



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104869** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01837	(72) Винахідник(и):	Саркар Ранаджой (US), Дедхія Махендра Г. (US), Чхеттрі Аніл (US)
(22) Дата подання заявки:	16.07.2009	(73) Власник(и):	РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2014	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/081,052	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2006/0229297 A1, 12.10.2006 US 2007/0099931 A1, 03.05.2007 US 2007/0244093 A1, 18.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2012, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2014, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/050835, 16.07.2009		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРА ДОФАМІНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної композиції у твердій оральній лікарській формі, що містить транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль та забуферювальний агент, бажано карбонат натрію, або ексипієнт, вибраний з прежелатинізованого крохмалю та безводного кальцію фосфату двозаміщеного, та відрізняється тим, що містить менш ніж приблизно 1 % (маса/маса) транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

UA 104869 C2

Галузь техніки, до якої належить даний винахід

Даний винахід стосується стабільних біологічно доступних композицій з негайним вивільненням лікувального агента, що містить ліганди рецепторів дофаміну. Також подано способи лікування різних розладів шляхом уведення цих композицій пацієнтові.

5 Рівень техніки

Тверді лікарські форми композицій або препаратів для перорального прийому можуть мати різний характер вивільнення лікарської речовини, наприклад негайним вивільненням, як це визначається постановами Управління з контролю якості продуктів харчування, медикаментів і косметичних засобів США (FDA) (див. "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", issued 8/1997, Section IV-A) або ж тривалим (пролонгованим) вивільненням (див. "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 17). Згідно з інструкціями FDA препарат характеризується як такий, що має негайне вивільнення, на підставі перевірки розчинності, а саме, якщо за перших 30-60 хвилин у розчин переходить щонайменше 80 % матеріалу. Таким чином, тверді лікарські форми з негайним вивільненням забезпечують вивільнення всього або більшої частини активного інгредієнта за короткий проміжок часу, наприклад за 60 хвилин або менш, що робить можливим швидке всмоктування ліків.

Додаткові переваги композицій з негайним вивільненням включають велику гнучкість у введенні ліків: потрібна лікарська речовина може бути введена у складі декількох композицій невеликої концентрації або у складі однієї композиції високої концентрації.

Інструкції FDA (див., наприклад, ICH Guideline Q3B, Revision 2, July 2006) встановлюють межі допустимої кількості продукту (продуктів) деградації, які можуть бути присутніми у фармацевтичних композиціях.

Максимальна добова доза	Максимально допустима кількість продукту деградації
< 10 мг	1,0 % або 50 мкг СДВ (найменше з них)
10 мг - 100 мг	0,5 % або 200 мкг СДВ (найменше з них)
> 100 мг - 2 г	0,2 % або 3 мг СДВ (найменше з них)

СДВ - сумарний добовий вжиток.

Згідно з правилами FDA, якщо кількість продуктів деградації перевищує вказані вище межі, можуть потребуватися додаткові дослідження безпеки й токсичності препарату. Щоб уникнути необхідності в додаткових випробуваннях, розумно, отже, розробляти такі лікарські форми, які стабільні впродовж довгого часу й містять продукт(и) деградації в кількостях, що не виходять за межі, встановлені FDA.

Існує потреба в стабільних лікарських формах, що містять продукти деградації відповідно до встановлених норм FDA. Заявники розробили стабільні біологічно доступні композиції з негайним вивільненням, що містять похідні (тіо)-карбамоїл-циклогексану. Ці композиції розкриваються нижче.

35 Розкриття винаходу

В одному втіленні даний винахід стосується похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану, як, наприклад, карипразин (транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовина), та їхніх фармацевтично прийнятних солей, наприклад карипразину гідрохлориду, що входить до складу лікарських форм з негайним вивільненням, які мають переважну стабільність й біологічну доступність і забезпечують переважно швидке вивільнення лікарської речовини.

В іншому втіленні даного винаходу пропонуються стабільні біологічно доступні композиції, що містять карипразин або його фармацевтично прийнятні солі, й у них кількість продуктів деградації, а саме гідролізу, складає менш ніж близько 1 % (маса/маса).

У ще одному втіленні даного винаходу пропонуються стабільні біологічно доступні композиції, що містять карипразину гідрохлорид, у яких кількість продуктів деградації, а саме гідролізу, складає менш ніж близько 1 % (маса/маса).

У додаткових втіленнях даного винаходу пропонуються композиції, що містять від близько 0,05 мг до близько 15 мг карипразину або його фармацевтично прийнятних солей, причому введення однієї дози такої композиції забезпечує in vivo наступні фармакокінетичні показники: (i) середня C_{max} менш ніж близько 26,3 нг/мл, (ii) середня $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 2 нг.год./мл і (iii) середнє T_{max} близько 3 годин або більш.

У іншому втіленні даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить:

- (a) від близько 0,5 % до близько 15 % транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду,
 (b) від близько 5 % до близько 95 % лактози моногідрату,
 (c) від близько 0 % до близько 10 % тальку,
 (d) від близько 0 % до близько 5 % колоїдного діоксиду кремнію,
 (e) від близько 0 % до близько 15 % натрію гліколяту крохмалю,
 (f) від близько 0 % до близько 15 % гідроксипропілцелюлози й
 (g) від близько 0,1 % до близько 3 % стеарату магнію.

У ще одному втіленні даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що

містить:

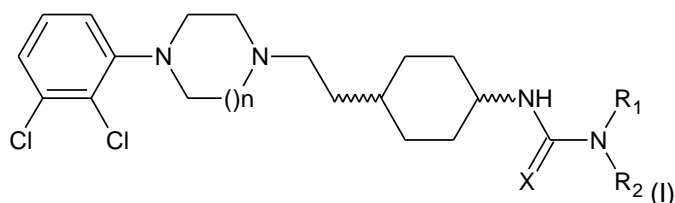
- (a) від близько 0,5 % до близько 15 % транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду
 (b) від близько 0,1 % до близько 20 % карбонату натрію,
 (c) від 0 % до близько 10 % тальку,
 (d) від 0 % до близько 5 % колоїдного діоксиду кремнію,
 (e) від 0 % до близько 15 % натрію гліколяту крохмалю,
 (f) від близько 5 % до близько 95 % мікрокристалічної целюлози й
 (g) від близько 0,1 % до близько 3 % стеарату магнію.

В інших втіленнях даного винаходу пропонуються композиції, що містять карипразину гідрохлорид, у яких активний інгредієнт вивільняється зі швидкістю більш ніж близько 80 % у перших близько 60 хвилин після введення композиції пацієнтові, що потребує того.

У ще одному втіленні даного винаходу пропонуються способи лікування станів, за яких потрібна модуляція рецепторів дофаміну; ці способи включають введення пацієнтові, що потребує цього, ефективної кількості композиції, що містить карипразин або його фармацевтично прийнятні солі; при цьому кількість продуктів гідролітичної деградації складає менш за близько 1 % (маса/маса).

Здійснення винаходу

Одне втілення даного винаходу включає транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, причому композиція за даним винаходом містить менш ніж близько 1 % (маса/маса) транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі. В патентній заявці США №2006/0229297 розкриваються похідні (тіо)-карбамоїлциклогексану як антагоністи рецептора дофаміну D₃/D₂. Всі наведені в цій публікації похідні повністю включаються в цей документ шляхом посилання. Одна з описаних там сполук має структурну



де R₁ і R₂ (кожен незалежно) являють собою водень, алкіл, алкеніл, арил, циклоалкіл або ароїл,

або R₁ і R₂ утворюють гетероцикл з сусіднім атомом азоту;

X представляє O або S;

n дорівнює 1 або 2;

та/або їхні геометричні ізомери й/або стереоізомери й/або діастереомери й/або солі й/або гідрати й/або сольвати.

Сполуки формули (I) активні при пероральному прийомі та є вельми потужними антагоністами дофаміну для рецепторів D₃/D₂, причому їх здатність до зв'язування з рецепторами D₃ значно вища, ніж з рецепторами D₂.

Виявлено, що сполуки формули (I) не стійкі до гідролізу. Наприклад, транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлорид (карпипразину гідрохлорид) піддається гідролітичному розщеплюванню по амідному зв'язку з утворенням транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексиламіну дигідрохлориду (De-BOC). Заявники виявили, що сполуки формули (I) піддаються деградації шляхом гідролізу, коли в композиції, що містить їх, присутні зазвичай використовувані експієнти (наприклад, безводний фосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза з вмістом води 5 %). Утворення в фармацевтичній композиції таких продуктів деградації, як De-BOC, згубно для її активності. Крім того, якщо кількість продукту деградації перевищує встановлені FDA межі,

мають бути зроблені додаткові випробування для перевірки безпеки й токсичності препарату. Таким чином, розумно розробити стабільні біологічно доступні композиції, що містять, наприклад, карипразин і його солі, в яких кількість продукту деградації не виходить за межі, встановлені FDA.

Проте одержувати стабільні біологічно доступні лікарські форми, що містять сполуки формули (I), зовсім не просто. Наприклад, використання мікрокристалічної целюлози з низькою вологістю (наприклад, Avicel PH 112), вологопоглинальних агентів (наприклад, оксиду магнію) або хелуючих агентів (наприклад, етилендіамінтетраоцтової кислоти - EDTA) не забезпечує одержання композицій з підвищеною стабільністю відносно утворення продукту деградації шляхом гідролізу.

Заявники виявили, що проте можна одержати стабільні біологічно доступні лікарські форми з негайним вивільненням активних речовин, що містять сполуки формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі (наприклад, карипразину гідрохлорид). Такі композиції мають підвищену стабільність відносно утворення продуктів деградації, характеризуються високою біологічною доступністю та їхні активні інгредієнти вивільняються в середовищі шлунку, наприклад при pH 1-4.

У одному з варіантів даного винаходу стабільні композиції можуть бути одержані в результаті контролю pH в мікрооточенні твердої фази композиції. Так, в одному своєму втіленні даний винахід стосується фармацевтичних композицій (наприклад, твердих лікарських форм для перорального прийому), що містять сполуки формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі й сполуки, що впливають на pH оточення твердої композиції (наприклад, забуферювальні агенти, зрушуючі pH у кислий або лужний бік). Відповідні забуферювальні агенти включають, наприклад, органічні сполуки (наприклад, триетиламін, аргінін, діетаноламін або меглумін), солі вугільної кислоти - середні (наприклад, карбонат натрію, карбонат літію, карбонат калію, карбонат магнію) й кислоти (наприклад, бікарбонат натрію, бікарбонат літію, бікарбонат калію, бікарбонат магнію). Зразкова композиція містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль (наприклад, карипразину гідрохлорид) і карбонат натрію. В деяких втіленнях даного винаходу кількість забуферювального агента (наприклад, карбонату натрію) складає від близько 0,1 % до близько 50 % (маса/маса), наприклад, від близько 1 % до близько 15 % (маса/маса). Прийнятне співвідношення між кількостями сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й забуферювального агента складає, наприклад, від близько 1,2 до близько 12,8. У деяких втіленнях даного винаходу pH мікрооточення композиції складає більш ніж близько 6, наприклад, більш ніж близько 8, більш ніж близько 9, більш ніж близько 10.

Не прагнучи зв'язати свої міркування теоретичними міркуваннями, заявники вважають, що підвищення pH мікрооточення твердої фази композиції за даним винаходом збільшує стабільність активного інгредієнта відносно деградації завдяки тому, що скорочується іонізація слабкої основної лікарської речовини й тим самим пригнічується гідроліз.

У іншому варіанті даного винаходу стабільні композиції можуть бути одержані в результаті комбінування сполук формули (I) або їхніх фармацевтично прийнятних солей з ексипієнтами, що мають низьку активність води (наприклад, ексипієнтами, що містять мало вільної води, яка могла б вивільнитися, приводячи до деградації активного інгредієнта шляхом гідролізу). Заявники виявили, що, як не дивно, сумарна кількість води, присутньої в ексипієнті, не є визначальним чинником для деградації шляхом гідролізу, а критичне значення в цьому відношенні має та кількість присутньої в ексипієнті води, яка може з нього вивільнитися. Наприклад, у композиціях на основі карипразину гідрохлориду, до складу яких входить Avicel PH 102 (мікрокристалічна целюлоза, що містить близько 5 % води), у відсутність забуферювального агента (наприклад, карбонату натрію) після зберігання протягом 1 місяця при 40°C і відносній вологості 75 % утворюється значна кількість De-Вос. А в композиціях на основі карипразину гідрохлориду, до складу яких входить лактози моногідрат, що містить близько 5 % води, після зберігання в таких самих умовах протягом 6 місяців De-Вос не виявлявся.

Таким чином, в іншому своєму втіленні даний винахід стосується фармацевтичних композицій (наприклад, твердих лікарських форм для перорального прийому), що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і ексипієнт, вибраний з лактози моногідрату, прежелатинованого крохмалю (наприклад, крохмалю 1500), маніту й дигідрату двозаміщеного фосфату кальцію. Зразкова композиція містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль (наприклад, карипразину гідрохлорид) і лактози моногідрат. Інша зразкова композиція містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і дигідрат двозаміщеного фосфату кальцію. Ще одна зразкова композиція містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і маніт.

У деяких варіантах сполук формули (I), коли R₁ і/або R₂ являють собою алкіл, алкільна група

є заміщеним або незаміщеним насиченим вуглеводневим радикалом, який може бути нерозгалуженим або розгалуженим і містить від близько 1 до близько 6 атомів вуглецю (наприклад, від 1 до 4 атомів вуглецю), і за необхідністю заміщається однією або кількома C_{1-6} -алкоксикарбонільними групами, арильними (наприклад, фенільними) групами або (C_{1-6} -алкоксикарбоніль)- C_{1-6} -алкільними групами або їх комбінаціями.

У додаткових варіантах R_1 і R_2 утворюють з сусіднім атомом азоту гетероцикл, який може бути насиченим або ненасиченим, за необхідністю заміщеним, моноциклічним або біциклічним і може містити також гетероатоми, вибрані з O, N або S. Наприклад, гетероцикл може бути піролідіном, піперазином, піперидином або морфоліном.

У додаткових варіантах, коли R_1 і/або R_2 являють собою алкеніл, алкенільна група може містити 2-7 атомів вуглецю і 1-3 подвійних зв'язки.

У додаткових варіантах, коли R_1 і/або R_2 являють собою арил, арильна група може бути вибрана із за необхідністю заміщених моно-, бі- або трициклічних арильних груп, як, наприклад (не обмежуючись наведеними прикладами) фенільна, нафтильна, фторнонільна або антрахінонільна групи (наприклад, фенільна або нафтильна). Арильна група може бути заміщеною однією або кількома C_{1-6} -алкокси-групою, трифтор- C_{1-6} -алкоксигрупою, C_{1-6} -алкоксикарбонільною групою, C_{1-6} -алканойльною групою, арильною групою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, галогеном, ціаногрупою або їх комбінаціями.

У додаткових варіантах, коли R_1 і/або R_2 являють собою циклоалкіл, циклоалкільна група може бути вибрана із за необхідністю заміщених моно-, бі- або трициклічних циклоалкільних груп, як, наприклад, циклогексил або адамантил.

У додаткових варіантах, коли R_1 і/або R_2 являють собою ароїл, арильна група визначається, як указано вище, наприклад, є фенілом.

В ілюстративних втіленнях даного винаходу сполукою формули (I) є транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовина або фармацевтично прийнятна її сіль, наприклад транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлорид.

У додаткових втіленнях даний винахід відноситься до композицій, що містять транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або фармацевтично прийнятну її сіль, у яких De-BOC присутній у кількості, меншій за близько 1 % (маса/маса), наприклад менш ніж близько 0,5 % (маса/маса). Наприклад, відповідно до постанов FDA De-Boc присутній у кількості менше 1 % (маса/маса) (для лікарських форм, що містять до близько 5 мг активного агента), менш ніж близько 0,5 % (маса/маса) (для лікарських форм, що містять від близько 5,1 мг до близько 10 мг активного агента), менш ніж близько 0,5 % (маса/маса) (для лікарських форм, що містять від близько 10,1 мг до близько 40 мг активного агента).

Склади зразкових композицій на основі карипразину гідрохлориду представлені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Композиції, що містять лактози моногідрат

Інгредієнт	Функція інгредієнта	Діапазон вмісту (% маса/маса)	Кращий діапазон вмісту (% маса/маса)	Перший зразковий вміст (% маса/маса)	Другий зразковий вміст (% маса/маса)
Лактози моногідрат	Наповнювач	5-95	75-95	89,0	85,9
Карипразину гідрохлорид	Активний початок	0,5-15	0,8-4	0,8	3,9
Тальк USP	Покращує ковзання	0-10	0-5	2,5	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	Покращує ковзання	0-5	0-2	1,0	2,5
Натрію гліколят крохмалю	Дезінтегруючий агент	0-15	2-8	4,0	4,0
Гідроксипро-пілцелюлоза	Сполучний агент	0-15	2-8	2,0	2,0
Магнію стеарат	Змащувальний агент	0,1-3,0	0,25-2,0	0,7	0,7
Загалом (ядро пігулки)		100,0	100,0	100,0	100,0
Плівка Opadry	Оболонка пігулки	1-10	2-5	3,0	3,0
Загалом (пігулка з оболонкою)				103,0	103,0

Таблиця 2

Композиції, що містять карбонат натрію

Інгредієнт	Функція інгредієнта	Діапазон вмісту (% маса/маса)	Кращий діапазон вмісту (% маса/маса)	Зразковий вміст (% маса/маса)
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH102)	Наповнювач	5-95	75-95	86,2
Карипразину гідрохлорид	Активний початок	0,5-15	0,8-4	0,8
Тальк USP	Покращує ковзання	0-10	0-5	3,0
Колоїдний діоксид кремнію	Покращує ковзання	0-5	0-2	1,0
Натрію гліколят крохмалю	Дезінтегруючий агент	0-15	2-8	3,0
Магнію стеарат	Сполучний агент	0,1-3,0	0,25-2,0	1,0
Натрію карбонат	Модулятор pH	0,1-20	5-10	5,0
Загалом (ядро пігулки)		100,0	100,0	100,0
Плівка Opadry	Оболонка пігулки	1-10	3,0	3,0
Загалом (пігулка з оболонкою)			103,0	103,0

Що стосується концентрації в плазмі крові композицій з негайним вивільненням лікарської речовини за даним винаходом, той час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) у людини варіюється в межах від близько 3 годин до близько 6 годин, а *in vitro* швидкість вивільнення така, що більш ніж близько 80 % активного агента вивільняється за час близько 60 хвилин, переважніше близько 30 хвилин.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом дозволяють впливати на C_{max} , змінюючи концентрацію композиції, при цьому T_{max} препарату істотно не змінюється. Композиції з негайним вивільненням лікарської речовини, описані в даному винаході, забезпечують бажану T_{max} без зниження початкового піку (C_{max}).

Інший об'єкт даного винаходу стосується композицій, що містять від близько 0,05 мг до близько 15 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі, які будучи введені однократно, забезпечують *in vivo* фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 26,3 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 2 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш. Наприклад, композиція за даним винаходом забезпечує фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові *in vivo*, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 22,5 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 3 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш.

У одному втіленні даного винаходу композиція за даним винаходом містить близько 0,1 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі, й уведення однієї дози цієї композиції забезпечує *in vivo* фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 0,2 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 2 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш. Наприклад, композиція за даним винаходом забезпечує фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові *in vivo*, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 0,2 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 3 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш.

У одному втіленні даного винаходу композиція за даним винаходом містить близько 0,25 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі, й уведення однієї дози цієї композиції забезпечує *in vivo* фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 0,5 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 5 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш. Наприклад, композиція за даним винаходом забезпечує фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові *in vivo*, що характеризується (i) середньою

основної сполуки, що грає роль основи, з неорганічною або органічною кислотою, внаслідок чого утворюється сіль, наприклад солі соляної, сірчаної, фосфорної, метансульфонової, камфоросульфонової, щавлевої, малеїнової, бурштинової, лимонної, мурашиної, бромистоводневої, бензойної, винної, фумарової, саліцилової, мигдалевої й карболової кислот.

5 Фармацевтично прийнятні солі також включають речовини, одержувані в результаті взаємодії основної сполуки, що грає роль кислоти, з відповідною основою, внаслідок чого утворюється сіль, наприклад солі натрію, калію, кальцію, магнію, амонію й холіну. Фахівцям у даній галузі техніки має бути ясно, що для одержання солі в результаті взаємодії наявної речовини з відповідною неорганічною або органічною кислотою можна використовувати ряду відомих

10 методів. Відповідно, відомі методи й для одержання солей лужних і лужноземельних металів шляхом взаємодії сполук за даним винаходом з відповідними основами.

Нижче перераховані ще приклади солей, які можуть бути одержані в результаті взаємодії з неорганічними або органічними кислотами: ацетати, адипати, альгінати, цитрати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, камфорати, диглюконати, циклопентанпропіонати, додецилсульфати, етансульфонати, глюкогептанати, гліцерофосфати, напівсульфати, гептанати, гексаноати, фумарати, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксі-етансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, нікотинати, 2-нафталінсульфонати, оксалати, пальмоати (пальмітати), пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіоціанати, тозилати, мезилати й ундеканати.

20 Наприклад, фармацевтично прийнятна сіль може бути гідрохлоридом, гідробромідом або мезилатом. У одному втіленні даного винаходу фармацевтично прийнятна сіль є гідрохлоридом.

У іншому втіленні композиції за даним винаходом містять транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлорид.

25 У ще одному своєму втіленні даний винахід стосується композицій, що містять від близько 0,05 мг до близько 15 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду, близько 0,1 мг, близько 0,25 мг, близько 0,5 мг, близько 1 мг, близько 1,5 мг, близько 2 мг, близько 2,5 мг, близько 3 мг, близько 4,5 мг, близько 5 мг, близько 6 мг, близько 7,5 мг, близько 9 мг, близько 12,5 мг або близько 15 мг. У інших втіленнях композицію за даним винаходом вводять пацієнтів в кількості в діапазоні між будь-якими двома з указаних доз.

У ще одному своєму втіленні даний винахід стосується композицій, що містять від близько 0,05 мг до близько 15 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду, введення однієї дози яких забезпечує фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові *in vivo*, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 26,3 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 2 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш. Наприклад, композиція за даним винаходом забезпечує фармакокінетичний профіль препарату в плазмі крові *in vivo*, що характеризується (i) середньою C_{max} менш ніж близько 22,5 нг/мл, (ii) середньою $AUC_{0-\infty}$ більш ніж близько 3 нг.год./мл і (iii) середнім T_{max} близько 3 годин або більш.

Деякі сполуки, вживані в композиціях за даним винаходом, описаних у цьому документі, можуть існувати в різних поліморфних формах. Як відомо в даній галузі техніки, поліморфізм – це здатність сполуки сполуки утворювати більш ніж одну кристалічну форму. Застосування таких поліморфних форм вказаних сполук входить в обсяг винаходу.

45 Деякі сполуки, вживані в композиціях за даним винаходом, описаних у цьому документі, можуть існувати в різних сольватних формах. Сольвати сполук за даним винаходом можуть також утворюватися, коли молекули розчинника в процесі кристалізації включаються в кристалічну решітку такої сполуки. Наприклад, прийнятні сольвати включають гідрати, наприклад моногідрати, дигідрати, сесквігідрати й напівгідрати. Застосування таких сольватів входить в обсяг даного винаходу.

Лікарські форми

Методи одержання різних композицій, придатних для введення в організм сполук за даним винаходом, неодноразово описані в доступній спеціальній літературі. Приклади потенційно придатних композицій і препаратів є, наприклад, у роботах Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (редакція, що діє); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) редакція, що діє, публікація Marcel Dekker, Inc., а також у Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (чинна редакція).

60 Спосіб введення в організм і лікарські форми тісно пов'язані з терапевтичними кількостями

лікарських речовин або композицій, бажаних і ефективних для вибраного лікувального застосування.

Прийнятні лікарські форми включають (але не обмежуються перерахованим нижче) форми для перорального, ректального, сублінгвального, трансбукального, інтраназального, інтраокулярного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, черезшкірного, інтраспінального, інтратекального, внутрішньосуглобного, внутрішньоартеріального, субарахноїдального, інтрабронхіального, інтралімфального й внутрішньо маткового внутрішньоматочного введення та інші лікарські форми для системної дії активних інгредієнтів. Переважні композиції, придатні для перорального введення (наприклад, пігулки, капсули).

Щоб одержати такі фармацевтичні лікарські форми, зазвичай активний інгредієнт за даним винаходом змішують з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методів складання фармацевтичних препаратів. Носій може бути представлений широким розмаїттям форм, вибір з яких залежить від бажаної форми препарату при потрібному способі введення його в організм.

При одержанні композицій у формі для перорального застосування можуть використовуватися звичайні фармацевтичні середовища. Так, у разі рідких препаратів для перорального введення, як, наприклад, суспензії, еліксири й розчини, придатні носії й додаткові компоненти включають воду, гліколі, масла, спирти, ароматизуючі агенти, консерванти, фарбники тощо. В разі твердих препаратів для прийому через рот, наприклад, порошків, капсул і пігулок, придатні носії й додаткові компоненти включають крохмалі, цукри, розчинники, гранулюючі агенти, змащувальні й поліпшуючі ковзання агенти, сполучні речовини, дезінтегруючі агенти тощо. Прийнятні носії й додаткові компоненти включають, наприклад, цукрозу, маніт, поліетиленгліколь, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, лаурилсульфат натрію, кремофор, твіни, спани, плуроніки (полосамери), мікрокристалічну целюлозу, фосфат кальцію, тальк, колоїдний діоксид кремнію, віск, жирні кислоти тощо.

Найбільш переважною лікарською формою для перорального прийому є пігулки й капсули, оскільки їх легко вводити в організм. Якщо потрібно, пігулки можна покрити цукровою або кишковорозчинною оболонкою, використовуючи зазвичай вживані для цього методи.

В разі композицій, призначених для парентерального введення, носій зазвичай містить стерильну воду, але може включати також інші інгредієнти, наприклад агенти, що поліпшують розчинність або збереження препарату. Можливе також виготовлення розчинів для ін'єкцій; у такому разі можуть застосовуватися стабілізуючі агенти.

В деяких випадках застосування композицій за даним винаходом може бути переважним використовувати активний агент у складі вектора, наприклад активний агент може бути поміщений усередині ліпосом або інших "ємностей" або ж активний агент може бути пов'язаний (наприклад, ковалентно, координаційно за асоціативним механізмом або шляхом хелування) з відповідною біологічною молекулою, вибраною, наприклад, з білків, ліпопротеїнів, глікопротеїнів і полісахаридів.

У способах лікування за даним винаходом можуть використовуватися композиції, придатні для перорального введення, які можуть бути представлені дискретними лікарськими формами, як, наприклад, капсули, облатки, пігулки або льодяники; кожна одиниця такої форми містить певну кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул. За необхідністю можна застосовувати суспензії у водному або неводному середовищі, наприклад сиропи, еліксири, емульсії або краплі.

Пігулки можуть виготовлятися шляхом пресування або формування, або вологої грануляції, за необхідністю з додаванням допоміжних інгредієнтів. Пресовані пігулки можуть бути виготовлені за допомогою відповідного пресувального устаткування, причому активний інгредієнт може бути в сипкій формі, наприклад у вигляді порошку або гранул, які за необхідністю змішують, наприклад, зі сполучними, дезінтегруючими, змащувальними агентами, інертним розчинником, поверхнево-активними речовинами або знебарвлюючими агентами.

Пігулки, одержані шляхом пресування суміші порошкового активного інгредієнта з відповідним носієм, можуть бути відформовані на відповідному устаткуванні.

Сироп одержують, додаючи активну сполуку в концентрований водний розчин цукру, наприклад цукрози, до якого можуть бути додані будь-які допоміжні інгредієнти. Такі допоміжні інгредієнти включають ароматизатори, прийнятні консерванти, агенти для протидії кристалізації цукру, агенти для підвищення розчинності інших інгредієнтів, наприклад багатоатомні спирти (гліцерин, сорбіт і тому подібне).

Композиції, придатні для парентерального введення, зазвичай містять стерильний водний препарат активної сполуки, переважно ізотонічний крові пацієнта (наприклад, фізіологічний сольовий розчин). Такі композиції можуть включати суспендуючі агенти, й загусники, а також ліпосоми або інші системи мікрочасток для спрямування активної сполуки в компоненти крові

або органи-мішені. Композиції за даним винаходом можуть бути представлені у вигляді однодозової або багатовдозової лікарської форми.

Парентеральне введення може включати будь-яку прийнятну форму системного введення або ж введення безпосередньо в центральну нервову систему. Введення може бути внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, інтратекальним, внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраабдомінальним (наприклад, внутрішньочеревинним), та ін., здійснюваним за допомогою інфузійних насосних систем (зовнішніх або імплантованих) або будь-яких інших прийнятних засобів, відповідних для бажаного способу введення препарату в організм.

Композиції для інтраназального або трансбукального введення у вигляді аерозолу (наприклад, вдихувані форми) можуть містити водні розчини активних сполук з консервуючими агентами й агентами, що забезпечують ізотонічність препарату рідинам організму. В разі таких препаратів краще доводити рН і осмотичність до величин, порівнянних з показниками, властивими слизовій носовій порожнині або іншим слизовим оболонкам. Препарати для інтраназального або трансбукального введення можуть бути у вигляді тонкодисперсного порошку, суспендованого в газоподібному носії. Такі препарати вводять в організм за допомогою будь-яких відповідних засобів або способів, наприклад розпилювальних пристроїв (небулайзерів, атомайзерів, інгаляторів-дозаторів тощо).

Композиції для ректального введення можуть бути представлені супозиторіями, що містять прийнятний носій, наприклад какаова олія, гідрогенізовані жири або гідрогенізовані жирні карбонові кислоти.

Композиції для черезшкірного введення можуть бути приготовані шляхом включення активного агента в тиксотропний або гелеподібний носій, наприклад у целюлозний матеріал (метилцелюлозу або гідроксietилцелюлозу), внаслідок чого виходить препарат, який може бути поміщений у пристрій для проникнення через шкіру, що забезпечує безпечний контакт з шкірою пацієнта.

На додаток до перерахованих вище інгредієнтів композиції за даним винаходом можуть також включати один або більш допоміжних інгредієнтів, вибраних з розчинників, забуферювальних речовин, ароматизаторів, сполучних агентів, дезінтегруючих агентів, поверхнево-активних речовин, загусників, змашувальних або поліпшуючих ковзання речовин, консервантів (включаючи антиоксиданти) тощо.

Дозування

Активний інгредієнт, присутній у композиції за даним винаходом, зазвичай може бути введений в організм у режимі дозування, що означає досягнення сумарної добової дози (для дорослих), що становить, наприклад, від близько 0,05 мг до близько 50 мг, від близько 0,1 мг до близько 20 мг, від близько 0,1 мг до близько 15 мг, від близько 0,1 мг, до близько 12,5 мг.

У деяких втіленнях даного винаходу фармацевтична композиція включає близько 0,05 мг, близько 0,1 мг, близько 0,2 мг, близько 0,25 мг, близько 0,3 мг, близько 0,4 мг, близько 0,5 мг, близько 0,75 мг, близько 1 мг, близько 1,5 мг, близько 2 мг, близько 2,5 мг, близько 3 мг, близько 3,5 мг, близько 4 мг, близько 4,5 мг, близько 5 мг, близько 5,5 мг, близько 6 мг, близько 6,5 мг, близько 7 мг, близько 7,5 мг, близько 8 мг, близько 8,5 мг, близько 9 мг, близько 9,5 мг, близько 10 мг, близько 10,5 мг, близько 11 мг, близько 11,5 мг, близько 12,0 мг, близько 12,5 мг, близько 13,0 мг, близько 13,5 мг, близько 14,0 мг, близько 14,5 мг або близько 15,0 мг активного інгредієнта, наприклад транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або фармацевтично прийнятної її солі (наприклад, транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду).

Наприклад, фармацевтична композиція за даним винаходом містить близько 0,1 мг, близько 0,25 мг, близько 0,5 мг, близько 1 мг, близько 1,5 мг, близько 2 мг, близько 2,5 мг, близько 3 мг, близько 5 мг, близько 6 мг, близько 7,5 мг, близько 9 мг, близько 12,5 мг або близько 15,0 мг активного інгредієнта, наприклад транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі (наприклад, транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду).

В ще одному втіленні даного винаходу активний інгредієнт (наприклад, транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовина або її фармацевтично прийнятна сіль) присутній у композиції в кількості в межах, окреслених будь-якими двома з указаних тут значень (наприклад, від близько 0,1 мг до близько 15 мг, від близько 0,5 мг до близько 12,5 мг, від близько 1,5 мг до близько 6 мг, від близько 6 мг до близько 12,5 мг).

Бажана доза може вводитися однократно вся цілком, наприклад вранці або увечері, або ж цю добову дозу вводять у декілька прийомів, розділених потрібними інтервалами часу протягом доби. Наприклад, добова доза може бути розділена на один, два, три або чотири прийоми.

Тривалість лікування може бути вельми різною й складати дні, тижні, місяці, роки, десятиліття - доки досягається позитивний ефект.

Способи лікування

У даному винаході також пропонуються способи лікування станів, при яких потрібна модуляція рецепторів дофаміну, зокрема рецепторів D₃ і/або D₂. У інших втіленнях даного винаходу пропонуються способи лікування станів, при яких потрібна модуляція рецепторів дофаміну D₃ і/або D₂ з використанням однієї або більше композицій за даним винаходом.

Порушення функціонування дофамінергічної нейромедіаторної системи грає роль у патогенезі ряду психіатричних і нейродегенеративних захворювань, наприклад шизофренії, наркотичної залежності й хвороби Паркінсона. Дія дофаміну опосередковується щонайменше п'ятьма різними рецепторами дофаміну, що належить до сімейств D₁ - (D₁, D₅) або D₂ - (D₂, D₃, D₄). Показано, що рецептори D₃ розподілені в дофамінергічних системах мозку специфічним чином. А саме, в певних лімбічних структурах, наприклад у прилеглому ядрі (nucleus accumbens) і в острівцях Каллеха вони присутні у високій щільності. Тому прицільна дія на рецептори D₃ відкрила б можливість для більш виборчої модуляції дофамінергічних функцій і тим самим до успішнішого лікування таких розладів, як шизофренія, порушення емоційної сфери й когнітивних функцій, наркотична та інші залежності (див., наприклад, Sokoloff, P. et al.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C., et al.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231); про залежності див., наприклад, у роботі Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371); про хворобу Паркінсона див., наприклад, у роботі Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12, 391); про біль див., наприклад, у роботі Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Рецептори дофаміну D₂ є всюди в мозку; відомо, що вони беруть участь у безлічі фізіологічних функцій і патологічних станів. Антагоністи дофаміну, що блокують рецептори D₂, широко використовуються як, наприклад, нейролептики. Проте відомо також, що масована дія антагоністів дофаміну на рецептори D₂ веде до таких небажаних побічних ефектів, як екстрапірамідальні рухові розлади, придушення психомоторних функцій або порушення когнітивних функцій. Ці побічні явища істотно обмежують використання D₂-антагоністів з лікувальною метою. (Wong A. H. C. et al., Neurosci. Biobehav. Rev., 27, 269, 2003).

Об'єктом даного винаходу є також способи лікування станів, при яких потрібна переважна модуляція рецепторів дофаміну D₃ і/або D₂, наприклад психозів (наприклад, шизофренії, шизоафективних розладів), супутніх шизофренії порушень розумової діяльності, слабкої і помірної когнітивної недостатності, недоумства, зв'язаних з недоумством психотичних станів, психотичної депресії, маніакального синдрому (включаючи гострий), параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона й паркінсонізму, викликаного нейролептиками, а також пізньої дискінезії), розладів апетиту (наприклад, булімії), розладів з дефіцитом уваги, розладів з гіперактивністю у дітей, депресії, тривожності, статевої дисфункції, розладів сну, блювоти, агресивності, аутизму й наркотичної залежності; ці способи включають введення пацієнтові, що цього потребує, ефективної кількості сполуки й/або композиції за даним винаходом.

Антагоністи дофаміну, що впливають на рецептори D₃/D₂ (переважно D₃), за даним винаходом переважно використовуються для лікування шизофренії, шизоафективних розладів, супутніх шизофренії порушень розумової діяльності, слабкої й помірної когнітивної недостатності, недоумства, зв'язаних з недоумством психотичних станів, психотичної депресії, маніакальних станів, параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона й паркінсонізму, викликаного нейролептиками), депресії, тривожності, наркотичної залежності (наприклад, кокаїнової).

Специфічне поєднання двох опосередкованих рецепторами дій, описаних вище, відкриває можливість одночасного прояву позитивного ефекту блокування як рецепторів D₃ (наприклад, стимуляція когнітивних функцій, придушення симптомів екстрапірамідальних рухових розладів, придушення наркотичної залежності), так і рецепторів D₂ (антипсихотичний ефект). Крім того, та сама комбінація дій приводить, як не дивно, до нівеляції негативних сторін блокування рецепторів D₂ (наприклад, симптомів екстрапірамідальних порушень, придушення психомоторних функцій, порушень когнітивних функцій).

У своїх ілюстративних втіленнях даний винахід відноситься до способів лікування шизофренії (наприклад, позитивних симптомів шизофренії, негативних симптомів шизофренії). В інших втіленнях даний винахід відноситься до способів лікування порушень когнітивних функцій, пов'язаних з шизофренією.

У іншому своєму втіленні даний винахід відноситься до способів лікування гострого маніакального психозу.

У ще одному втіленні даний винахід відноситься до способів лікування біполярного розладу.

Визначення

Термін „фармацевтично прийнятний” означає біологічно або фармакологічно сумісний із застосуванням *in vivo* у тварин і людини, переважно маючи на увазі схвалення з боку контролюючої державної установи або реєстрацію у Фармакопеї США або інших загальноновизнаних фармакопеех для застосування у тварин, зокрема в людини.

Термін "шизофренія" в цьому документі включає групу психічних розладів, що характеризуються дефектами мислення й сприйняття, й охоплює шизофренію (і всі її підтипи - параноїдна, кататонічна, дезорганізована, залишкова, недиференційована) та інші психотичні розлади (відповідно до керівництва Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association, or The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992): World Health Organization), як, наприклад, шизофреніформні й шизоафективні розлади, швидкоплинний психотичний розлад тощо.

При клінічній оцінці шизофренії зазвичай характеризується так званими позитивними симптомами, наприклад галюцинаціями (особливо слуховими галюцинаціями, які, як правило, сприймаються як "голоси"), дезорганізацією мислення й маревними ідеями, а також негативними симптомами, до яких належать, наприклад, зниження яскравості емоцій і емоційних реакцій (афект сплоснення), бідність мови (алогія), нездатність отримувати задоволення (ангедонія), порушення вольових функцій (гіпобулія).

Термін "негативні симптоми шизофренії" стосується групи симптомів цього захворювання, які можна вважати дефіцитними, обумовленою втратою або послабленням тих або інших функцій мислення або діяльності. Негативні симптоми шизофренії добре відомі в даній галузі техніки; вони включають афект (що характеризується, наприклад, слабко вираженою або не реагуючою на оточуюче мімікою, уникненням або нездатністю до візуального контакту, збідненістю спектру поз і жестикуляції) сплоснення, алогію (збідненість мови або стислість, лаконічність і/або беззмисловність мовних конструкцій), гіпо- або абулію (що характеризується послабленням або втратою здатності до ініціативи й цілеспрямованої продуктивної діяльності), ангедонію (втрату здатності до отримання задоволення, відсутність інтересу до будь-чого), асоціальність (уникнення спілкування, скорочення соціальних контактів), апатію та інші прояви. Негативні симптоми шизофренії оцінюють за допомогою відомих у даній галузі техніки методологічних підходів, які включають (але не обмежуються нижчеокресленим) визначення показників по шкалах BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale – шкала короткої психіатричної оцінки) й PANSS (Positive and Negative Symptom Scale – шкала позитивних і негативних симптомів). У цих двох шкалах є підшкали й показники, які можна використовувати для кількісної оцінки негативних симптомів. Розроблені також інші шкали для оцінки саме негативних симптомів, наприклад SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – шкала для оцінки негативних симптомів), NSA (Negative Symptoms Assessment – оцінка негативних симптомів) і SDS (Schedule for the Deficit Syndrome – схема дефіцитних синдромів). Підшкали з BPRS і PANSS можна також використовувати для оцінки позитивних симптомів, хоча існують також специфічні для позитивних симптомів методи оцінки, наприклад, SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – шкала для оцінки позитивних симптомів).

Термін "порушення/дефект когнітивних функцій, пов'язане з шизофренією" стосується недостатності розумової діяльності у хворих шизофренією. Порушення когнітивних функцій при шизофренії – суттєва ознака цього захворювання (тобто ця ознака не є результатом лікування або клінічних симптомів). Порушення когнітивних функцій включає (але не обмежується нижчеокресленим) дефіцит уваги/вігильності, недостатність оперативної пам'яті, погіршення запам'ятовування мовних конструкцій, недостатність зорово-просторової пам'яті, послаблення здатності до судження/прийняття рішень, недостатність соціальних когнітивних функцій. Існує безліч нейропсихологічних тестів, уживаних для оцінки порушень когнітивних функцій при шизофренії, наприклад WCST (Wisconsin Card Sorting Test - тест Вісконсіна сортування карток).

Терміни "лікування", "лікувати", "лікувальний" стосуються одного або більш з наступних понять: послаблення або полегшення щонайменше одного симптому обговорюваного розладу в даного пацієнта; послаблення або полегшення інтенсивності й/або тривалості прояву даного розладу в даного пацієнта; також зупинка, затримка початку (тобто періоду, що передує клінічному прояву розладу) й зниження ризику розвитку або посилювання розладу.

Вираз "ефективна кількість" означає кількість композиції за даним винаходом, яка, будиши введена пацієнтові для лікування стану, розладу або захворювання, достатня для лікувального ефекту, як це визначено вище. Ефективна кількість композиції за даним винаходом варіюється залежно від активного інгредієнта, стану, що підлягає лікуванню, розладу або захворювання і його важкості, віку, маси тіла, загальногоспільного стану здоров'я й сприйнятливості ссавця, що

потребує лікування.

Термін "терапевтична ефективність" стосовно дози або кількості речовини означає таку кількість даної сполуки або фармацевтичної композиції, яка достатня для появи бажаної активності після її введення ссавцеві, що потребує того. В цьому документі стосовно

5 фармацевтичних композицій, що містять транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль, наприклад транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлорид, термін "терапевтично ефективна доза/кількість" стосується дози/кількості сполуки за даним

10 винаходом, яка в сукупності достатня для виникнення ефективної реакції після введення ссавцеві.

Об'єктом (пацієнтом), у якого введення в організм лікувальної речовини за даним винаходом ефективно для лікування того або іншого захворювання або розладу, є переважно людина, але ним може бути й будь-яка тварина, включаючи лабораторних тварин, у ситуації випробувань, скринінгу або експерименту. Таким чином, способи, сполуки й композиції за даним винаходом

15 придатні для введення будь-якій тварині, зокрема ссавцеві, включаючи (але не обмежуючись перерахованим тут) людину, домашніх тварин (наприклад, котів або собак), сільськогосподарських тварин, наприклад (не обмежуючись перерахованим тут) велику рогату худобу, коней, кіз, овець і свиней, диких тварин (як у природі, так і в неволі), лабораторних тварин, наприклад мишей, щурів, кроликів, кіз, овець, свиней, собак, котів тощо, а також птахам,

20 наприклад курям, індичкам, співочим птахам тощо, тобто придатні для медичного й ветеринарного застосування, що не можуть гідно не оцінити фахівці в даній галузі техніки.

Слова "близько" або "приблизно" означають "у межах прийнятного інтервалу погрішності для даної величини" (що визначається фахівцем у даній галузі техніки й частково залежить від того, яким чином вимірюється або визначається дана величина, тобто від обмежень системи

25 вимірювання. Наприклад, на практиці в даній галузі техніки "близько" може означати в межах 1 або більше 1 стандартного відхилення. Або ж "близько" стосовно композиції за даним винаходом може означати плюс-мінус інтервал, що становить до 20 %, переважно до 10 %, переважніше до 5 %.

Фармакокінетичні параметри, використовувані в цьому документі, включають площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу (AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$), максимальну концентрацію в плазмі крові (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) і період напіввиведення ($T_{1/2}$). Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові T_{max} , визначається як час, відповідний C_{max} . Площу під кривою концентрація-час до моменту

30 часу, відповідного останній вимірній концентрації, (AUC_{0-t}) розраховують за допомогою лінійного методу трапецій таким чином:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Рівняння 1}$$

де C_i - це концентрація в плазмі крові мемантину у відповідний момент часу забору зразка t_i , а n - число моментів часу аж до останнього вимірювання концентрації й включаючи його.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) розраховують за допомогою наступного рівняння:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad \text{Рівняння 2}$$

де λ_z - це константа швидкості виведення.

Площу під кривою концентрація-час від нульового моменту часу до безкінечності розраховують за допомогою наступного/слідуючого рівняння:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad \text{Рівняння 3}$$

де C_{last} - це остання виміряна концентрація.

Приклади

Нижченаведені приклади є чисто ілюстративними та їх не слід вважати такими, що обмежують обсяг винаходу якимось чином; ознайомившись з даним описом, фахівець у даній галузі техніки без зусиль уявить собі безліч варіантів і еквівалентів, що охоплюються даним

50 винаходом.

У даній роботі використовували наступні продукти: Avicel PH102, що є мікрокристалічною целюлозою, яку можна придбати в компанії FMC Biopolymer (Філадельфія, США)); Avicel PH 112 (мікрокристалічну целюлозу з низькою вологістю), яку можна придбати в компанії FMC Biopolymer (Філадельфія, США); Aerosil 200VV, що є колоїдним діоксидом кремнію, який можна

55 придбати в компанії Evonik Industries/Degussa (Парсиппані, США); Prosolv SMC C90, що є

мікрокристалічною целюлозою, яку можна придбати в компанії JRS Pharma (Паттерсон, США); крохмаль 1500 і Starcap 1500, що є прежелатинованими крохмаллями, які можна придбати в компанії Colorcon (Вест-Пойнт, США); Starlac (суміш 85 % лактози моногідрату і 15 % кукурудзяного крохмалю), який можна придбати в компанії Roquette Pharma (Кеокук, США); Syloid 63FP, що є силікагелем, який можна придбати в компанії Davison Chemical Division (W. R. Grace & Co., Балтімор, США).

Швидкість розчинення вимірювали за допомогою затвердженого Фармакопеею США устаткування (USP Apparatus II, лопатевої) в 500 мл 0,01 н HCl, що містить 0,25 % полісорбату 80.

Приклад 1: Одержання капсул з композицією, що містить карипразину гідрохлорид

Приклад 1А

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і безводний кальцію фосфат двозаміщений одержували згідно з Таблицею 3.

Таблиця 3

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)		
	Капсула I (0,5 мг)*	Капсула II (2,5 мг)*	Капсула III (12,5 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,5	2,7	13,6
Мікрокристалічна целюлоза	59,5	58,2	51,7
Кальцію фосфат двозаміщений безводний	40,0	39,1	34,7
Загалом	100,0	100,0	100,0

* кількість вільної основи карипразину.

Просіювали разом мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH 102) і безводний двозаміщений фосфат кальцію через сито з вічками шириною 0,80 мм. Одержаний порошок обробляли протягом 2 хвилин у міксері підвищеного різання. Одержаною порошковою сумішшю заповнювали порожні капсули за допомогою ручної капсулонаповнювальної машинки. Заповнені капсули вручну розфасовували у скляні флакони.

Стабільність композиції для капсул (при температурі 40 °C і відносній вологості/вогкості 75 %) представлена в Таблиці 4.

Таблиця 4

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)		
	Капсула I	Капсула II	Капсула III
Вихідний момент	<0,02	<0,02	<0,02
1 місяць	0,089	<0,02	<0,02
2 місяці	0,160	0,064	<0,02
3 місяці	0,199	0,076	<0,02
6 місяців	Не виявлено	0,100	<0,02

В разі капсул I через 3 місяці був виявлений високий рівень додаткового продукту деградації.

Приклад 1В

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і прежелатинований крохмаль, одержували згідно з Таблицею 5.

Таблиця 5

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)		
	Капсула I (0,5 мг)*	Капсула II (1,5 мг)*	Капсула III (6,0 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,545	1,635	6,54
Прежелатинований крохмаль	98,455	97,365	92,46
Магнію стеарат	1,000	1,000	1,000
Загалом	100,0	100,0	100,0

* кількість вільної основизаснування карипразину.

Прежелатинований крохмаль і карипразин просіювали через сито (#20) і перемішували в V-подібному змішувачі-відстійнику протягом 20 хвилин 5 разів, використовуючи на останній стадії додаткову мішалку для інтенсифікації перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. Одержаною сумішшю заповнювали капсули за допомогою капсулонаповнювальної машини MG2 Futura. Капсули розфасовували у флакони з поліетилену високої щільності (HDPE), які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Дані про стабільність композиції для капсул (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 6.

Таблиця 6

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)		
	Капсула I	Капсула II	Капсула III
Вихідний момент	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
1 місяць	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
2 місяці	0,061	0,070	Не виявлено
3 місяці	0,093	0,075	Не виявлено
6 місяців	0,159	0,106	Не виявлено

"Не виявлено" означає вміст < 0,05 % або нижче за межу вимірювання вимірювання.

Швидкості розчинення для капсул II і III представлені в Таблиці 7.

Таблиця 7

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%	
	Капсули II	Капсули III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

Приклад 1C

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і Starlac (85 % лактози моногідрату, 15 % крохмалю) одержували згідно з таблицею 8.

Таблиця 8

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)
	Капсули I (0,5 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,545
Лактози моногідрат, крохмаль (Starlac)	98,455
Магнію стеарат	1,000
Загалом	100,0

* кількість вільної основи карипразину.

Starlac і карипразин просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі-відстійнику протягом 20 хвилин 5 разів, використовуючи на останній стадії додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. Одержаною сумішшю заповнювали капсули за допомогою капсулонаповнювальної машини MG2 Futura. Заповнені капсули розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання.

Стабільність композиції в капсулах (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 9.

Таблиця 9

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)
	Капсули I
Вихідний момент	Не виявлено
2 тижні	Не виявлено
1 місяць	Не виявлено
2 місяці	Не виявлено
3 місяці	Не виявлено

Прикладзразок 1D

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і маніт, одержували згідно з таблицею 10.

Таблиця 10

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)
	Капсули I (0,5 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,545
Маніт	98,455
Магнію стеарат	1,000
Загалом	100,0

* кількість вільної основи карипразину

Маніт і карипразин просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 20 хвилин 5 разів, використовуючи на останній стадії додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. Одержаною сумішшю заповнювали капсули за допомогою капсулонаповнювальної машини MG2 Futura. Заповнені капсули розфасовували в пластикові

(HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в капсулах (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 11.

Таблиця 11

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)
	Капсули I
Вихідний момент	Не виявлено
2 тижні	Не виявлено
1 місяць	Не виявлено
2 місяці	Не виявлено
3 місяці	0,105

5

Приклад 1E

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і лактози моногідрат, одержували згідно з таблицею 12.

Таблиця 12

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)
	Капсули I (0,5 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,545
Лактози моногідрат	98,455
Магнію стеарат	1,000
Загалом	100,0

* кількість вільної основи заснування карипразину.

10

Лактози моногідрат і карипразин просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі-відстійнику протягом 20 хвилин 5 разів, використовуючи на останній стадії додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. Одержаною сумішшю заповнювали капсули за допомогою капсулонаповнювальної машини MG2 Futura. Заповнені капсули розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в капсулах (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 13.

15

Таблиця 13

Стабільність композиції

Час	Вміст DE-BOC (% маса/маса)
	Капсули I
Вихідний момент	Не виявлено
2 тижні	Не виявлено
1 місяць	Не виявлено
2 місяці	Не виявлено
3 місяці	0,124

20

Приклад 1F

Капсули, що містять карипразину гідрохлорид і Starcap 1500 (суміш кукурудзяного крохмалю й прежелатинованого крохмалю), одержували згідно з Таблицею 14.

Таблиця 14

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Вміст (% маса/маса)
	Капсули I (0,5 мг)*
Карипразину гідрохлорид	0,545
Кукурудзяний крохмаль, прежелатинований крохмаль (Starcap 1500)	98,455
Магнію стеарат	1,000
Загалом	100,0

* кількість вільної основи карипразину.

5 Starcap 1500 і карипразин просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 20 хвилин 5 разів, використовуючи на останній стадії додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. Одержаною сумішшю заповнювали капсули за допомогою капсулонаповнювальної машини MG2 Futura. Капсули розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання.

10 Стабільність композиції в капсулах (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 15.

Таблиця 15

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)
	Капсули I
Вихідний момент	Не виявлено
2 тижні	Не виявлено
1 місяць	Не виявлено
2 місяці	0,08
3 місяці	0,118

Приклад 2. Одержання стабільних композицій для пігулок, що містять карипразин

Приклад 2А

15 Композиції для пігулок, що містять карипразину гідрохлорид і лактози моногідрат, одержували згідно з Таблицею 16.

Таблиця 16

Склад композиції в пігулках

Інгредієнт	Функція інгредієнта	Вміст (% маса/маса)	Кількість в одній пігулці (мг)		
			Пігулки I 0,5 мг*	Пігулки II 2,0 мг*	Пігулки III 2,5 мг*
Лактози моногідрат	Наповнювач	88,971	62,28	249,12	311,4
Карипразину гідрохлорид	Активний початок	0,779	0,545	2,18	2,725
Тальк USP	Покращує ковзання	2,5	1,75	7,0	8,75
Колоїдний діоксид кремнію	Покращує ковзання	1,0	0,7	2,8	3,5
Натрію гліколят крохмалю	Дезінтегруючий агент	4,0	2,8	11,2	14,0
Гідроксипро-пілцелюлоза	Сполучний агент	2,0	1,4	5,6	7,0
Магнію стеарат	Змашувальний агент	0,75	0,525	2,1	2,625
Загалом		100,00	70	280	350

*кількість вільної основи карипразину.

Всі інгредієнти, окрім стеарату магнію, просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 10 хвилин. Перемішування продовжували ще 10 хвилин, використовуючи додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. З одержаної суміші формували пігулки за допомогою пігулки пресу Korsch PH106. Пігулки розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в пігулках (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 17.

Таблиця 17

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)		
	Пігулки I	Пігулки II	Пігулки III
Вихідний момент	0,07	Не виявлено	0,06
1 місяць	0,05	Не виявлено	Не виявлено
2 місяці	0,08	Не виявлено	0,05
3 місяці	0,06	Не виявлено	0,07
6 місяців	0,08	Не виявлено	0,08

Швидкості розчинення для пігулок I після зберігання при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлені в Таблиці 18.

Таблиця 18

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%				
	Вихідний момент	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

5 Швидкості розчинення для пігулок II післяотім зберігання при температурі 40 °С і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлені в Таблиці 19.

Таблиця 19

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%				
	Вихідний момент	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
	0	0	0	0	0
15	90	89	86	92	88
30	95	94	96	96	91
45	97	96	97	97	92
60	98	97	98	99	93

10 Швидкості розчинення для пігулок III після зберігання при температурі 40 °С і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлені в Таблиці 20.

Таблиця 20

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%				
	Вихідний момент	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
0	0	0	0	0	0
5	64	75	68	76	77
10	86	93	89	92	90
15	91	97	93	96	94
30	97	100	97	99	95
45	98	101	98	100	96
60	99	102	100	100	96

Приклад 2В

15 Композиції для пігулок, що містять карипразину гідрохлорид і лактози моногідрат, одержували згідно з Таблицею 21.

Таблиця 21

Склад композиції в пігулках

Інгредієнт	Функція інгредієнта	Вміст (% маса/маса)	Кількість в одній пігулці (мг)	
			Пігулки I 2,5 мг*	Пігулки II 12,5 мг*
Лактози моногідрат	Наповнювач	85,855	60,098	300,49
Карипразину гідрохлорид	Активний початок	3,895	2,727	13,635
Тальк USP	Покращує ковзання	1,0	0,7	3,5
Колоїдний діоксид кремнію	Покращує ковзання	2,5	1,75	8,75
Натрію гліколят крохмалю	Дезінтегруючий агент	4,0	2,8	14,0
Гідроксипро- пілцелюлоза	Сполучний агент	2,0	1,4	7,0
Магнію стеарат	Змащувальний агент	0,75	0,525	2,625
Загалом		100,00	70	350

*кількість вільної основи заснування карипразину.

Всі інгредієнти, окрім стеарату магнію, просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 10 хвилин. Перемішування продовжували ще 10 хвилин, використовуючи додаткову мішалку, що інтенсифікує перемішування. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. З одержуваної суміші формували пігулки за допомогою пігулки пресу Korsch PH106. Пігулки розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в пігулках (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 22.

Таблиця 22

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)	
	Пігулки I	Пігулки II
Вихідний момент	0,0265	Не виявлено
1 місяць	0,02	Не виявлено
2 місяці	Не виявлено	Не виявлено
3 місяці	Не виявлено	Не виявлено
6 місяців	Не виявлено	Не виявлено

Швидкості розчинення для пігулок I після зберігання при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлені в Таблиці 23.

Таблиця 23

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%				
	Вихідний момент	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	Не визначали
10	95	90	89	91	Не визначали
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

5 Швидкості розчинення для пігулок II після зберігання при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлені в Таблиці 24.

Таблиця 24

Швидкості розчинення

Час (хвил)	Вивільнення%				
	Вихідний момент	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	Не визначали
10	93	89	83	86	Не визначали
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

Приклад 2С

10 Пігулки, що містять карипразину гідрохлорид і карбонат натрію як забуферювальний агент, одержували згідно з Таблицею 25.

Таблиця 25

Склад композиції в пігулках

Інгредієнт	Функція інгредієнта	Вміст (% маса/маса)
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102)	Наповнювач	86,221
Карипразину гідрохлорид	Активний початок	0,779
Тальк USP	Покращує ковзання	3,000
Колоїдний діоксид кремнію	Покращує ковзання	1,000
Натрію гліколят крохмалю	Дезінтегруючий агент	3,000
Магнію стеарат	Змащувальний агент	1,000
Натрію карбонат	Модулятор pH	5,000
Загалом		100,000

15 Всі інгредієнти, окрім стеарату магнію, просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 15 хвилин. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. З одержаної суміші формували пігулки за допомогою пігулки пресу Korsch PH106. Пігулки розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в пігулках (при

температурі 40 °C і відносній вологості 75 %) у флаконах HDPE, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 26.

Таблиця 26

Стабільність композиції

Час	Вміст De-BOC (% маса/маса)
Вихідний момент	Не виявлено
2 тижні	Не виявлено
1 місяць	0,090
2 місяці	0,102
3 місяці	0,176
6 місяців	0,165

- 5 Дані про кількість De-BOC, наявний у композиціях, що містять різну кількість карбонату натрію (що зберігалися впродовж 3 місяців при температурі 40 °C і відносній вологості (ВВ) 75 % у герметично укупорених флаконах 60 мл HDPE без десикатору) представлені в Таблиці 27. Для вимірювань одержували суспензії: випробовувану пігулку диспергували в такому об'ємі деіонізованої води, щоб одержувана суспензія містила 2 % твердої речовини. В суспензії
- 10 вимірювали pH за допомогою pH-метру.

Таблиця 27

Стабільність композиції

Вміст карбонату натрію (% маса/маса)	pH (2 %-на суспензія)	Вміст De-BOC (% маса/маса) через 3 міс. при 40 °C/75 % ВВ
1,0	10,4	0,36
5,0	10,9	0,17
10,0	11,1	0,14

Приклад 3. Порівняльні приклади

Додаткові пігулки, що містять карипразину гідрохлорид та інші експієнти, одержували згідно з Таблицею 28.

15

Таблиця 28

Склад композиції в пігулках

Інгредієнт (% маса/маса)	Пігулка 1	Пігулка 2	Пігулка 3	Пігулка 4	Пігулка 5	Пігулка 6	Пігулка 7	Пігулка 8	Пігулка 9	Пігулка 10	Пігулка 11
Карипразину гідрохлорид	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779
Тальк USP	3,000	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Натрію гліколят крохмалю	5,000	5,0	0,5	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0
Магнію стеарат	1,000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aerosil 200VV	0,700	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Prosolv SMCC90	89,521	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avicel PH102	-	89,221	62,721	62,721	81,221	93,721	88,721	-	-	91,121	91,201
Крохмаль 1500	-	-	31	-	-	-	-	-	93,721	-	-
Дигідрат фосфату кальцію (2Ca)	-	-	-	31,0	-	-	-	-	-	-	-
Оксид магнію	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-
Syloid 63FP	-	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	-
Бутилгідрокси- анізол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
Бутилгідрокси- толуол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-
Avicel PH112 (низькій вологості)	-	-	-	-	-	-	-	93,721	-	-	-
Загалом	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Всі інгредієнти, окрім стеарату магнію, просіювали через сито (#20) і перемішували у V-подібному змішувачі протягом 15 хвилин. Додавали стеарат магнію, що просіювали через сито (#20), і суміш перемішували ще 2 хвилини. З одержаної суміші формували пігулки за допомогою пігулки пресу Korsch PH106. Пігулки розфасовували в пластикові (HDPE) флакони, які укупорювали шляхом індукційного зварювання. Стабільність композиції в пігулках (при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % у флаконах HDPE об'ємом 60 мл, укупорених шляхом індукційного зварювання, без десикатору представлена в Таблиці 29.

Таблиця 29

Стабільність композиції

						Вміст De-BOC (%маса/ маса)					
Час	Пігулка 1	Пігулка 2	Пігулка 3	Пігулка 4	Пігулка 5	Пігулка 6	Пігулка 7	Пігулка 8	Пігулка 9	Пігулка 10	Пігулка 11
Вихідний момент	0,058	0,052	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено	Не вияв- лено
2 тижні	0,344	0,273	0,119	0,194	0,136 0,196	0,196	0,069	0,102	0,076	0,095	0,093
1 місяць	0,617	0,483	0,192	0,342	0,350	0,749	0,139	0,369	0,36	0,245	0,226
2 місяці	1,318	0,925	0,720	0,799	0,464	1,411	0,312	0,512	0,496	0,500	0,474
3 місяці	2,66	1,765	Не вияв- ляли	Не вияв- ляли	Не вияв- ляли	Не вияв- ляли	Не вияв- ляли	0,755	0,760	Не вияв- ляли	Не вияв- ляли

Як видно з Таблиці 30, кількість De-BOC, присутня в кожній з цих композицій для пігулок через 2 місяці, більша, ніж у разі композицій для пігулок і капсул за даним винаходом, описаних у Прикладах 1 і 2.

Приклад 4. Плацебо-контрольоване однодозове дослідження подвійним сліпим методом у здорових добровольців чоловічої статі

Було проведено плацебо-контрольоване однодозове дослідження подвійним сліпим методом фармакокінетичних параметрів карипразину (в капсулах) у здорових добровольців чоловічої статі. Дизайн дослідження наведений у Таблиці 30.

Таблиця 30

Дизайн дослідження

Група досліджуваних	Кількість випробовуваних, що отримали активний препарат	Курс	Доза (мг)	Стан випробовуваного	Відмивний період перед курсом 2	Період забору крові
I	6	1	1	Натщесерце		0-168 год.
II	6	1	2,5	Натщесерце		0-336 год.
I	6	2	2	Натщесерце	~ 2 тижні	0-672 год.
II	6	2	1,5	Натщесерце	~ 4 тижні	0-336 год.
III	6	1	0,5	Натщесерце		0-168 год.

Склад композиції в капсулах представлений у Таблиці 31.

Таблиця 31

Склад композиції в капсулах

Інгредієнт	Кількість (мг)		
	Капсула 0,5 мг	Капсула 2,5 мг	Капсула 12,5 мг
Карипразину гідрохлорид	0,543	2,713	13,563
Мікрокристалічна целюлоза	59,457	58,177	51,690
Кальцію фосфат двоаміщений безводний	40,00	39,110	34,747

Середні значення фармакокінетичних параметрів, що спостерігалися після введення однієї дози (0,5 мг - 2,5 мг) карипразину, наведені в Таблиці 32.

Таблиця 32

Середні значення фармакокінетичних параметрів

Група досліджуваних	Курс	Доза (мг)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-168} (нг/мл*год.)	T_{max} (год.)	$T_{1/2}$ (год.)
III	1	0,5	0,14	14,09	6	216,7
I	1	1	0,76	35,36	3	185,3
II	2	1,5	1,19	46,66	3	129,9
I	2	2	2,53	95,33	3	130,0
II	1	2,5	2,50	97,46	4	138,5

5 Середню максимальну концентрацію в плазмі крові (C_{max}), як правило, визначали в період від близько 3 до близько 6 годин після введення препарату. Значення T_{max} складали від близько 3 до близько 6 годин.

10 Фармакокінетика транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду в дозовому діапазоні 0,5-2,5 мг (однократний прийом) свідчить про те, що експозиція (середня AUC) приблизно пропорційна дозі. Фармакокінетичні параметри, розраховані за допомогою лінійних методів, за даними для дози 2,0 мг (Таблиця 35: 80 % від AUC_{last} , визначуваної від нульового моменту часу до моменту останнього кількісно визначуваного значення концентрації; Група I) в разі доз вище 2,0 мг і за даними для дози 0,5 мг в разі доз нижче 0,5 мг (Таблиця 33), представлені в Таблиці 33.

15

Таблиця 33

Фармакокінетичні параметри, розраховані лінійними методами

Доза (мг)	Середня C_{max} (нг/мл)	Середня AUC_{0-168} (нг/мл * год.)
0,1	0,03	2,82
0,25	0,09	1,05
3	3,80	96,8
4,5	5,70	145,2
5	6,33	161,4
6	7,60	193,6
7,5	9,50	242,1
9	11,39	290,4
12,5	15,83	403,5
15	18,99	484,2

Фахівцеві в даній галузі техніки не буде важко на основі даного опису визначити фармакокінетичні параметри для будь-якої конкретної дози карипразину, використовуваної в композиціях.

20 Приклад 5. Одноцентрове рандомізоване відкрите однодозове дослідження з паралельними групами

25 У завдання цього дослідження входило: (i) оцінити вплив їжі на біологічну доступність карипразину при пероральному прийомі (пігулки по 2 мг), (ii) оцінити вплив статі пацієнта на біологічну доступність карипразину після перорального прийому однієї дози (пігулки по 2 мг), (iii) визначити фармакокінетичні параметри карипразину та його метаболітів після перорального прийому (пігулки по 2мг).

Методологічний підхід

30 Це клінічне дослідження було проведене як одноцентрове рандомізоване відкрите однодозове з паралельними групами. В ньому брали участь 42 здорових випробовуваних чоловічої й жіночої статі у віці 18-45 років; співвідношення чоловіків і жінок було приблизно 1:1.

Прийом препарату здійснювався двома курсами (Курс 1 і Курс 2) з інтервалом 5-7 діб. Випробовуваних випадковим чином розділяли на дві групи, дотримуючись співвідношення

чоловіків і жінок ~ 1:1, і надавали один з наступних курсів прийому препарату:

Курс 1: Пероральний прийом натщесерце однієї дози карипразину (пігулка 2 мг); 12 жінок, 11 чоловіків.

Курс 2: Пероральний прийом після їди однієї дози карипразину (пігулка 2 мг); 10 жінок, 9 чоловіків.

Випробовуваним, що знаходяться в клініці, давали досліджуваний препарат з водою (240 мл) о 8 годині в день 1 натщесерце або після їди. Ті випробовувані, які отримували Курс 1, приймали препарат у день 1 після 10-годинної (протягом ночі) відсутності харчування й після прийому препарату вони нічого не їли ще 4 години. Ті випробовувані, які отримували Курс 2, в день 1 після 10-годинної (протягом ночі) відсутності харчування о 7 годині 30 хвилин з'їдали стандартний (за постановами Управління з контролю якості медикаментів, продуктів харчування й косметичних засобів США) сніданок з високим вмістом жирів.

Це дослідження продовжувалося 30 діб; перший раз у випробовуваних брали кров для визначення фармакокінетичних параметрів в день 1, останній раз - в день 29.

Обстеження випробовуваних

Визначення життєвих показників/негативних реакцій

Впродовж усього дослідження й перед кожним забором крові у випробовуваних вимірювали кров'яний тиск і швидкість серцевих скорочень у положенні лежачи на спині (безпосередньо перед вимірюванням випробовуваний знаходився в цьому положенні щонайменше 5 хвилин) на тій самій руці. Окрім скринінгових вимірювань і вимірювань наприкінці дослідження, життєві показники (кров'яний тиск і пульс) вимірювали в наступні моменти часу:

День 1: (0,0 (до прийому препарату), 2, 4, 8 і 12 годин після прийому препарату)

День 2: 25 годин після прийому препарату в день 1

День 3: 48 годин після прийому препарату в день 1

День 5: 96 годин після прийому препарату в день 1

Забір крові

Зразки крові у випробовуваних для визначення концентрації карипразину в плазмі крові брали в наступні моменти часу:

0,0 (до прийому препарату); 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72; 96; 168; 336; 504 і 672 години після прийому препарату.

Середні значення фармакокінетичних параметрів, що спостерігалися в цьому дослідженні, представлені в Таблиці 34.

Таблиця 34

Середні значення фармакокінетичних параметрів

Група випробовуваних	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг.год./мл)	AUC _{∞-obs} (нг.год./мл)	T _{max} (год.)	T _{1/2} (год.)
Курс 1 (натщесерце)	1,99	80,69	89,87	4,91	202,60
Курс 1 (після їжі)	1,72	89,22	96,96	9,21	198,33

Приклад 6. Багатодозове дослідження у здорових добровольців чоловічої статі

Здорові випробовувані чоловічої статі (загалом 32 особи, середній вік 24,9 років) були розділені випадковим чином на чотири групи (I-IV). В кожній групі два випробовуваних отримували плацебо, а шість – один з наступних курсів:

(I) 7 прийомів по 0,5 мг карипразину (один раз на добу через день);

(II) 14 прийомів по 0,5 мг карипразину (один раз на добу щодня);

(III) 2 прийоми по 0,5 мг карипразину, потім 12 прийомів по 1,0 мг карипразину (один раз на добу щодня);

(IV) 21 прийом по 1,0 мг карипразину (один раз на добу щодня).

У зразках крові визначали карипразин шляхом затвердженої процедури рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS/MS) (Внутрішні стандарти: дейтеровані сполуки; одержання зразка: екстракція рідина-рідина після підлюговування; об'єм зразка: 1 мл; калібрувальний діапазон: 0,05-25нг/мл; іонізація: позитивна, розпилюванням у електричному полі (+ESI), режим MRM).

Дизайн цього дослідження представлений у Таблиці 35.

Таблиця 35

Дизайн дослідження

Група випробовуваних	Кількість випробовуваних, що отримували активний препарат	Схема прийому	Доза мг	Дні	Стан випробовуваного	Період забору крові		
						Після першого прийому	До прийому	Після останнього прийому
I	6	Один раз на добу через день	0,5	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13	Натщесерце	0-48 год.	Дні 3, 5, 7, 9, 11	0-3 тижні
II	6	Один раз на добу щодня	0,5	1-14	Натщесерце	0-24 год.	Дні 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 тижнів
III	6	Один раз на добу щодня	0,5/1	1-2 (0,5мг) 3-14 (1мг)	Натщесерце	0-24 год.	Дні 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 тижнів
IV	6	Один раз на добу щодня	1	1-21	Натщесерце	0-24 год.	Дні 2, 3, 5, 8, 11, 14, 16, 18, 19, 20	0-9 тижнів

Середні значення фармакокінетичних параметрів, що спостерігалися в даному дослідженні, наведені в Таблиці 36.

5

Таблиця 36

Середні значення фармакокінетичних параметрів

Група випробовуваних	C _{max} нг/мл	t _{max} год.	AUC _{0-т} нг/мл*год.
I	1,034 (22,3)	4 (3-6)	32,9 (21,6)
II	1,418 (18,0)	3,5 (2-4)	25,0 (22,8)
III	3,193 (25,9)	4 (2-4)	53,6 (30,6)
IV	3,897 (18,9)	(2-3)	56,8 (18,1)

Описані тут конкретні втілення даного винаходу не повинні обмежувати його обсяг. Насправді, на підставі вищевикладеного опису й супровідних ілюстрацій для фахівців у даній галузі техніки не буде важко уявити собі різні модифікації даного винаходу на додаток до тих, що описані в цьому документі. Такі модифікації залишаються в межах обсягу формули винаходу, що додається. Слід також мати на увазі, що всі чисельні значення приблизні й представлені для опису.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Фармацевтична композиція у твердій оральній лікарській формі, що містить транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль та забуферювальний агент, бажано карбонат натрію, або ексіпієнт, вибраний з прежелатинізованого крохмалю та безводного кальцію фосфату двозаміщеного, яка **відрізняється** тим, що містить менш ніж приблизно 1 % (маса/маса) транс-

20

- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 7,9 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 90 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
12. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 5 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 8,8 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 100 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
13. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 6 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 10,5 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 120 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
14. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 7,5 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 13,2 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 150 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
15. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 9 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 15,8 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 180 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
16. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 12,5 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 21,9 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 250 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
17. Композиція за п. 2, яка містить приблизно 15 мг транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини або її фармацевтично прийнятної солі й забезпечує *in vivo* в плазмі крові фармакокінетичний профіль, що включає:
- (i) середню C_{\max} менш ніж приблизно 26,3 нг/мл,
(ii) середню $AUC_{0-\infty}$ більш ніж приблизно 300 нг.год/мл та
(iii) середнє T_{\max} приблизно 3 години або більше.
18. Композиція за п. 1 або 2, яка містить транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлорид.
19. Композиція за п. 1 або 2, яка містить:
- (a) від приблизно 0,5 % до приблизно 15 % транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовини гідрохлориду,
(b) від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % натрію карбонату,
(c) від 0 % до приблизно 10 % тальку,
(d) від 0 % до приблизно 5 % колоїдного діоксиду кремнію,
(e) від 0 % до приблизно 15 % натрію гліколяту крохмалю,
(f) від приблизно 5 % до приблизно 95 % мікрокристалічної целюлози й
(g) від приблизно 0,1 % до приблизно 3 % магнію стеарату.
20. Композиція за п. 19, яка містить менш ніж приблизно 1 % (маса/маса) транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.
21. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка вивільняє транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль зі швидкістю більш ніж приблизно 80 % за перших приблизно 60 хвилин після введення композиції в організм пацієнта, що цього потребує.
22. Спосіб лікування станів, при яких потрібна модуляція рецепторів дофаміну D_2 та D_3 , який передбачає застосування фармацевтичної композиції за п. 1 або 2.
23. Спосіб за п. 22, де вказаним станом є шизофренія.
24. Спосіб за п. 22, де вказаним станом є біполярний розлад.

25. Спосіб за п. 22, де вказаним станом є гострий маніакальний стан.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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