мг		7 мг	
	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)
Інгредієнти				
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	66,65	6,665	93,31	9,331
Гідрофосфат кальцію, безводний	379,90	37,990	362,13	36,213
Кукурудзяний крохмаль	189,95	18,995	181,06	18,106
Коповідон	33,5	3,35	33,5	3,35
Вода, очищена ¹	q.s.	-	q.s.	-
Целюлоза, мікрокристалічна	250	25	250	25
Кроскармелоза натрію	30	3	30	3
Тальк	40	4	40	4
Стеарат магнію	10	1	10	1
Маса ядра пігулки	100 мг		100 мг	

Вміст активного інгредієнта	5 мг		7 мг	
	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий	25	2,5	25	2,5
Вода, очищена ¹	q.s.	-	q.s.	-
Маса пігулки з плівковим покриттям	102,5 мг		102,5 мг	

Опис процесу виготовлення і контролю процесу

Способом гранулювання є традиційний процес вологого гранулювання з використанням коповідону (Kollidone VA64) як сухого зв'язувального агента і води як рідини для гранулювання. У 10-літровій мішалці РМА 1, що забезпечує високе зусилля зсуву, процес для 2 кг партії здійснюють таким чином:

10

Змішують сукцинат сполуки формули I, безводний гідрофосфат кальцію, кукурудзяний крохмаль і коповідон протягом 2 хвилин при 500 об/хв.

Додають очищену воду для ініціації агломерації.

5 Гранулюють при 800 об/хв. протягом приблизно 4 хвилин до досягнення відповідного розміру гранул.

Просівають вологі гранули.

Сушать гранули в лотковій сушарці при 50 °C до придбання продуктом відносної вологості (RH) 25-55 % RH.

Просівають висушені гранули.

10 Змішують гранули з мікрокристалічною целюлозою, кроскармелозою натрію і тальком в мішалці.

Додають стеарат магнію в мішалку і змішують.

Пресують гранулянт в пігулки на таблетувальній машині.

15 Наносять плівкове покриття на ядра пігулок в пристрої для нанесення плівкового покриття, з використанням параметрів процесу, представлених в таблиці 3.

Таблиця 3.

Устаткування і умови процесу нанесення покриття

Устаткування	Завантаження (г)	Швидкість розпилювання (г/хв.)	Потік вхідного повітря (м ³ /год.)	Темпер. вхідного повітря (°C)	Темпер. повітря, що виходить (°C)
Compu Lab 15"	1360-1500	10	500	60	58

Схема процесу виготовлення і контролювання процесу показані на фіг. 1.

Несподівані ефекти зв'язувального агента в композиції пігулок

20 З метою оптимізації процесу агломерації були виготовлені дві різні композиції пігулок, і оцінювався їх вплив на хімічну стабільність сполуки формули I. Композиція вказаних пігулок представлена в таблиці 4, а процес виготовлення був схожий з процесом, описаним вище.

Таблиця 4.

Композиції партії пігулок з плівковим покриттям з 2 різними зв'язувальними агентами (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активного інгредієнта	2,5 мг	
Інгредієнти	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)
Ядро пігулки:		
Сукцинат сполуки формули I	2,67	2,67
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,66	40,66
Кукурудзяний крохмаль	20,33	20,33
Коповідон	3,3	0,0
Мальтодекстрин	0,00	3,35
Вода, очищена [†]	-	-
Целюлоза, мікрокристалічна	26,0	26,0
Кроскармелоза натрію	3,0	3,0
Тальк	3,0	3,0
Стеарат магнію	1,0	1,0
Маса ядра пігулки	125 мг	

25 Використання коповідону як зв'язувального агента надає пігулкам кращі фармацевтичні технічні властивості, наприклад, можливість виготовляти твердіші пігулки з низькими втратами на лом, без погіршення часу дезінтеграції, як показано в таблиці 5.

Таблиця 5.

Порівняння фармацевтичних технічних даних для пігулок, що містять сукцинат сполуки формули I, з композицією, представленою в таблиці 4

Коповідон			Мальтодекстрин		
Прикладена сила пресування (Н)	Крихкість (% мас.)	Час дезінтеграції	Прикладена сила пресування (Н)	Крихкість (% мас.)	Час дезінтеграції
86	0,14	44 сек.	36	0,69	43 сек.
108	0,16	1 хв. 14 сек.	47	0,51	1 хв. 13 сек.
120	0,18	1 хв. 52 сек.	51	0,43	1 хв. 42 сек.
130	0,22	2 хв. 09 сек.	59	0,23	1 хв. 59 сек.

Крім того, різні зв'язувальні агенти приводять до несподіваної різниці в стабільності, як показано в таблиці 6.

5

Таблиця 6.

Розкладання сукцинату сполуки формули I в композиціях, в яких як зв'язувальний агент використовувався мальтодекстрин і коповідон; композиція пігулок представлена в таблиці 4.

Дія	Загальне розкладання (%) сполуки формули I	
	Коповідон	Мальтодекстрин
Початковий аналіз	<0,05	<0,05
Після автоклавування	0,91	1,1
80 °C протягом 48 годин	0,99	2,0
80 °C протягом 120 годин	1,4	3,7
40 °C/75 % RH протягом 3 тижнів	<0,05	<0,05
60 °C протягом 3 тижнів	0,95	1,41

Приклад 2. Виготовлення пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення II

Фармацевтична розробка

10 Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки формули I показало, що компоненти, використані в композиції пігулок, були сумісні із сполукою. На даній основі був розроблений традиційний процес вологого гранулювання, таблетування і нанесення плівкового покриття з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

Опис лікарського продукту

15 Сполуку формули I виготовляють у формі пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі виготовляють з двома різними варіантами вмісту активного інгредієнта, 2,5 і 5 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є пігулкою білого кольору з плівковим покриттям, поміщеною в коричнево-червону тверду капсулу. Пігулки з іншим вмістом

20 активного інгредієнта, таким як 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можна виготовляти таким же способом.

Композиція

Композиції пігулок 2,5 мг і 5 мг представлено нижче в таблиці 7.

Таблиця 7

Композиція пігулок 2,5 мг і 5 мг (композиція з фосфатом кальцію)

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
Лікарська субстанція				
Сукцинат сполуки формули I	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Внутрішній
Відповідає сполуці формули I	2,5 мг	5 мг		
Експієнти				
Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,000 мг	80,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	20,000 мг	40,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	5,00 мг	10,00 мг	Зв'язувальний агент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Рідина для гранулювання	Ph. Eur.
Целюлоза, мікрокристалічна	26,17 мг	52,34 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кроскармелоза натрію	3 мг	6 мг	Розпушувач	Ph. Eur.
Тальк	1,5 мг	3 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	2 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	200 мг		
Плівкове покриття Opadry Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПуаз)	1,563 мг	3,126 мг	Плівкоутворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,312 мг	Пластифікатор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	1,562 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної пігулки з покриттям	102,5 мг	205 мг		
Стеарат магнію	q.s.	q.s.	Змашувальна речовина	Ph. Eur.

¹ використовується сучасна фармакопея;

² непостійний матеріал

Композиції для репрезентативного розміру партії у 10000 пігулок представлені в таблиці 8.

Таблиця 8.

Композиція партії для пігулок з плівковим покриттям (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активного інгредієнта	2,5 мг		5 мг	
	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)	Кількість (г)	% мас. (на ядро пігулки)
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	33,33	3,333	66,67	3,333
Гідрофосфат кальцію, безводний	400,00	40,000	800,00	40,000
Кукурудзяний крохмаль	200,00	20,000	400,00	20,000

Продовження таблиці 8

Копівідон	50,0	5,00	100,0	5,00
Вода, очищена ¹	q.s.	-	q.s.	-
Целюлоза, мікрокристалічна	261,7	26,17	523,4	26,17
Кроскармелоза натрію	30	3	60	3
Тальк	15	1,5	30	1,5
Стеарат магнію	10	1	20	1
Маса ядра пігулки	100 мг		200 мг	
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий	25	2,5	50	2,5
Вода, очищена ¹	q.s.	-	q.s.	-
Маса пігулки з плівковим покриттям	102,5 мг		205 мг	

Процес виготовлення і контролювання процесу такі, як в прикладі 1.

Схема процесу виготовлення і контролювання процесу показані на фіг. 1.

5 Несподівані ефекти зв'язувального агента в композиції II пігулок

З метою оптимізації процесу агломерації була виготовлена одна композиція пігулок (2,5 мг) для кожного зв'язувального агента і оцінювався вплив зв'язувального агента на хімічну стабільність сполуки формули I. Композиція вказаних пігулок представлена в таблиці 9, а процес виготовлення був схожий з процесом, описаним вище.

10

Таблиця 9.

Композиції партії пігулок з плівковим покриттям з
7 різними зв'язувальними агентами (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активного інгредієнта	2,5 мг			
Інгредієнти	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)
Композиція №:	1	2	3	4
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	3,33	3,33	3,33	3,33
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,66	40,66	40,66	40,66
Кукурудзяний крохмаль	20,33	20,33	20,33	20,33
Прежелатинізований крохмаль	5,0	0,0	0,0	0,0
Гіпромелоза	0,0	5,0	0,0	0,0
Повідон	0,0	0,0	5,0	0,0
Метилцелюлоза	0,0	0,0	0,0	5,0
Вода, очищена ¹	-	-	-	-
Целюлоза, мікрокристалічна	25,2	25,2	25,2	25,2
Кроскармелоза натрію	3,0	3,0	3,0	3,0
Тальк	1,5	1,5	1,5	1,5
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0
Маса ядра пігулки	100 мг			

Таблиця 9 (продовження).

Композиції партії пігулок з плівковим покриттям з 7 різними зв'язувальними агентами (розмір партії 10000 пігулок)			
Вміст активного інгредієнта	2,5 мг		
Інгредієнти	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)	% мас. (на ядро пігулки)
Композиція №:	5	6	7
Ядро пігулки:			
Сукцинат сполуки формули I	3,33	3,33	2,67
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,66	40,00	40,66
Кукурудзяний крохмаль	20,33	20,00	20,33
Сахароза	5,0	0,0	0,0
Коповідон	0,0	5,0	0,0
Мальтодекстрин	0,0	0,0	3,35
Вода, очищена ¹	-	-	-
Целюлоза, мікрокристалічна	25,2	26,2	26,0
Кроскармелоза натрію	3,0	3,0	3,0
Тальк	1,5	1,5	3,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0
Маса ядра пігулки	100 мг	100 мг	125 мг

- 5 Використання коповідону як зв'язувального агента (композиція № 6) надає пігулкам хороші фармацевтичні технічні властивості, наприклад, відносний тривалий час дезінтеграції, що дозволяє ковтати пігулки цілком (як показано в таблиці 10), і прийнятні характеристики стабільності (як показано в таблиці 11).

Таблиця 10.

Порівняння фармацевтичних технічних даних для пігулок,
що містять сукцинат сполуки формули I, з композицією, представленою в таблиці 9

Фармацевтичні технічні дані	Маса ядра пігулки	Міцність	Крихкість (16 хв.)	Дезінтеграція (сек.)
Композиція 1	100 мг	46 Н	0,5 %	11
Композиція 2	100 мг	50 Н	0,6 %	22
Композиція 3	100 мг	48 Н	0,5 %	35
Композиція 4	100 мг	53 Н	-	39
Композиція 5	100 мг	63 Н	-	45
Композиція 6	100 мг	37 Н	0,5 %	112
Композиція 7	125 мг	36 Н	0,7 %	43

- 10 Деяку різницю в стабільності продуктів, що містять різні зв'язувальні агенти, можна бачити в таблиці 11.

Таблиця 11

Розкладання сполуки в композиціях 1-6 – використовувалися
різні зв'язувальні агенти, композиція пігулок представлена в таблиці 9

Дія	Загальне розкладання (%) активного інгредієнта					
	Комп. 1	Комп. 2	Комп. 3	Комп. 4	Комп. 5	Комп. 6
Початковий аналіз	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Автоклавування	0,43	0,44	0,94	0,51	0,99	0,53
80 °C, 48 годин (у відкритому вигляді)	2,6	3,2	9,7	3,4	1,4	5,4

Продовження таблиці 11

80 °C, 48 годин (у закритому вигляді)	5,3	1,7	5,2	2,0	1,9	5,9
80 °C, 144 години (у відкритому вигляді)	5,0	6,8	20,0	6,6	2,6	12,7
80 °C, 144 години (у закритому вигляді)	2,7	4,5	9,0	3,8	5,1	2,9
40 °C/75 % RH протягом 1 тижня	0,17	0,18	0,25	0,25	0,17	0,32
40 °C/75 % RH протягом 3 тижнів	0,18	0,28	0,34	0,30	0,25	0,31
40 °C/75 % RH протягом 6 тижнів	0,25	0,30	0,43	0,35	0,35	0,41
40 °C/75 % RH протягом 10 тижнів	0,30	0,36	0,70	0,38	0,54	0,66
40 °C/75 % RH протягом 12 тижнів	0,33	0,36	0,80	0,41	0,60	0,75
60 °C протягом 1 тижня	0,59	0,55	1,1	0,61	0,28	0,69
60 °C протягом 3 тижнів	1,6	1,5	3,5	1,6	0,48	1,8
60 °C протягом 6 тижнів	2,4	2,4	6,2	2,5	0,88	2,9
60 °C протягом 10 тижнів	3,5	3,6	9,6	3,9	1,2	4,6
60 °C протягом 12 тижнів	3,7	3,8	10,3	4,2	1,4	5,0
ND = не виявлено						

Таблиця 11 (продовження)

Розкладання сполуки в композиції 7, в якій як зв'язувальний агент використовували мальтодекстрин; композиція пігулок представлена в таблиці 9

Дія	
Зв'язувальний агент	Мальтодекстрин (комп. 7)
Початковий аналіз	<0,05
Після автоклавування	1,1
80 °C протягом 48 годин	2,0
80 °C протягом 120 годин	3,7
40 °C/75 % RH протягом 3 тижнів	<0,05
60 °C протягом 3 тижнів	1,41

- 5 Приклад 3. Виготовлення пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення III

Фармацевтична розробка

- 10 Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки формули I показало, що компоненти, використані в композиції пігулок, були сумісні із сполукою. На даній основі був розроблений традиційний процес вологого гранулювання, таблетування і нанесення плівкового покриття з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

Опис лікарського продукту

- 15 Сполуку формули I виготовляють у формі пігулки з негайним вивільненням, покритої плівковим покриттям, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі виготовляють з двома різними варіантами вмісту активного інгредієнта, 2,5 і 5 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є пігулкою білого кольору з плівковим покриттям, поміщеною в коричнево-червону тверду капсулу. Пігулки з іншим вмістом активного інгредієнта, таким як 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можна виготовляти таким же способом.

Композиція

- 20 Композиції пігулок 2,5 мг і 5 мг представлено нижче в таблиці 12 і в таблиці 13.

Процес виготовлення і контролювання процесу такі, як в прикладі 1. Схема процесу виготовлення і контролювання процесу показані на фігурі 1.

Таблиця 12

Композиція пігулок 2,5 мг і 5 мг (композиція з фосфатом кальцію)

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
Лікарська субстанція				
Сполука формули I, сукцинат	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Внутрішній
Відповідає сполуці формули I	2,5 мг	5 мг		
Експієнти Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,000 мг	40,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	20,000 мг	20,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	5,00 мг	5,00 мг	Зв'язувальний агент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Рідина для гранулювання	Ph. Eur.
Целюлоза, мікрокристалічна	26,17 мг	22,83 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кроскармелоза натрію	3 мг	3 мг	Розпушувач	Ph. Eur.
Тальк	1,5 мг	1,5 мг	Змащувальна речовина	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змащувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		
Плівкове покриття Орадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 м Пуаз)	1,563 мг	1,563 мг	Плівкоутворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифікатор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної пігулки з покриттям	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	q.s.	q.s.	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

¹ використовується сучасна фармакопея;

² непостійний матеріал

Таблиця 13.

Композиція пігулок 2,5 мг і 5 мг (комп. з лактозою)

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
Лікарська субстанція				
Сполука формули I, сукцинат	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Внутрішній
Відповідає сполуці формули I	2,5 мг	5 мг		

Продовження таблиці 13

Експіцієнти				
Ядро пігулки:				
Лактоза	39,330 мг	39,330 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	15,000 мг	15,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	3,35 мг	3,35 мг	Зв'язувальний агент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Рідина для гранулювання	Ph. Eur.
Целюлоза, мікрокристалічна	34,99 мг	31,65 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кроскармелоза натрію	3 мг	3 мг	Розпушувач	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		

Найменування інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
Плівкове покриття: Opadry Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПауз)	1,563 мг	1,563 мг	Плівкоутворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифікатор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	q.s.	q.s.	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної пігулки з покриттям	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	q.s.	q.s.	Змашувальна речовина	Ph. Eur.

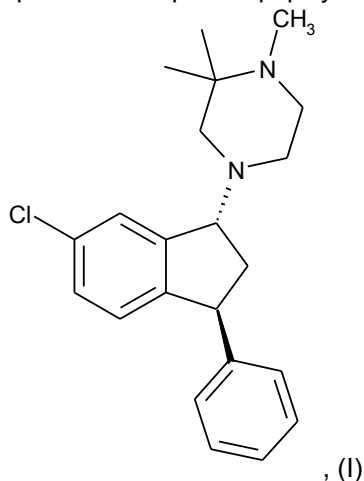
¹ використовується сучасна фармакопея;

² непостійний матеріал

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Пероральна фармацевтична композиція для лікування захворювань центральної нервової системи, яка містить як активне начало 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин формули (I)



у формі сукцинатної або малонатної солі, яка **відрізняється** тим, що містить вказане активне начало у кількості 4-14 мг в розрахунку на вільну основу, при цьому вказана композиція призначена для введення один раз на день.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою лікарську форму у вигляді пігулки або капсули для перорального введення.

3. Композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що кількість активного начала становить 4-12 мг, 5-14 мг, 4-6 мг, 6-8 мг, 8-10 мг, 10-12 мг, 12-14 мг, 5-7 мг, 7-9 мг, 9-11 мг, 11-13 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг або 14 мг в розрахунку на вільну основу.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що захворювання центральної нервової системи вибране з групи, яка складається з когнітивної дисфункції, шизофренії, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, спільного (розділеного) психотичного розладу, манії при біполярному розладі, тривожних розладів, депресії, підтримки біполярних розладів, порушень сну, мігрені, паркінсонізму, що індукується нейролептичними лікарськими засобами, або кокаїнової залежності, нікотинової залежності або алкогольної залежності.

Технологічна схема процесу виготовлення пігулок з плівковим покриттям



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601