



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97349 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СТИЙКІ ТВЕРДІ СКЛАДИ СЕРТИНДОЛУ

1

2

(21) а200803569

(22) 06.09.2006

(24) 10.02.2012

(86) PCT/DK2006/050038, 06.09.2006

(31) PA200501255

(32) 08.09.2005

(33) DK

(46) 10.02.2012, Бюл.№ 3, 2012 р.

(72) ОЛЬСЕН ФЛЕММІНГ ЕНОК, ДК, ХРІСТЕНСЕН  
АННА РАВНХОЛЬДТ, ДК, ЛІЛЬЄГРЕН КЕН, ДК

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, ДК

(56) WO 97/39752 A1, 30.10.1997

WO 97/35584 A1, 02.10.1997

JP 04346929 A, 02.12.1992

Arthur H. Kibbe, Paul J. Weller: "Handbook of  
pharmaceutical Excipients - Third Edition". – 2000. -  
American Pharmaceutical Association, Washington. -  
P.146, paragraph 7

EP 0830864 A1, 25.03.1998

(57) 1. Тверда лікарська форма сертиндолу, яка  
містить ядро та шар покриття, яка **відрізняється**  
тим, що шар покриття містить жовтий оксид заліза  
в кількості 0,1-0,4 мкг/мм<sup>2</sup> площі поверхні лікарсь-  
кої форми.2. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим,  
що вибрана з пігулок і капсул.3. Лікарська форма за п. 1 або 2, яка **відрізняєть-  
ся** тим, що шар покриття являє собою шар плівко-  
вого покриття.4. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, яка **від-  
різняється** тим, що шар покриття також містить  
діоксид титану в кількості принаймні 0,5 % за ма-  
сою від сухої речовини в шарі покриття.5. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-4, яка **від-  
різняється** тим, що шар покриття містить жовтий  
оксид заліза в кількості принаймні 0,1 мкг/мм<sup>2</sup>  
площі поверхні композиції.6. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-5, яка **від-  
різняється** тим, що шар покриття складає менше  
20 % маси відносно ядра лікарської форми.7. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-6, яка **від-  
різняється** тим, що шар покриття також містить  
пластифікатор, такий як один або більше з нижче-  
переліченого: поліетиленгліколь, триетилцитрат,  
триацетин, ацетилтриацетилцитрат, ацетилтрибу-  
тилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебакат, діе-  
тилфталат, трибутилцитрат.8. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-7, яка **від-  
різняється** тим, що шар покриття також містить  
поліетиленгліколь в кількості менше 12 % за ма-  
сою відносно шару покриття, наприклад менше 8  
% за масою.9. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-8, яка **від-  
різняється** тим, що кількість сертиндолу складає  
від 1 до 48 мг, наприклад від 2 до 24 мг.

Цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сертиндол і захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза. Цей винахід також відноситься до твердої фармацевтичної композиції, яка містить сертиндол і шар покриття, що містить захисну речовину, яка поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм. Крім того, цей винахід відноситься до застосування сертиндолу для приготування фармацевтичної

композиції, а також до застосування оксиду заліза для приготування композиції для покриття.

Сертиндол, що має хімічне найменування 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1-(2-(2-імідазолінон-1-іл)етил-4-піперидил)-1H-індол), являє собою антипсихотичний препарат з високою спорідненістю до серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2</sub>, дофамінових рецепторів D<sub>2</sub> і до α<sub>1</sub>-адренорецепторів. (Sanchez et al., Drug Dev. Res. 1991;22:239-250; Arnt J. and Skarsfeldt T., Neuropsychopharmacol. 1998;18(2):63-

(13) C2

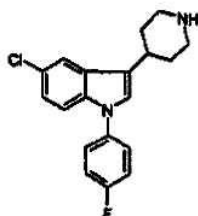
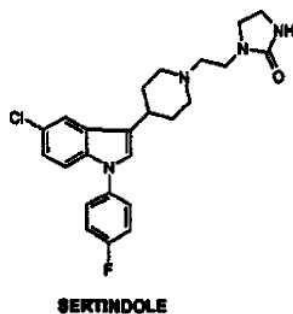
(11) 97349

(19) UA

101). Сертиндол розкритий в патенті США № Re 34299, а його антипсихотична дія розкрита в патенті США № 5112838. Спосіб виробництва сертиндолу розкритий в патенті США № 6335463. Інший спосіб виробництва сертиндолу розкритий в WO 03/080597.

Більшість досліджень, спрямованих на терапевтичну ефективність сертиндолу, були націлені на його застосування для лікування шизофренії. Див., наприклад, патент США № 5112838; Brown et al., Pharmacotherapy. 1993; 18 (1):69-83; Samara, E. та Granneman, R., Clin. Pharmacol. & Therapeutics. 1996; 59 (2): 187; i Tamminga et al., International Clin. Psychopharmacol. 1997; 12 (suppl. 1):S29-S35. Сертиндол також може бути ефективний при лікуванні інших розладів, таких як психоз, що включає викликаний ліками психоз [патент США № 5238945]; тривожний розлад [патент США № 5439922]; погіршення пам'яті [патент США № 5444073]; хімічна залежність [патент США № 5462948]; депресія, гіпертонія і екстрапірамідні побічні ефекти від інших антипсихотичних лікарських засобів [патент США № 5703087].

Під час програми клінічних розробок було показано, що сертиндол діє проти як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії. Він має хорошу переносність і демонструє частоту виникнення екстрапірамідних побічних ефектів на рівні плацебо. Ці властивості можуть приводити до поліпшення дотримання хворим режиму лікування і, як наслідок, до зниження частоти рецидивів, що є задачею, загально визнаною як одна з найбільших складних проблем, які стоять перед психіатричною медициною.



Згідно з думкою авторів цього винаходу, і без обмеження обсягу цього винаходу, захист сертиндолу проти руйнівної дії світла можна здійснювати включенням оксиду заліза, вуглецевої сажі, індигокарміну, чистого або у вигляді алюмінієвого лаку-барвника, в покриття, таке як покриття таблетова-

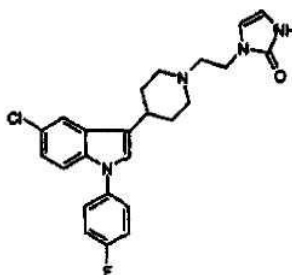
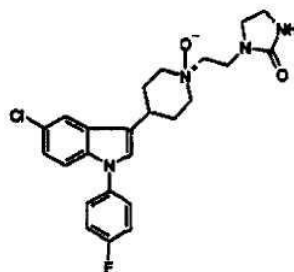
Автори цього винаходу виявили, що сертиндол (вироблюваний Н. Lundbeck A/S, Copenhagen-Valby, Данія) (Serdolect®, Zerdol®) схильний до викликаного світлом процесу руйнування, якщо він створений у вигляді покритих оболонкою пігулок, таких як пігулки, що містять 2 мг, 4 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг і 24 мг сертиндолу (у перерахунку на вільну основу), покриті шаром білої плівкової оболонки, що містить діоксид титану, як білий пігмент, в кількості, відповідній 2-4 % шару плівкової оболонки відносно маси ядра пігулки, з вказівкою, що такі пігулки є чутливими до світла.

Проводили аналіз захисної дії проти світла шару плівкової оболонки з підвищеною кількістю діоксиду титану в рецептурі пігулки, що містить сертиндол. Біла плівкова суспензія аж до 3 % плівкового шару або надає слабкий захист проти світла з довжиною хвилі менше 400 нм, або такий захист майже відсутній.

Проводили аналіз захисної дії проти світла шару плівкової оболонки з підвищеною кількістю оксидів заліза в рецептурі пігулки, що містить сертиндол.

В ході фармацевтичних розробок пігулок сертиндолу з кольоровими плівковими оболонками було показано, що ядра пігулок були захищені проти руйнуючої дії світла, якщо оболонка включала оксид заліза, такий як червоний, жовтий або чорний, в суміші або окремо.

Крім того, дослідження стійкості до світла показали, що під час викликаного світлом процесу руйнування зростають рівні принаймні трьох домішок (див. формули нижче).



них драже або капсул; домішуванням в композицію ядра, такого як пігулка або капсула; або включенням в стінку контейнера як зовнішнього шару або змішуючи з матеріалом стінки контейнера (наприклад, контейнера зі скляного або органічного полімерного матеріалу); або включенням в первинний

або вторинний пакувальний матеріал, що містить сертиндол у вигляді рідини, наприклад, флакон або крапельниця, що містить оксид заліза або індигокармін.

Звичайно світлозахисне покриття викликає великий інтерес, оскільки воно усуває необхідність у спеціальних запобіжних засобах проти дії штучного або природного світла після нанесення покриття, пакування і зберігання масового продукту, такого як пігулки, а також кінцевого виробу (наприклад, лікарського засобу в кінцевій упаковці).

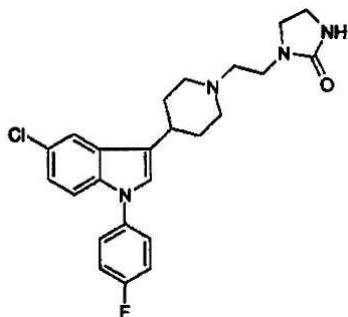
Звичайно світлозахисна композиція ядра, що містить суміші оксиду заліза, вуглецевої сажі або індигокарміну у вигляді алюмінієвого лаку-барвника і сертиндолу, викликає великий інтерес, оскільки вона усуває необхідність у спеціальних запобіжних засобах проти дії штучного або природного світла під час обробки, пакування і зберігання масового продукту, такого як пігулки, а також кінцевого виробу (наприклад, лікарського засобу в кінцевій упаковці).

Звичайно великий інтерес викликає світлозахисний контейнер, оскільки він усуває необхідність у спеціальних запобіжних засобах проти дії штучного або природного світла під час заповнення і зберігання масового продукту, такого як краплі та інші рідкі пероральні рецептури, а також кінцевого виробу (наприклад, лікарського засобу в кінцевій упаковці).

Крім того, усувається необхідність спеціально розглядати питання вибору пакувального матеріалу (як первинного, так і вторинного). Тепер можна використовувати стандартний пакувальний матеріал.

Крім того, відносно твердих композицій з'являється можливість диференціювати величину дози за кольором. Через необхідність титрування дози від найнижчої концентрації (звичайно 4 мг) до концентрації, при якій досягають оптимального ефекту (звичайно 12-20 мг), потрібні різні величини доз. Пігулки або капсули різного кольору знижують ризик застосування неправильного дозування і полегшують розмову про дозування між фахівцем, що виписує рецепт, лікуючим персоналом і хворим.

Сертиндол має загальну формулу:



і хімічне найменування 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1-(2-(2-імідазолінон-1-іл)етил)-4-піперидиніл)-1H-індол, і усюди в цьому описі передбачається, що термін "сертиндол" включає будь-яку форму згаданої сполуки, таку як основа, фармацевтично прийнятні солі, наприклад фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, гідрати або сольвати

основи або солі, а також ангідрати, і також аморфні або кристалічні форми.

Можна створювати фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі згаданої сполуки з нетоксичними органічними або неорганічними кислотами як у змішуваному з водою розчиннику, такому як ацетон або етанол, з виділенням солі концентруванням і охолодженням, так і з надлишком кислоти у розчиннику, що не змішується з водою, такому як етиловий етер або хлороформ, з безпосереднім відділенням бажаної солі.

Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, ембонової, бурштинової, щавлевої, бісметиленсаліцилової, метансульфонової, етандисулфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, р-амінобензойної, глутамінової, бензолсульфонової і теофілін-оцтової кислот, а також 8-галогентеофілінів, наприклад 8-бромтеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромисто-водневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот. Ці солі, безумовно, можна також виготовляти за класичним способом подвійного розкладання відповідних солей, широко відомим в даній галузі техніки.

Виділення сертиндолу у формі вільної основи при бажанні можна здійснювати згідно з загальноприйнятою методикою, такою як розчинення виділеної або невиділеної солі у воді, обробка відповідним лужним матеріалом, екстракція вивільненої вільної основи відповідним органічним розчинником, необов'язкова сушка екстракту відповідною сушильною речовиною перед випаровуванням екстракту до сухого стану для здійснення виділення вільного основного аміну. Необов'язково екстракт можна піддавати фракційній дистиляції.

Оксиди заліза є комерційно доступними від різних постачальників, наприклад, компаній BASF або Univar Export, і включають  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  або  $\text{FeO}$ , а також їх суміші. Усюди в цьому описі передбачається, що термін "оксид заліза" включає будь-яку їх форму, таку як, без обмеження, жовтий оксид заліза ( $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), червоний оксид заліза ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), чорний оксид заліза ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), а також їх суміші.

Використовувана в цьому винаході фармацевтична композиція призначена для перорального введення і включає тверді лікарські форми (також називаються твердою фармацевтичною композицією), такі як капсули, пігулки, пігулки, що розчиняються в порожнини рота, драже, пілюлі, пастилки, порошки і гранули, напівтверді та рідкі лікарські форми (також називаються рідкою фармацевтичною композицією), такі як розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири. Якщо це доцільно, їх можна виготовляти з покриттями, такими як ентросолюбільні покриття, плівкові покриття, цукрові покриття, порошкові покриття і нанесене шляхом пресування оболонкове покриття. Тверда лікарська форма сертиндолу необов'язково може бути покрита функціональними і/або нефункціональними шарами, що містять плівкотвірні полімери, якщо це бажано. Відповідні плівкотвірні полімери

включають одне або більше з нижчепереліченого: етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, ацетат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатфталат целюлози, ацетат-тримелітат целюлози; пластичні матеріали, такі як поліетиленгліколь; полімери метакрилової кислоти, такі як Eudragit® RL і RS; і тому подібне. Альтернативно, для покриття можна використовувати комерційно доступні композиції для покриття, що включають плівкотвірні полімери, які пропонуються на ринку під різними торговельними найменуваннями, такими як Opadry®. Тверда лікарська форма сертиндолу необов'язково може бути покрита функціональними і/або нефункціональними шарами, що містять пластифікатори в плівкотвірних полімерах, якщо це бажано. Відповідні пластифікатори включають одне або більше з нижчепереліченого: поліетиленгліколь, триетилцитрат, триацетин, ацетилтриацетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебакат, діетилфталат, трибутилцитрат.

Плівковий шар = Шар плівкової оболонки (сухий)

Плівковий шар у відсотках відповідає відсотку маси плівкового шару відносно маси ядра пігулки. (Плівковий шар однієї пігулки в мг/масу однієї пігулки в мг)\* 100

Кількісне визначення плівкового шару

Нанесений плівковий шар може бути визначений одним з наступних способів.

Зважування - це визначення збільшення ваги після нанесення покриття на репрезентативній пробі (розмір проби: від 10 до 1000 пігулок).

Визначення шару плівкової оболонки за допомогою NIR (найближчої інфрачервоної області)

Хімічне визначення кількості (пігменту/барвника) з подальшим розрахунком вмісту плівкового шару за допомогою відносного вмісту пігменту в шарі плівкової оболонки.

Пігмент

Кількість пігменту (наприклад, оксиду заліза, індигокарміну, індигокармін-алюмінієвого лаку-барвника, інших барвників<sup>A</sup>, що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм, металів або суміші металів, що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм, солей металів або суміші солей металів, що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм).

<sup>A</sup>Постійно або попередньо перелічені добавки-барвники, що пройшли сертифікацію в США в 2000 році (на підставі 21 CFR 2000).

Пігмент може бути виражений

Наприклад, наступним чином.

Відсоток від суспензії.

Пігмент як відсоток від суспензії (грам пігменту/кг суспензії)/100.

Відсоток від сухого плівкового шару

Пігмент як відсоток від плівкового шару (мг пігменту в одній пігулці/мг плівкового шару в одній пігулці)\* 100.

Відсоток від ядра пігулки або вмісту капсули.

Пігмент як відсоток від маси ядра або маси вмісту капсули (мг пігменту в ядрі однієї пігулки

або у вмісті капсули/масу (мг) ядра однієї пігулки або масу (мг) вмісту однієї капсули)\*100.

Мікрограм (мкг) на квадратний міліметр (мм<sup>2</sup>) площі поверхні пігулки.

мкг пігменту/мм<sup>2</sup> пігулки.

Мікрограм (мкг) на квадратний міліметр (мм<sup>2</sup>) площі поверхні капсули.

мкг пігменту/мм<sup>2</sup> капсули.

Мікрограм (мкг) на квадратний міліметр (мм<sup>2</sup>) площі поверхні первинного контейнера.

мкг пігменту/мм<sup>2</sup> контейнера

Мікрограм (мкг) на квадратний міліметр (мм<sup>2</sup>) площі поверхні пакувального матеріалу (ПППМ).

мкг пігменту/мм<sup>2</sup> ПППМ.

Якщо це доцільно, фармацевтична композиція цього винаходу може також містити фармацевтичні носії, такі як інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксетилен і вода. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, циклодекстрин, тальк, агар, пектин, гуміарабік, стеаринова кислота і нижчі алкілові етери целюлози, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, смоли і тому подібне. Можна використовувати будь-які інші ад'юванти або добавки, звичайно використовувані в таких цілях, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони сумісні з активними компонентами.

Відповідно до цього і згідно з одним аспектом цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сертиндол і захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза або індигокармін, або інші пігменти, що згадуються в цьому описі винаходу.

У додатковому аспекті цей винахід відноситься до твердої фармацевтичної композиції, яка містить сертиндол і шар покриття, що містить захисну речовину, яка поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм. У одному варіанті здійснення тверда фармацевтична композиція вибрана з пігулок і капсул. Звичайно кількість сертиндолу в твердій фармацевтичній композиції, такий як пігулки і капсули, складає від 1 мг до 48 мг, наприклад, від 2 мг до 24 мг, наприклад, 2 мг, 4 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг і 24 мг.

Звичайно суспензію для покриття виготовляють перемішуванням сухого порошку, що містить полімер, такий як плівкотвірний полімер, пластифікатор, необов'язково другий плівкотвірний полімер, необов'язково пігмент, такий як діоксид титану, і необов'язково речовину, що запобігає злежуванню/злипання, з наступним змішуванням з водою і необов'язковим додаванням речовини, яка запобігає склеюванню, що перешкоджає тому, щоб суспензія для покриття забивала форсунки і канали розпилювального пристрою. Приклади композицій для покриття узяті з керівництва "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the pharmaceutical Sciences Vol. 79, Second Ed., Marcel Dekker Inc., під редакцією James W. McGinity.

| Компонент  | Формула 1    | Формула 2    | Формула 3    |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Eudragit NE 30 D <sup>a</sup>  | 15,0         | -            | -            |
| Eudragit RL 30 D <sup>a</sup>  | -            | 5,0          | -            |
| Eudragit RS 30 D <sup>a</sup>  | -            | -            | 11,5         |
| ПЕГ 6000   | -            | 0,5          | -            |
| Триетилцитрат  | -            | 1,0          | 2,2          |
| Тальк  | 7,5          | 8,5          | 5,8          |
| Пігменти, що містять TiO <sub>2</sub>  | -            | 5,0          | -            |
| Вода   | 77,5         | 80,5         | 80,5         |
| Нанесене покриття, мг полімера/см <sup>2</sup><br><sup>a</sup> 30 % сухої речовини | 100,0<br>1-5 | 100,0<br>1-2 | 100,0<br>2-5 |

| Компонент                   | Кількість |
|-----------------------------|-----------|
| Гідроксипропілметилцелюлоза |           |
| HPMCAS (AS_MF)              | 7,00 %    |
| Триетилцитрат               | 1,96 %    |
| Лаурилсульфат натрію        | 0,21 %    |
| Тальк                       | 2,1 %     |
| Секвіолеат сорбітану        | 0,0025 %  |
| Вода                        | 88,73 %   |

| Компонент                                    | Кількість |
|--|-----------|
| Гідроксипропілметилцелюлоза (pharmocoat 606) | 6 %       |
| Діоксид титану                               | 0,5 %     |
| Вода   | 93,5 %    |

|                        |          |
|------------------------|----------|
| Колідон VA 64          | 5 г      |
| Ethocel® 20            | 5 г      |
| Діоксид титану         | 20 г     |
| Тальк                  | 13 г     |
| Кольоровий лак-барвник | q.s.     |
| Ізопропанол            | 98 г     |
| Вода                   | до 200 г |

|                        |          |
|------------------------|----------|
| Сахароза               | 40 г     |
| Колідон VA 64          | 10 г     |
| Лутрол Е 400           | 8 г      |
| Кольоровий лак-барвник | 3 г      |
| Діоксид титану         | 6 г      |
| Тальк                  | 10 г     |
| Вода                   | до 240 г |

Альтернативно, комерційно доступні композиції для покриття (такі як Opadry®) можна використовувати і змішувати із захисною речовиною, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, такою як оксид заліза, і потім наносити на поверхню твердої фармацевтичної композиції, такої як пігулки або капсули. Звичайно, шар покриття наноситься на пігулки або капсули шляхом розпилювання.

Звичайно захисна речовина, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, присутня в кількості, достатній для захисту сертиндолу від руйнування світлом, і така захисна речовина, без обмеження, вибрана з оксиду заліза, такого як жовтий, червоний або чорний оксид заліза, а також з їх сумішей. Альтернативно, захисна речовина, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, вибрана з вуглецевої сажі, індигокарміну, індигокармін-алюмінієвого

лаку-барвника, інших барвників (постійно або попередньо перелічених добавок-барвників, що пройшли сертифікацію в США в 2000 році (на підставі 21 CFR 2000)), що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм, металів або суміші металів, що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм, солей металів або суміші солей металів, що поглинають світло з довжиною хвилі менше 400 нм.

Захисну речовину, таку як оксид заліза, переважно розподіляють рівномірно в шарі покриття. Звичайно, шар покриття складає менше 20 % маси відносно ядра композиції, а для обробки, пов'язанної з ним і зручності шар покриття складає менше 10 % маси, наприклад, від 0,5 % до 10 %, звичайно шар покриття складає від 0,5 до 4 % за масою.

Шар покриття, що містить захисну речовину, може бути першим або другим або додатковим шаром покриття, таким чином, наприклад, ядро пігулки може бути покрито цукровим покриттям, а потім шаром покриття, що містить захисну речовину, або навпаки. Як правило, шар покриття, що містить захисну речовину, є останнім шаром покриття.

Звичайно, якщо шар покриття містить оксид заліза як захисну речовину, згаданий оксид заліза присутній в кількості принаймні 0,1 мкг/мм<sup>2</sup> площі поверхні композиції. Він захищає сертиндол від руйнуючої дії світла. Альтернативну кількість оксиду заліза в шарі покриття вибирають з кількості принаймні 0,15 мкг/мм<sup>2</sup>, принаймні 0,2 мкг/мм<sup>2</sup>, принаймні 0,25 мкг/мм<sup>2</sup>, принаймні 0,3 мкг/мм<sup>2</sup> або принаймні 0,35 мкг/мм<sup>2</sup> площі поверхні композиції. Автори цього винаходу показали, що оксид заліза, присутній в шарі покриття у кількості вище 0,4 мкг/мм<sup>2</sup> площі поверхні композиції, є таким же ефективним, як і у випадку випробовування у темряві контрольного зразка. Разом з тим, не передбачається, що це обмежує обсяг цього винаходу будь-яким чином.

Крім того, шар покриття може містити діоксид титану. Діоксид титану в кількості близько 30 масових % від сухої речовини в шарі покриття відповідає близько 12 годинам процесу нанесення покриття для отримання зіставного з оксидами заліза ефекту захисту від світла, що вважається незручним, з іншого боку, бажано включати в шар покриття діоксид титану в кількості принаймні 2 масових % від сухої речовини в шарі покриття.

У одному варіанті здійснення шар покриття містить плівкотвірний полімер, такий як одне або більше з нижчепереліченого: етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, ацетат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатфталат целюлози, ацетаттримелітат целюлози; пластичні матеріали, такі як поліетиленгліколь; полімери метакрилової кислоти, такі як Eudragit®RL і RS; і тому подібне.

Звичайний шар покриття може містити цукор, і/або кальцію карбонат, і/або діоксид титану, і/або тальк.

Тверді або м'які капсули складаються з желатину, мікрокристалічної целюлози або крохмалів.

У твердій фармацевтичній композиції, як описано вище, в будь-якому з варіантів здійснення шар покриття може містити пластифікатор, наприклад, для пом'якшення полімеру. Прикладами таких пластифікаторів є одне або більше з нижчепереліченого: поліетиленгліколь (форми з молекулярною масою від 200 до 8000, наприклад, Carbowax від Union Carbide), гліцерин, пропіленгліколь, ацетилований моногліцерид, триетилцитрат, триацетин (доступний від компанії Pfizer), ацетилтриацетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, дибутилсебакат, діетилфталат, трибутилцитрат. Звичайно як пластифікатор використовують поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400).

Згідно з описом експериментальної частини, дослідження спочатку планували здійснювати з суспензіями для плівкового покриття, що містять ПЕГ 400 в твердому шарі плівкової оболонки в кількості, відповідній 12 масовим %. У тесті світловим ударом було встановлено підвищене руйнування, якщо була нанесена підвищена кількість шару плівкової оболонки з плівкової суспензії, що містить в твердому плівковому шарі жовтий оксид заліза і ПЕГ 400 в кількості, відповідній 12 масовим %. Не було виявлено будь-якої негативної дії пластифікатора, ПЕГ 400, в кількості від більше 0 масових % до близько 8 масових % від шару плівкової оболонки, проте спостерігали зниження захисної дії від світла на рівні 12 масових % ПЕГ 400.

Таким чином, в додатковому варіанті здійснення шар покриття містить поліетиленгліколь в кількості менше 12 масових % відносно шару покриття, наприклад, менше 8 масових %, менше 6 масових %, менше 4 масових %, звичайно від вище 0 масових % до 8 масових %.

Інший варіант цього винаходу - це приготування суміші, що містить сертиндол і захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, і в якому вказану суміш створюють як рецептуру твердої фармацевтичної композиції.

Відповідно, в додатковому аспекті цей винахід відноситься до твердої фармацевтичної композиції, яка містить суміш сертиндолу і захисної речовини, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, такої як оксид заліза або індигокармін у вигляді алюмінієвого лаку-барвника. У одному варіанті здійснення тверда фармацевтична композиція вибрана з пігулок і капсул. Звичай-

но кількість сертиндолу в твердій фармацевтичній композиції, такий як пігулки і капсули, складає від 1 мг до 48 мг, наприклад, від 2 мг до 24 мг, наприклад, 2 мг, 4 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг і 24 мг.

Звичайно захисна речовина, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, присутня в кількості, достатній для захисту сертиндолу від руйнування світлом, і така захисна речовина, без обмеження, вибрана з оксиду заліза, такого як жовтий, червоний або чорний оксид заліза, а також з їх сумішей. Альтернативно, захисна речовина, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, вибрана з вуглецевої сажі або індигокарміну, самого по собі або пов'язаного з алюмінієм.

У подальшому варіанті здійснення захисна речовина, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, присутня в кількості від 0,1 % до 5 % відносно маси твердої композиції.

У подальшому варіанті здійснення тверда фармацевтична композиція, така як пігулка або капсула, також містить шар покриття, такий як шар плівкової оболонки. Звичайний шар покриття описаний вище стосовно покриття, що містить оксид заліза.

У подальшому варіанті здійснення шар покриття містить оксид заліза, такий як оксид заліза в кількості принаймні 0,1 мг/мм<sup>2</sup> площі поверхні композиції. Конкретний варіант здійснення є твердою фармацевтичною композицією, яка містить оксид заліза в суміші разом з сертиндолом, а також шар покриття, що містить оксид заліза.

У подальшому аспекті цей винахід відноситься до рідкої пероральної фармацевтичної композиції, яка складається з контейнерного пристрою, що містить сертиндол в рідкій рецептурі, де згаданий контейнерний пристрій містить захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза.

У подальшому аспекті цей винахід відноситься до застосування сертиндолу для приготування фармацевтичної композиції для лікування шизофренії, де згадана композиція містить сертиндол і захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза.

У подальшому аспекті цей винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що потребує такого лікування, який включає введення фармацевтичної композиції для лікування шизофренії, де згадана композиція містить сертиндол і захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза. У одному варіанті здійснення сертиндол вводять в кількості від 2 до 24 мг одноразово щодня.

У подальшому аспекті цей винахід відноситься до застосування оксиду заліза для приготування композиції для покриття, яка містить захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза.

У подальшому аспекті цей винахід відноситься до композиції для покриття, яка містить захисну речовину, що поглинає випромінювання з довжиною хвилі менше 400 нм, таку як оксид заліза, полімер і пластифікатор. В одному варіанті здійснен-

ня композиція для покриття містить оксид заліза і Opadry®.

Цей винахід нижче проілюстрований за допомогою прикладів. Проте, приклади призначені тільки для ілюстрації цього винаходу, і вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують його обсяг.

Експериментальний розділ

Матеріали і устаткування

Матеріали

Використовували наступні компоненти.

Сертиндол (у вигляді вільної основи) (H. Lundbeck A/S), кукурудзяний крохмаль (кукурудзяний крохмаль B, Roquette, Lestrem Cedex, Франція), лактози моногідрат (Pharmatose 350 M, DMV International, Veghel, Нідерланди), гідроксипропілцелюлоза (Klucel EXF Pharm, Hercules, Вірджинія, США), стеарат магнію (стеарат магнію Liga MF-2-V, Akcros Chemical, Venlo, Нідерланди), мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-102, FMC International, Cork, Ірландія), натрію кроскармелоза (Ac-Di-Sol, FMC International, Cork, Ірландія), оксид

заліза: жовтий, червоний і чорний (Univar Export, Ессекс, Англія) поліетиленгліколь 400 (Polyglykol 400, Clariant GmbH, Gendorf, Німеччина), діоксид титану (діоксид титану 1700, Univar Export, Ессекс, Англія), гіпромелоза (Methocel E5 premium LV EP, Dow Chem. Company, Луїзіана, США).

Устаткування.

Наступні пристрої були одержані з вказаних джерел.

Diosna P 250 (Diosna and Soehne, Osnabruck, Німеччина), лоткова піч Lytzen, тип BB (Lytzen and Co, Herlev, Данія), сито Frewitt, тип MGM 284 (Frewitt Fabrique, Fribourg, Швейцарія), блендер Bohle PM100 (L.B. Bohle GmbH, Ennigerloh, Німеччина), Kilan T 300 (IMA, Kilian GmbH & Co, Cologne, Німеччина).

Labcoat IIX (Ohara technologies, Toronto, Ontario, Канада). Барабан 15".

Приклад 1 Виготовлення пігулок

Для цього дослідження нижче наведена рецептура композиції, яка містить сертиндол в кількості 8 мг/на пігулку: (розмір партії: 800000 пігулок).

Таблиця 1

| Компонент                 | % мас/мас, в рецептурі |
|---------------------------|------------------------|
| Сертиндол                 | 5,3                    |
| Лактози моногідрат        | 49                     |
| Кукурудзяний крохмаль     | 25                     |
| Гідроксипропілцелюлоза    | 2                      |
| Мікрокристалічна целюлоза | 16                     |
| Натрію кроскармелоза      | 2                      |
| Стеарат магнію            | 0,7                    |

Композиція пігулок сертиндолу 8 мг

Гранулювання, сушка і змішування

Сертиндол, кукурудзяний крохмаль, лактози моногідрат і гідроксипропілцелюлозу змішують в апараті Diosna P 250 протягом 3 хвилин при високій швидкості (міксер II /лопатеве колесо II).

Протягом 1 хвилини додають очищену воду (достатня кількість - q.s.) (міксер і лопатеве колесо при низькій швидкості (I/I)).

Кінцевий гранулят утворюють протягом 3 хвилин на низькій швидкості (II/II).

Вологий гранулят пропускають крізь сито (розмір комірки 4,0 мм) перед висушуванням в лотковій сушильній печі.

Гранулят висушують на лотках прямим нагріванням (статичним суцільним шаром) зі встановленою температурою 50 °C до досягнення балансу відносної вологості в діапазоні від 25 до 45 %.

Висушений гранулят разом з мікрокристалічною целюлозою і натрію кроскармелозою струшують через сито розміром 1,000 мм.

Порошок змішують в бункерному блендері протягом 6 хвилин при швидкості 6 обертів за хвилину (об./хв.).

Додають попередньо просіяний (0,8 мм) стеарат магнію і перемішують протягом 3 хвилин при 6 об./хв.

Пресування

Пігулки пресують на машинах: овальний пуансон 6,5 мм x 9,5 мм, з криволінійною поверхнею

для покриття, з тисненням "S8" на верхній поверхні пігулки.

Швидкість пресування: близько 200000 таблеток/годину.

Маса пігулки: 150 мг.

Висота пігулки: 3,3 мм.

Площа поверхні однієї пігулки: 127 мм<sup>2</sup>.

Твердість: близько 60 Н (виміряна уздовж пігулки).

Час дезинтеграції: близько 2 хвилин.

Покриття пігулок

Здійснювали 3 процеси нанесення покриття з повторенням (тобто 6 покривань), кожна партія містила 3 кг пігулок з ядром. Нанесення включали 3 різні формули суспензій для покриття, всі з яких містили жовтий оксид заліза. Пластифікатор, що являє собою поліетиленгліколь 400, додавали в наступній кількості: 0 %, 4 % і 8 % від сухого твердого плівкового шару.

Як контрольний зразок, на 3 кг пігулок з ядром здійснювали нанесення 1 білого плівкового покриття (тобто без жовтого оксиду заліза). Кількість пластифікатора в пігулках з білим покриттям форми D складала 4 %.

У таблиці 2 показані формули суспензій для плівкового покриття.

Розмір партії суспензій плівкового покриття: 3000 г.

Таблиця 2

| Формула             | Очищена вода | Гіпромелоза 5сПз | Діоксид титану | Поліетиленглі-<br>коль 400 | Жовтий оксид<br>заліза | Партія пігулок<br>з покриттям  |
|---------------------|--------------|------------------|----------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| A                   | 90,8 %*      | 5,87 %           | 3,14 %         | 0 %                        | 0,19 %                 | Експеримент 1<br>Експеримент 2 |
| B                   | 90,8 %*      | 5,87 %           | 2,77 %         | 0,37 %                     | 0,19 %                 | Експеримент 3<br>Експеримент 4 |
| C                   | 90,8 %*      | 5,87 %           | 2,41 %         | 0,74 %                     | 0,19 %                 | Експеримент 5<br>Експеримент 6 |
| Білий стандарт<br>D | 90,8 %*      | 5,87 %           | 2,96 %         | 0,37 %                     | 0 %                    | Експеримент 7                  |

Номери експериментів і композиції плівкового покриття (склад кожної з них вказаний як мас/мас, відсоток фактичного розміру партії суспензії).

• Очищена вода випаровується під час нанесення покриття. Параметри покриття.

- Барабан: 15"
- Температура на вході: біля 60 °С.
- Температура на виході: біля 46 °С.

- Барабан: близько 12 об./хв.
  - Витрата повітря: близько 560 м<sup>3</sup>/годину.
  - Витрата потоку суспензії: близько 30 г/хвилину.
  - Тиск розпилювача: 3,4 бар.
- Суспензію для плівкового покриття наносили в кількості: 1027 г. Відбір зразків (під час нанесення покриття)

Таблиця 3

| Кількість сухої речовини, що наноситься на ядро пігулок (% мас./мас.) |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Зразок 1  | Зразок 2 | Зразок 3 | Зразок 4 | Зразок 5 | Зразок 6 | Зразок 7 |
| 0 %   | 0,5 %    | 1 %      | 1,5 %    | 2 %      | 2,5 %    | 3 %      |

Номер зразка вказаний проти відповідної кількості шару плівкової оболонки (як відсоток відносно маси ядра)

Дослідження світлостійкості

10 пігулок кожного зразка поміщали в світлову камеру (Heraeus Suntest CPS+) і піддавали дії світла, забезпечуючи загальне освітлення не менше 1,2 мільйона люкс-годин і дію інтегрованої близької до ультрафіолетової енергії не менше 200 ват-годин/м. Пігулки розміщували єдиним шаром безпосередньо в чашках Петрі. Використовували випробовуваний у темряві контрольний зразок для оцінки внеску температурно-індукованих змін по відношенню до загальних змін. Випробовуваний у темряві контрольний зразок розміщували поряд із зразком і захищали його від світла шляхом обгортання в алюмінієву фольгу. Після дії на пігулки світлом (на зразок і випробовуваний у темряві контрольний зразок) проводили аналіз продуктів руйнування шляхом ВЕРХ-аналізу.

Підготовка зразків до ВЕРХ-аналізу

Зразки з 10 пігулок піддавали дезинтеграції за допомогою 0,1 М оцтової кислоти. Потім для екстракції додавали ацетонітрил, після чого зразки

доводили до об'єму метанолом/водою (50/50). Кінцева концентрація: 0,4 мг/мл.

ВЕРХ-аналіз

Зразки після дослідження світлостійкості аналізували шляхом ВЕРХ.

Виконували обернено-фазову хроматографію, використовуючи LiChrospher 100 RP 8, 5 мкм, 250 x 4-мм ID з попередньою колонкою: LiChrospher 100 RP 8,5 мкм.

Рухома фаза складалася з тетрагідрофурану/ацетонітрилу/25 мМ фосфатного буфера з рівнем pH 7,2 (7/43/50).

Приготування 25 мМ фосфатного буфера з рівнем pH 7,2: у 1 літрі води розчиняли 5,82 г Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O і 1,19 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Рівень pH доводили за допомогою NaOH або H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

Витрату потоку встановлювали у 1,2 мл/хв., температура колонки складала 40 °С, УФ-детектування проводили при 230 нм УФ.

Кількісне визначення продуктів розпаду виконували від відсотка площі, використовуючи коефіцієнт нормалізації 0,9 для Lu 26-115 (1-(2-(4-(5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1 Н-індол-3-іл)-1 піперидиніл-1 -оксид)етил)-2-імідазолідинону) і коефіцієнт нормалізації 1,0 для інших домішок.



Таблиця 4

| Зразок                                      | % маси плівки від маси пігулки | Руйнування як процентний вміст сертиндолу (загальний %) |         |                           |         |                           |         |
|---|--------------------------------|---|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
|   |                                | Експ. 1   | Експ. 2 | Експ. 3                   | Експ. 4 | Експ. 5                   | Експ. 6 |
|   |                                | Поліетиленгліколь 400-0 %                               |         | Поліетиленгліколь 400-4 % |         | Поліетиленгліколь 400-8 % |         |
| Випробовуваний у темряві контрольний зразок |                                | 0,094   | НТ      | 0,085                     | 0,1     | 0,095                     | 0,087   |
| Зразок 1                                    | 0 %                            | 0,45  | НТ      | 0,37                      | 0,35    | 0,43                      | 0,5     |
| Зразок 2                                    | 0,5 %                          | 0,26  | 0,22    | 0,32                      | 0,19    | 0,3                       | 0,33    |
| Зразок 3                                    | 1 %                            | 0,17  | 0,14    | 0,17                      | 0,14    | 0,17                      | 0,19    |
| Зразок 4                                    | 1,5 %                          | 0,12  | 0,11    | 0,11                      | 0,11    | 0,15                      | 0,16    |
| Зразок 5                                    | 2 %                            | 0,11  | 0,11    | 0,12                      | 0,1     | 0,1                       | 0,12    |
| Зразок 6                                    | 2,5 %                          | 0,1   | 0,11    | 0,12                      | 0,091   | 0,12                      | 0,12    |
| Зразок 7                                    | 3 %                            | 0,1   | 0,1     | 0,12                      | 0,12    | 0,11                      | 0,12    |

Пігулки сертиндолу 8 мг, покриті оболонкою. Кількість шару плівкової оболонки, що містить жовтий оксид заліза (композиція відповідає даним

таблиці 2) та відповідна кількість продуктів руйнування (відсоток відносно сертиндолу) після дії 1,2 млн. люкс. (НТ - не тестували)

Таблиця 5

| Зразок                                      | % маси плівки від маси пігулки | Руйнування (загальний %)  |
|---|--------------------------------|---------------------------|
|   |                                | Експеримент 7             |
|   |                                | Поліетиленгліколь 400-4 % |
| Випробовуваний у темряві контрольний зразок |                                | 0,13                      |
| Зразок 1                                    | 0 %                            | 0,37                      |
| Зразок 2                                    | 0,5 %                          | 0,35                      |
| Зразок 3                                    | 1 %                            | 0,34                      |
| Зразок 4                                    | 1,5 %                          | 0,32                      |
| Зразок 5                                    | 2 %                            | 0,29                      |
| Зразок 6                                    | 2,5 %                          | 0,28                      |
| Зразок 7                                    | 3 %                            | 0,28                      |

Пігулки сертиндолу 8 мг, покриті оболонкою. Кількість шару плівкової оболонки, що не містить жовтий оксид заліза (композиція відповідає даним

таблиці 2) та відповідна кількість продуктів руйнування (відсоток відносно сертиндолу) після дії 1,2 млн. люкс.

Таблиця 6

## Руйнування як процентний вміст сертиндолу (загальний %)

| Експеримент                                 | Експ. 1                   | Експ.2 | Експ. 3                   | Експ. 4 | Експ. 5                   | Експ. 6 |
|---|---------------------------|--------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| Поліетиленгліколь 400                       | Поліетиленгліколь 400-0 % |        | Поліетиленгліколь 400-4 % |         | Поліетиленгліколь 400-8 % |         |
| Жовтий оксид заліза мкг/мм                  |                           |        |                           |         |                           |         |
| Випробовуваний у темряві контрольний зразок | 0,094                     | НТ     | 0,085                     | 0,10    | 0,095                     | 0,087   |
| 0,00  | 0,45                      | НТ     | 0,37                      | 0,35    | 0,43                      | 0,50    |
| 0,12  | 0,26                      | 0,22   | 0,32                      | 0,19    | 0,30                      | 0,33    |
| 0,25  | 0,17                      | 0,14   | 0,17                      | 0,14    | 0,17                      | 0,19    |
| 0,37  | 0,12                      | 0,11   | 0,11                      | 0,11    | 0,15                      | 0,16    |
| 0,50  | 0,11                      | 0,11   | 0,12                      | 0,10    | 0,10                      | 0,12    |
| 0,62  | 0,10                      | 0,11   | 0,12                      | 0,091   | 0,12                      | 0,12    |
| 0,74  | 0,10                      | 0,10   | 0,12                      | 0,12    | 0,11                      | 0,12    |

Пігулки сертиндолу 8 мг, покриті оболонкою. Кількість жовтого оксиду заліза на одиницю площі поверхні пігулки (мкг/мм) (композиція відповідає

даним таблиці 2) та відповідна кількість продуктів руйнування (відсоток відносно сертиндолу) після дії 1,2 млн. люкс. (НТ - не тестували).

