



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109421

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

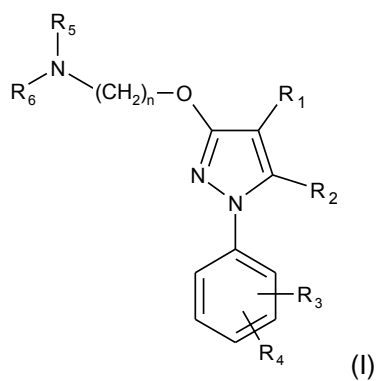
(21)	Номер заявки:	а 2012 07655	(74)	Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(22)	Дата подання заявки:	25.11.2010	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 2 116 539 A1, 11.11.2009 WO 2006/021462 A1, 02.03.2006 JOVER I ET AL: "Evaluation, by a statistically designed experiment, of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid the production of pellets with high drug loading.", July 1996 (1996-07), JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES JUL 1996 LNKD- PUBMED:8818993, VOL. 85, NR. 7, PAGE(S) 700 - 705 DUKIC-OTT A ET AL: "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.EJPB.2008.08.005, vol. 71, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 38-46 KRANZ H ET AL: "Drug release from MCC- and carrageenan-based pellets: Experiment and theory", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.EJPB.2009.05.007, vol. 73, no. 2, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 302- 309
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.08.2015		
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09382261.7		
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	25.11.2009		
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	10.10.2012, Бюл.№ 19		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	25.08.2015, Бюл.№ 16		
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/068213, 25.11.2010		
(72)	Винахідник(и): Солер Рансані Луїс (ES), Еспосіто П'єрандреа (ES), Касадеваль Пухальс Хемма (ES), Кубель Суньє Нурія (ES)			
(73)	Власник(и): ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E- 08041 Barcelona, Spain (ES)			

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ЛІГАНДИ СИГМА-РЕЦЕПТОРА

### (57) Реферат:

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) як активний фармацевтичний інгредієнт

UA 109421 C2



або її фармацевтично прийнятну сіль, ізомер або сольват і щонайменше фармацевтично прийнятний наповнювач, де активний фармацевтичний інгредієнт присутній в кількості щонайменше 80 % від загальної сухої маси композиції.

## Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять значні кількості сполук, що мають фармакологічну дію відносно сигма ( $\sigma$ ) рецептора, способів їх отримання і їх застосування.

## 5 Рівень техніки

Пошуку нових терапевтичних засобів в останні роки значно сприяє краще розуміння структури білків і інших біомолекул, пов'язаних з цільовими захворюваннями. Одним з важливих класів білків є сигма ( $\sigma$ ) рецептор, рецептор поверхні клітин центральної нервової системи (ЦНС), який може мати відношення до дисфоричного, галюциногенного і стимулюючого серцеву діяльність ефектів опіоїдів. При вивченні біології і функції сигма рецепторів було отримано доказ того, що ліганди сигма рецептора можуть бути корисні при лікуванні психозу і порушення рухів, таких як дистонія і пізня дискінезія, і рухових розладів, пов'язаних з хореєю Хантінгтона або синдромом Туретта, і хвороби Паркінсона (Walker, J., et al, Pharmacol. Rev. 1990; 42:355). Було описано, що відомий ліганд сигма рецептора, римказол, при клінічному застосуванні є ефективним при лікуванні психозу (Snyder, S., Largent, B., J. Neuropsychiatry 1989; 1:7). Місця зв'язування сигма мають селективну спорідненість з правообертальними ізомерами певних опіатних бензоморфанів, таких як (+)SKF 10047, (+)циклазоцин і (+)пентазоцин, а також з деякими нарколептиками, такими як галогенперідол. Декілька лігандів сигма рецептора описані у відомому рівні техніки.

20 У заявці на патент WO 2006/021462 описане сімейство похідних піразолу, які є особливо селективними як інгібітори сигма рецептора. Вказані похідні мають піразольну групу, яка характеризується заміщенням, в положенні 3, алкоксигрупою, пов'язаною з атомом азоту. Ці сполуки мають сильну знеболюючу дію при лікуванні і профілактиці хронічного і гострого болю і, особливо, невропатичного болю.

25 Однак сполуки, описані в WO 2006/021462, демонструють погані реологічні властивості і погані характеристики пресованості. Це утруднює отримання з них лікарських форм, оскільки до композицій, що містять активний інгредієнт, звичайно застосовують механічний вплив, і хороша пресованість і реологічні властивості сприяють обробці і виробництву лікарської форми.

30 Крім того, отримання лікарських форм з високим вмістом активного інгредієнта є проблематичним. Лікарські форми звичайно містять більше ніж 20 мас.% наповнювачів до загальної маси лікарської форми. Це необхідно для успішного виробництва лікарських форм, таких як пелети, що включає декілька механічних стадій, і необов'язково, застосування зв'язувального агента (Hileman, G., et al, Int. J. Pharma. 1993; 100(1-3):71-79; Jover, I., et al, J. Pharma. Sci. 1996; 85:700-705). Зокрема, розріджувачі, зв'язувальні агенти і пластифікатори грають важливу роль у властивостях кінцевого продукту, таких як пластичні характеристики твердої композиції, необхідні для отримання частинок бажаної форми, однакового розміру і хороші споживчі властивості і властивості розчинення.

40 Наприклад, вважають, що мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), звичайний розріджувач, діє як молекулярна губка, утримуючи воду, що застосовується під час стадії грануляції вологої маси доти, доки не застосовується тиск (екструзією або силами сферонізації), що виштовхує воду, яка утримується, на поверхню частинки. Вода, що знаходиться на поверхні частинки, діє як мастильний агент, знижуючи сили зсуву екструзії і, тим самим, сприяючи отриманню циліндричного екструдату з вологої маси. Вода, що залишається всередині екструдату, діє як пластифікатор в тому, що дозволяє МКЦ бути менш структурно жорсткою під час сферонізації.

45 На жаль, необхідність застосування певних кількостей наповнювачів, таких як розріджувачі, обмежує кількість активного інгредієнта в кінцевій лікарській формі.

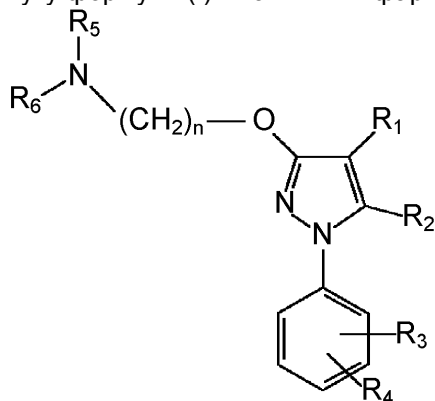
Загалом, попередження і лікування болю вимагає композицій, які здатні до швидкої доставки знеболюючого засобу пацієнту. Крім того, розвиток болю часто вимагає, щоб висока доза знеболюючого засобу вводилася відразу ж після або до настання болю. Більшість пацієнтів звичайно випробовують епізоди болю високої інтенсивності в цей момент. Отже, в даній галузі техніки існує необхідність в лікарських формах, що перевершують ті, які описані в WO 2006/021462, які також дозволяли б високий вміст активного інгредієнта.

## Суть винаходу

55 Автори даного винаходу несподівано виявили, що сполуки формули (I), незважаючи на їх погані реологічні характеристики і характеристики пресованості, можуть давати лікарські форми, які допускають високий вміст активного інгредієнта, понад 80% від загальної сухої маси лікарської форми, а також мають хороші фармацевтичні властивості, такі як, наприклад, швидкість виділення, розмір частинок, закругленість або вихід після просіювання. Це є несподіваним, оскільки фізичні властивості сполук формули (I) вказують на протилежне, а саме, на необхідність застосовувати вищі, ніж звичайно, кількості наповнювачів, таких як розріджувачі

або зв'язувальні агенти, для компенсації таких властивостей і для отримання композиції з прийнятними характеристиками.

Тому перший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить (i) сполуку формули (I) як активний фармацевтичний інгредієнт:



(I),

де

$R_1$  вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген;

$R_2$  вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген;

$R_3$  і  $R_4$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген, або разом з фенільною групою, до якої вони приєднані, утворюють конденсовану заміщену або незаміщену арильну групу або конденсовану заміщену або незаміщену гетероцикліальну групу;

$R_5$  і  $R_6$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген; або

разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероцикліальну групу;

$n$  дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

$t$  дорівнює 1, 2 або 3;

$R_8$  і  $R_9$ , кожний незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений арилокси і галоген;

або її фармацевтично прийнятну сіль, ізомер, проліки або сольват;

(ii) щонайменше фармацевтично прийнятний наповнювач,

де активний фармацевтичний інгредієнт присутній в кількості щонайменше 80% від загальної сухої маси композиції.

Згідно з другим аспектом, даний винахід стосується способу отримання фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу, який включає процес екструзії/сферонізації або плавлення гранул.

Третім аспектом є композиція, отримана відповідно до даного винаходу, для застосування як лікарський засіб.

Четвертим аспектом є композиція відповідно до даного винаходу для застосування при лікуванні або профілактиці захворювань або станів, медійованих сигма рецептором. У

конкретному варіанті захворювання вибирають з групи, що включає діарею; ліпопротеїнові розлади; мігрень; ожиріння; артрит; гіпертонію; аритмію; виразку; дефіцит здатності до навчання, пам'яті і уваги; розлади пізнавальної здатності; нейродегенеративні захворювання; демієлінізуючі захворювання; звикання до лікарських засобів і хімічних речовин, включаючи кокаїн, амфетамін, етанол і нікотин; пізню дискінезію; ішемічний інсульт; епілепсію; удар; стрес; рак; психотичні стани, зокрема, депресію, тривогу або шизофренію; запалення; і аутоімунні захворювання. У іншому конкретному варіанті захворюванням є біль, переважно невропатичний біль, запальний біль або інші больові стани, що включає алодинію і/або гіпералгезію.

Короткий опис малюнків

На фіг. 1 показані профілі розчинення пелет з негайним виділенням для типових композицій експериментальних блоків №№ 1, 2, 3 і 4, в наступних умовах: кисле середовище HCl 0,1 н. pH 1,2 і буферний розчин при pH 5,5 і 6,8, швидкість мішалки 50 об./хв і об'єм 900 мл. Умови повного розчинення підтримують в кислому середовищі HCl 0,1 н. pH 1,2 і буферний розчин pH 5,5, умови неповного розчинення проводять, коли середовище зміниться до pH 6,8. Останні три номери в написі стосуються відповідних номерів прикладів.

На фіг. 2 показаний профіль pH розчинності API-001.

На фіг. 3 показаний вплив розчинності лікарського засобу в *in vitro* профілі виділення екструдованих-сферонізованих пелет API-001 (умови повного розчинення підтримують протягом всього дослідження).

На фіг. 4 показаний порівняльний *in vitro* профіль виділення екструдованих-сферонізованих пелет API-001 в наступних умовах: швидкість мішалки 50 об./хв, середовище HCl 0,1 н. pH 1,2, об'єм 900 мл (умови повного розчинення підтримують протягом всього дослідження).

Докладний опис винаходу

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять щонайменше 80 мас.% сполуки формули (I), але, несподівано, можуть бути зроблені із застосуванням стандартних фармацевтичних способів і демонструють хороші фармацевтичні властивості.

Згідно з конкретним варіантом, активний фармацевтичний інгредієнт ("API") присутній в кількості щонайменше 85% від загальної сухої маси композиції.

У іншому варіанті фармацевтично прийнятні наповнювачі, переважно, розріджувач або зв'язувальний агент, присутні в кількості меншій ніж 15%, більш переважно меншій ніж 10% від загальної сухої маси композиції.

У іншому варіанті масове співвідношення API до фармацевтично прийнятних наповнювачів складає від 4:1 до 40:1, переважно, від 5:1 до 40:1, більш переважно, від 8:1 до 30:1.

Фармацевтично прийнятний наповнювач в композиції відповідно до даного винаходу може бути розріджувачем, однією або більше сполуками, які здатні ущільнювати активну речовину з отриманням бажаної маси. Переважними розріджувачами є:

- неорганічні фосфати, такі як фосфати кальцію і натрію;
- цукор, такий як гідратована або безводна декстроза, сахароза, галактоза, мальтоза, лактоза;

- багатоатомні спирти, такі як сорбіт, ксиліт, маніт;
- природні полімери, що включають:
- полісахариди, такі як декстрати, мальтодекстрин, пектин, карагінан, хітозан;
- циклодекстрин;

- целюлоза або похідні целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel<sup>®</sup>, така як Avicel<sup>®</sup> PH101, Avicel<sup>®</sup> PH102 або Avicel<sup>®</sup> PH105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>), надтонка целюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза;

- крохмаль або похідні крохмалю, включаючи прежелатинізований крохмаль (Starch 1500 або National 1551), гліколят крохмалю натрію, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль.

Фармацевтично прийнятним наповнювачем в композиції відповідно до даного винаходу може бути зв'язувальний агент, одна або більше сполук, які здатні надавати когезійних властивостей матеріалам. Переважними зв'язувальними агентами є:

- целюлоза або похідні целюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза;

- синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, гліцерид поліетиленгліколю, оксид поліетилену;

- кислоти, такі як пектинова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, винна кислота;

- воскові або жирові наповнювачі, такі як гідрована рицинова олія, пальмітостеарат гліцерину (Precirol AT05), складні ефіри гліцерину насичених жирних складних ефірів (Gelucire), гліцерилбегенат (Compritol), гліцерилмоностеарат;

- гуарова камедь, ксантанова камедь, колоїдний двоокис кремнію.

5 У конкретному варіанті композиція відповідно до даного винаходу містить розріджувач або зв'язувальний агент, вибраний з:

- неорганічних фосфатів, таких як фосфати кальцію і натрію;

- цукру, такого як гідрована або безводна декстроза, сахароза, галактоза, мальтоза, лактоза;

- багатоатомних спиртів, таких як сорбіт, ксиліт, маніт;

10 - природних полімерів, що включають:

- полісахариди, такі як декстрати, мальтодекстрин, пектин, карагінан, хітозан;

- циклодекстрини;

- целюлозу або похідні целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel<sup>®</sup>, така як Avicel<sup>®</sup> PH101, Avicel<sup>®</sup> PH102 або Avicel<sup>®</sup> PH105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>), надтонка целюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза;

- крохмаль або похідні крохмалю, включаючи прежелатинізований крохмаль (Starch 1500 або National 1551), гліколят крохмалю натрію, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль;

20 - синтетичних полімерів, таких як полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, гліцерид поліетиленгліколю, оксид поліетилену;

- кислот, таких як пектинова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, винна кислота;

- воскових або жирових наповнювачів, таких як гідратована рицинова олія, пальмітостеарат гліцерину (Precirol AT05), складні ефіри гліцерину насичених жирних складних ефірів (Gelucire), гліцерилбегенат (Compritol), гліцерилмоностеарат;

25 - гуарової камеді, ксантанової камеді, колоїдного двоокису кремнію; або їх сумішей.

У іншому варіанті композиція відповідно до даного винаходу містить розріджувач або зв'язувальний агент, вибраний з:

30 - цукру, такого як декстроза, сахароза, галактоза, мальтоза, лактоза; і

- полімерних матеріалів, що включають целюлозу або похідні целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel<sup>®</sup>, така як Avicel<sup>®</sup> PH101, Avicel<sup>®</sup> PH102 або Avicel<sup>®</sup> PH105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>), надтонка целюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза; крохмаль або похідні крохмалю, включаючи прежелатинізований крохмаль (Starch 1500 або National 1551), гліколят крохмалю натрію, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль; полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, гліцерид поліетиленгліколю; або їх суміші.

40 У конкретному варіанті, якщо поліетиленгліколь застосовується в композиції відповідно до даного винаходу, він, переважно, має середню масу від 3000 до 9000, переважно, від 5000 до 9000, більш переважно, від 7000 до 9000.

У іншому конкретному варіанті гліцеридом поліетиленгліколю переважно є поліоксигліцерид лауроїлу.

45 Згідно з конкретним варіантом, розріджувач або зв'язувальний агент вибирають з: лактози, переважно гідрату лактози; целюлози, переважно мікрокристалічної целюлози; крохмалю; поліетиленгліколю, переважно, із середньою масою від 7000 до 9000; і гліцериду поліетиленгліколю, переважно, поліоксигліцериду лауроїлу; або їх сумішей.

У одному варіанті зв'язувальний агент вибирають з води, гідроксипропілметилцелюлози, карбоксивінілового полімеру, кармелози натрію (наприклад, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>), альфа крохмалю, полівінілпіролідону (наприклад, Polyvidon<sup>®</sup> CL, Polyvidon<sup>®</sup> CL-M, Kollidon<sup>®</sup> CL, Polyplasdone<sup>®</sup> XL або Polyplasdone<sup>®</sup> XL-10), аравійської камеді, желатину, пулулану і подібних.

У переважному варіанті зв'язувальний агент в композиції, переважно, вибирають з групи, що включає воду, спиртові розчини, такі як розчини етанолу, або самоемульговані системи. Більш переважно, зв'язувальним агентом є вода.

55 У іншому варіанті композиція відповідно до даного винаходу містить і розріджувач, і зв'язувальний агент як фармацевтично прийнятні наповнювачі.

Композиції і лікарські форми відповідно до даного винаходу можуть містити один або більше додаткових наповнювачів.

60 Термін "наповнювач" має те ж значення, яке дане в US Pharmacopoeia і National Formulary, тобто стосується будь-якого компонента, відмінного від активного інгредієнта(ів), що навмисно

додається в композицію або лікарську форму. Приклади наповнювачів включають розпушувачі, які діють через набухання і/або вбирання, мастильні агенти, пластифікатори, зв'язувальні агенти, наповнювачі, барвники, агенти, що маскують смак, смакові добавки, стабілізатори, пінячі агенти, підсолоджувачі, пороутворювальні агенти, кислоти (наприклад, лимонна або винна

5

кислоти), хлорид натрію, бікарбонат (наприклад, натрію або калію), цукри і спирти. Кількість наповнювачів, яка може застосовуватися, обмежена, оскільки щонайменше 80% загальної сухої маси композиції складає активний інгредієнт(и). Деякі наповнювачі можуть служити множині цілей, наприклад, бути наповнювачем і розпушувачем одночасно.

10

Приклади агентів, що маскують запах, включають нерозчинні у воді полімери, такі як етилцелюлоза, нерозчинні в слині і розчинні в шлунковому соку полімери, такі як співполімер метилметакрилату, бутилметакрилату і діетиламіноетилметакрилату, і подібні.

15

Термін "розпушувач" стосується речовини, яка, при додаванні в тверду композицію, сприяє її розпаду або розпушуванню після введення і дозволяє виділяти активний інгредієнт настільки ефективно, наскільки це можливо, дозволяючи його швидке розчинення. Прикладами розпушувачів є крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль, частковий альфа крохмаль, карбоксиметиловий крохмаль натрію, гідроксипропіловий крохмаль; кармелоза, кармелоза кальцію, кроскармелоза натрію (наприклад, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>), полівініловий спирт, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, кристалічна целюлоза (наприклад, Avicel<sup>®</sup>, така як Avicel<sup>®</sup> PH 101, Avicel<sup>®</sup> PH102 або Avicel<sup>®</sup> PH 105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>) і

20

подібні. Також, альгінові кислоти або альгірати і полівінілпіролідон (наприклад, Polyvidon<sup>®</sup> CL,<sup>®</sup> CL-M, Kollidon<sup>®</sup> CL, Polyplasdone<sup>®</sup> XL або<sup>®</sup> XL-10) і подібні можуть застосовуватися як розпушувачі.

Приклади смакових добавок включають запашники, лимон, лимон-лайм, апельсин, ментол, м'ятну олію, ванілін або їх порошки, абсорбовані декстрином або циклодекстрином, і подібні.

25

Приклади мастильних агентів або пластифікаторів включають жирні кислоти або похідні жирних кислот, такі як стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, стеарат кальцію, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, лаурилсульфат натрію, стеаринову кислоту або стеарат цинку; гідровані рослинні олії, такі як гідрована рицинова олія; поліалкіленгліколі, такі як поліетиленгліколь або гліцерид поліетиленгліколю (наприклад, поліоксигліцерид лауроїлу, такий як Gelucire<sup>®</sup>, 44/14); бензоат натрію; тальк; колоїдний двоокис кремнію (Aerosil 200<sup>®</sup>), і подібні.

30

Приклади барвників включають харчові барвники, такі як харчовий жовтий № 5, харчовий червоний № 3, харчовий блакитний № 2, харчовий лакоутворювальний барвник, червоний оксид заліза і подібні.

35

Приклади стабілізатора або солюбілізатора включають антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота і токоферол, поверхнево-активні речовини, такі як полісорбат 80 і подібні, залежно від фізіологічного активного компонента, що застосовується.

Приклади наповнювача включають сахарозу, глюкозу, лактозу (наприклад, висушену розпиленням лактозу,  $\alpha$ -лактозу,  $\beta$ -лактозу, моногідровану лактозу, Tablet-tose<sup>®</sup>, Pharmatose<sup>®</sup> або Fast-Floe<sup>®</sup>), маніт, ксиліт, декстрозу, мікрокристалічну целюлозу (наприклад, Avicel, таку як Avicel<sup>®</sup> PH101, Avicel<sup>®</sup> PH102 або Avicel<sup>®</sup> PH105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>), мальтозу, сорбіт, крохмаль (включаючи кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль), фосфат натрію, фосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат кальцію і подібні.

45

Приклади пінячого агента включають бікарбонат натрію.

Приклади підсолоджувачів включають сахарин натрію, гліциризин дикалію, аспартам, стевію, тауматин і подібні.

50

У іншому конкретному варіанті композиція відповідно до даного винаходу також містить мастильний агент або пластифікатор. У переважному варіанті мастильний агент або пластифікатор вибирають з поліетиленгліколю, переважно поліетиленгліколь із середньою масою від 7000 до 9000; гліцерид поліетиленгліколю (наприклад, поліоксигліцерид лауроїлу, такий як Gelucire<sup>®</sup> 44/14); або їх суміші.

У іншому варіанті розріджувачем або зв'язувальним агентом є мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel<sup>®</sup>, така як Avicel<sup>®</sup> PH-101, Avicel<sup>®</sup> PH-102 або Avicel<sup>®</sup> PH-105, Emcocel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> або Salka-Floc<sup>®</sup>) або поліоксигліцерид лауроїлу. Вказані фармацевтичні композиції, що містять мікрокристалічну целюлозу або поліоксигліцерид лауроїлу, можуть також містити наповнювач, переважно, вибраний з води; цукрів, таких як гідрована або безводна декстроза, сахароза, галактоза, мальтоза і лактоза; крохмаль або похідні крохмалю, включаючи прежелатинізований крохмаль (Starch 1500 або National 1551), гліколят крохмалю натрію, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль і пшеничний крохмаль;

60

етилцелюлозу; або синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон (наприклад, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polypladone® XL або Polypladone® XL-10) і поліетиленгліколь. Переважно, вони також можуть включати воду, моногідрат лактози, прежелатинізований крохмаль, поліетиленгліколь із середньою масою від 7000 до 9000 або їх суміші.

5 Композиція відповідно до даного винаходу може додатково містити засіб, контролюючий виділення. Прийнятні контролюючі засоби включають похідні целюлози, такі як етилцелюлоза, переважно, у вигляді водних дисперсій (наприклад, Surelease®), гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, співполімер полівінілпіролідону/вінілацетату і подібні.

10 У конкретному варіанті композиція відповідно до даного винаходу призначена для перорального, місцевого або парентерального введення; переважно, вона має форму пероральної лікарської форми.

У одному варіанті композиція відповідно до даного винаходу має форму гранул, пелет або кульок. У переважному варіанті композиція відповідно до даного винаходу має форму пелет.

15 У іншому варіанті композиція відповідно до даного винаходу включена в стандартну лікарську форму, таку як капсула, супозиторій, вафля, мінітаблетка, таблетка, включаючи жувальні таблетки, букальні таблетки, під'язикові таблетки, швидкорозчинні таблетки, шипучі таблетки, пілюля, саше, обприскування, плівка, сухий сироп, тверда відновлювана речовина, мікросфера, матриця, гель, дисперсія, розчин, суспензія, пастилка, коржик, імплантат, порошок, дрібний порошок, пластинка, смужка.

20 У конкретному варіанті композиція відповідно до даного винаходу має форму пелет, що містяться в капсулі. У іншому варіанті вона має форму пелет, спресованих в таблетку.

У конкретному варіанті композиція відповідно до даного винаходу призначена для негайного виділення, що є перевагою, наприклад, при лікуванні болю.

25 Композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані наступними способами, відомими в даній галузі техніки (дивіться "Remington, the Science and practice of pharmacy", 21<sup>st</sup> Edition, 2005, Ed. Lippincott Williams & Wilkins). Наприклад, огляд різних способів отримання пелет для фармацевтичних цілей може бути знайдений в книзі Pharmaceutical Pelletization Technology, під редакцією Isaac Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc., 1989.

30 Згідно з іншим аспектом, композиція відповідно до даного винаходу може бути отримана способом прямого пресування, гранулюванням, екструзією/сферонізацією або нашаруванням; переважно, способом екструзії/сферонізації або вологого гранулювання.

Виробництво пелет способом екструзії/сферонізації включає звичайно наступні стадії:

- 35
1. Гранулювання: отримання вологої маси композиції.
  2. Екструзія: формування вологої маси композиції в циліндри.
  3. Сферонізація: подрібнення екструдату і округлення частинок в сферичні пелети.

Спосіб сферонізації може бути розділений на різні стадії згідно з модифікаціями в формі екструдату. Наступні форми отримують в способі: циліндр/нитка/гантель/порожниста сфера/сфера.

40 4. Сушіння: висушування пелет.

5. Просіювання: пропускання висушених пелет через сито.

Виробництво пелет способом вологого гранулювання включає наступні стадії:

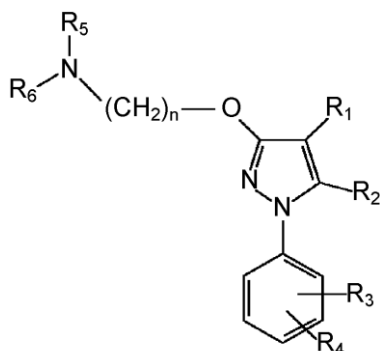
- 45
1. Гранулювання нагріванням суміші композиції.
  2. Гранулювання охолодженням пелет.
  3. Просіювання висушених пелет.

Активний фармацевтичний інгредієнт

Активним фармацевтичним інгредієнтом композиції відповідно до даного винаходу є сполука формули (I), описана вище.

50 У конкретному варіанті активним фармацевтичним інгредієнтом є сполука формули (I) або (IB), описана в WO 2006/021462, або її фармацевтично прийнятна сіль, ізомер, проліки або сольват. WO 2006/021462, в якій описані ці сполуки, включена в даний опис як посилання.

Тому в першому варіанті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IA):



(IA),

де

$R_1$  вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген;

$R_2$  вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклі, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген;

$R_3$  і  $R_4$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклі, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген, або разом вони утворюють конденсовану кільцеву систему;

$R_5$  і  $R_6$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклі, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероцикліальну групу;

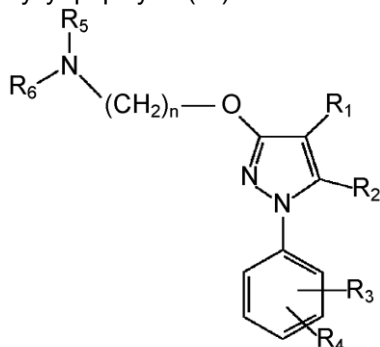
$n$  дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

$t$  дорівнює 1, 2 або 3;

$R_8$  і  $R_9$ , кожний незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероциклі, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений арилокси і галоген;

або її фармацевтично прийнятну сіль, ізомер, проліки або сольват.

У другому варіанті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IB):



(IB),

де

$R_1$  вибирають з групи, що включає заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або

5 незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген,

$R_2$  вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген;

$R_3$  і  $R_4$  незалежно вибирають з групи, що включає заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген, або разом вони утворюють конденсовану кільцеву систему;

$R_5$  і  $R_6$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  і галоген; або

разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероцикліальну групу;

$n$  дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

$t$  дорівнює 1, 2 або 3;

$R_8$  і  $R_9$ , кожний незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений арилокси і галоген;

або її фармацевтично прийнятну сіль, ізомер, проліки або сольват.

У даному описі наступні терміни мають вказане значення:

"Алкіл" стосується прямого або розгалуженого радикала, який містить атоми вуглецю і водню, що містить ненасиченість, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, який приєднаний до іншої молекули одинарним зв'язком, наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу і т. д. Алкільні радикали можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, такими як арил, галоген, гідрокси, алкокси, карбокси, ціано, карбоніл, ацил, алкоксикарбоніл, аміно, нітро, меркапто, алкільтіо і т. д. Якщо є заміщення арилом, отримують "аралкільний" радикал, такий як бензил і фенетил.

"Алкеніл" стосується алкільного радикала, що містить щонайменше 2 атоми С, які мають один або більше ненасичених зв'язків.

"Циклоалкіл" стосується стабільного 3-10-членного моноциклічного або біциклічного радикалу, який насичений або частково насичений, і який складається тільки з атомів вуглецю і водню, такого як циклогексил або адамантил. Якщо не вказано інакше в описі, термін "циклоалкіл" включає циклоалкільні радикали, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, такими як алкіл, галоген, гідрокси, аміно, ціано, нітро, алкокси, карбокси, алкоксикарбоніл і т. д.

"Арил" стосується одинарних або множинних кільцевих радикалів, включаючи множинні кільцеві радикали, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи містять від 1 до 3 розділених або конденсованих кілець і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю в кільці, і включають такі групи, як феніл, нафтил, інденіл, фенантрин або антрацил. Арильний радикал може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, такими як гідрокси, меркапто, галоген, алкіл, феніл, алкокси, галогеналкіл, нітро, ціано, діалкіламіно, аміноалкіл, ацил, алкоксикарбоніл і т. д.

"Гетероцикліл" стосується стабільного 3-15-членного кільцевого радикала, який складається з атомів вуглецю і від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з групи, що включає азот, кисень і сірку, переважно, 4-8-членного кільця з одним або більше гетероатомів, більш переважно, 5-6-членного кільця з одним або більше гетероатомів. Він може бути ароматичним або неароматичним. Для цілей даного винаходу гетероцикл може бути моноциклічною, біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка може включати конденсовані кільцеві системи; і

атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклічному радикалі можуть бути необов'язково окиснені; атом азоту може бути необов'язково кватернізований; і гетероциклічний радикал може бути частково або повністю насиченим або ароматичним. Приклади таких гетероциклів включають, але не обмежені ними, азеїни, бензимидазол, бензотіазол, фуран, ізотіазол, імідазол, індол, піперидин, піперазин, пурин, хінолін, тіадіазол, тетрагідрофуран, кумарин, морфолін; пірол, піразол, оксазол, ізоксазол, триазол, імідазол і т. д.

"Алкокси" стосується радикала формули  $-ORa$ , де  $Ra$  є алкільним радикалом, таким як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, пропокси і т. д.

"Аміно" стосується радикала формули  $-NH_2$ ,  $-NHRa$  або  $-NRaRb$ , необов'язково кватернізованого.

"Галоген" або "гал" стосується бром, хлору, йоду або фтору.

Посилання, що є тут, на заміщені групи в сполуках відповідно до даного винаходу стосуються позначеної групи, яка може бути заміщена в одному або більше доступних положеннях однією або більше відповідними групами, наприклад, галогеном, таким як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідоксидом; нітро; азидо; алканоїлом, таким як  $C_{1-6}$  алканоїльна група, така як ацил і подібні; карбоксамідо; алкільними групами, що включають групи, що містять від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю і, більш переважно, 1-3 атоми вуглецю; алкенільними і алкінільними групами, які включають групи, що мають один або більше ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю, або від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкоксигрупами, що містять один або більше кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; арилокси, такий як фенокси; алкілтіогрупами, що включають групи, що містять один або більше тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфінільними групами, що включають групи, що містять один або більше сульфінільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфонільними групами, що включають групи, що містять один або більше сульфонільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; аміноалкільними групами, такими як групи, що містять один або більше атомів N і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; карбоциклічним арилом, що містить 6 або більше атомів вуглецю, переважно, фенолом або нафтилом, і аралкілом, таким як бензил. Якщо не вказано інакше, необов'язково заміщена група може мати замісник в кожному положенні групи, що заміняється, і кожне заміщення незалежне від інших.

Якщо не вказано інакше, сполуки, що застосовуються як активний інгредієнт в композиції відповідно до даного винаходу, також включають сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або більше збагачених ізотопами атомів. Наприклад, сполуки, що мають структури відповідно до даного винаходу, за винятком заміни водню дейтерієм або тритієм, або заміни вуглецю  $^{13}C$ - або  $^{14}C$ -збагаченим вуглецем або  $^{15}N$ -збагаченим азотом, включені в об'єм даного винаходу.

Термін "сіль" розуміється як будь-яка форма активної сполуки, що застосовується відповідно до даного винаходу, в якій вказана сполука знаходиться в іонній формі або заряджена і зв'язана з протиіоном (катионом або аніоном) або знаходиться в розчині. Це визначення також включає четвертинні амонієві солі і комплекси активної молекули з іншими молекулами і іонами, особливо комплекси, отримані іонними взаємодіями. Визначення включає, зокрема, фізіологічно прийнятні солі; цей термін повинен розумітися як еквівалент "фармакологічно прийнятним солям".

Термін "фармацевтично прийнятні солі" в контексті даного винаходу означає будь-яку сіль, яка переноситься фізіологічно (що означає, що вона нетоксична, особливо через протиіон) при застосуванні належним чином для лікування, що наноситься або застосовується, переважно, у людини і/або тварин.

Наприклад, фармацевтично прийнятні солі представлених тут сполук синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Загалом, такі солі, наприклад, отримують взаємодією вільної кислоти або вільної основи цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в їх суміші. Загалом, переважно неводне середовище, таке як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Приклади кислотно-адитивних солей включають мінеральні кислотно-адитивні солі, такі як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат, і органічні кислотно-адитивні солі, такі як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, миндалят, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади лужно-адитивних солей включають неорганічні солі, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, амонію, магнію, алюмінію і літію, і органічні лужні солі,

такі як, наприклад, етилендіамін, етанол амін, N,N-діалкіленетаноламін, триетаноламін, глюкамін і основні солі амінокислот.

Термін "сольват" відповідно до даного винаходу розуміється як будь-яка форма активної сполуки відповідно до даного винаходу, де вказана сполука зв'язана не ковалентним зв'язком з іншою молекулою (звичайно, полярним розчинником), включаючи, переважно, гідрати і алкоholes, такі як, наприклад, метанолат. Переважним сольватом є гідрат.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути в кристалічній формі, або у вигляді вільних сполук, або у вигляді сольватів, і обидві форми включені в об'єм даного винаходу. Способи сольватування відомі в даній галузі техніки. Прийнятними сольватами є фармацевтично прийнятні сольвати. У конкретному варіанті сольватом є гідрат.

Будь-яка сполука, яка є проліками сполуки формули (I), (IA) або (IB), також включена в об'єм даного винаходу. Термін "проліки" застосовують в найширшому значенні, і він охоплює похідні, які перетворюються *in vivo* в сполуки відповідно до даного винаходу. Приклади проліків включають, але не обмежені ними, похідні і метаболіти сполук формули I, які включають біогідролізовані групи, такі як біогідролізовані амідни, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані фосфатні аналоги. Переважно, проліки сполук з карбоксильними функціональними групами включають складні ефіри нижчого алкілу карбонової кислоти. Складні ефіри карбоксилату відповідним чином отримує естерифікуванням будь-якої групи карбонової кислоти, присутньої в молекулі. Звичайно проліки отримують із застосуванням добре відомих способів, таких як описані у "Burger Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) і Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002).

Термін "фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки" стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, сольвату або будь-якої іншої сполуки, які, при введенні пацієнту, здатні давати (прямо або опосередковано) описану тут сполуку. Однак повинно бути зрозуміло, що не фармацевтично прийнятні солі також потрапляють в об'єм даного винаходу, оскільки вони можуть застосовуватися при отриманні фармацевтично прийнятних солей. Отримання солей, проліків і похідних проводять способами, відомими в даній галузі техніки.

Сполуки відповідно до даного винаходу, представлені вказаними вище формулами (I), (IA) або (IB), можуть включати енантиомери, залежно від присутності хіральних центрів, або ізомери, залежно від присутності множинних зв'язків (наприклад, Z, E). Окремі ізомери, енантиомери або діастереоізомери і їх суміші включені в об'єм даного винаходу.

Сполуки формули (I), (IA) або (IB) або їх солі або сольвати, переважно, мають фармацевтично прийнятну або практично чисту форму. Під фармацевтично прийнятною формою мають на увазі, крім іншого, наявність фармацевтично прийнятного рівня очищення за винятком звичайних фармацевтичних добавок, таких як розріджувачі і носії, і включаючи відсутність речовин, що вважаються токсичними в звичайних дозах. Міра чистоти лікарської речовини, переважно, складає понад 50%, більш переважно, понад 70%, найбільш переважно, понад 90%. У переважному варіанті вона становить 95% сполуки формули (I), (IA) або (IB), або її солей, сольватів або проліків.

У конкретному варіанті, R<sub>1</sub> вибирають з H, -COR<sub>8</sub> або заміщеного або незаміщеного алкілу, переважно, його вибирають з H, метилу або ацетилю.

У іншому варіанті, R<sub>2</sub> є H або алкілом, переважно, H або метилом.

У іншому варіанті, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно вибирають з галогену або алкілу, переважно, з галогену або галогеналкілу; або вони утворюють, разом з фенольною групою, до якої вони приєднані, конденсовану кільцеву систему, переважно, нафтильну групу.

Переважно, щоб арильні замісники R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> знаходилися в мета- і/або пара-положеннях фенольної групи.

Далі, в переважному варіанті n дорівнює, переважно, 2, 3, 4, 5 або 6, найбільш переважно, n дорівнює 2, 3 або 4. Найбільш переважним значенням для n є 2.

У іншому переважному варіанті, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> є алкільною групою, переважно, етилом; або разом з атомом азоту, в якому вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену 5- або 6-членну гетероциклічну групу, переважно, заміщений або незаміщений піролідин, піперидин, піперазин-4-іл або морфолін-4-іл.

У конкретному варіанті активний фармацевтичний інгредієнт вибирають з:

- 1-(3,4-дихлорфеніл)-5- метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1H-піразолу,
- 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-ілоксі]етил}-4-метилпіперазину,

1-(4-(2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси)етил)піперидин-1-іл)етанону,  
 2-[1-(2,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну,  
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1H-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанаміну,  
 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-аміну,  
 1-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}піперидину,  
 1-(4-(2-(1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси)бутил)піперазин-1-іл)етанону і  
 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну,  
 їх солей, проліків або сольватів. Переважно, у вільній формі або у вигляді гідрохлориду або оксалату.

У переважному варіанті активним фармацевтичним інгредієнтом є гідрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну, далі позначений як API-001.

У інших переважних варіантах об'єднані переваги, описані вище для різних замісників. Даний винахід також стосується таким поєднанням переважних заміщень загальної формули (I), (IA) і (IB) вище.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для застосування як лікарський засіб.

Інший аспект стосується фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для лікування або профілактики захворювання або стану, медійованого сигма рецептором. У конкретному варіанті хворобу вибирають з групи, що включає діарею; ліпопротейнові розлади; мігрень; ожиріння; артрит; гіпертонію; аритмію; виразку; дефіцит здатності до навчання, пам'яті і уваги; розлади пізнавальної здатності; нейродегенеративні захворювання; демієлінізуючі захворювання; звикання до лікарських засобів і хімічних речовин, включаючи кокаїн, амфетамін, етанол і нікотин; пізню діакінезію; ішемічний інсульт; епілепсію; удар; стрес; рак; психотичні стани, зокрема, депресію, тривогу або шизофренію; запалення; і аутоімунні захворювання. У іншому конкретному варіанті захворюванням є біль, переважно, невропатичний біль, запальний біль або інші больові стани, що включає алодинію і/або гіпералгезію.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження захворювання, медійованого сигма рецептором, що включає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Медійовані сигма захворювання, які можуть бути виліковані, включають діарею; ліпопротейнові розлади; мігрень; ожиріння; артрит; гіпертонію; аритмію; виразку; розлади пізнавальної здатності; звикання до лікарських засобів і хімічних речовин, включаючи кокаїн; пізню дискінезію; ішемічний інсульт; епілепсію; удар; депресію; стрес; біль, особливо невропатичний біль або алодинію; психотичний стан; або рак. Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть застосовуватися як фармакологічний засіб або анксиолітик або імуносупресант.

Представлені нижче приклади дані тільки для ілюстрації даного винаходу і не повинні розглядатися як такі, що обмежують винахід.

#### ПРИКЛАДИ

Застосовують наступні аббревіатури:

API-001	гідрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну
PEG 8000	поліетиленгліколь, що має молекулярну масу 8000
Starch 1500	частково прежелатинізований кукурудзяний крохмаль
Avicel® PH-101	мікрокристалічна целюлоза високої чистоти з розміром частинок 50 мкм (FMC Corp., Delaware, US)
Avicel® PH-102	мікрокристалічна целюлоза високої чистоти з розміром частинок 100 мкм (FMC Corp., Delaware, US)
Surelease®	водна дисперсія етилцелюлози (Colorcon, BPSI Holdings LLC, Pennsylvania, US)
Gelucire® 44/14/PEG	гліцериди поліетиленгліколю, що складаються з моно-, ди- і тригліцеридів і складних моно- і діефірів поліетиленгліколю

#### 1. Загальні характеристики гранул

Готують чотири композиції, що містять гідрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілокси]етил}морфолін і різні наповнювачі (експериментальні блоки). Для кожного експериментального блоку готують чотири конкретні композиції, що містять різні частинки одних і тих же інгредієнтів (приклад). Експериментальні блоки гранул №№ 1, 2 і 3 отримують способом екструзії/сферонізації. Експериментальний блок гранул № 4 отримують способом гранулювання розплав.

У наступних таблицях описаний процентний склад композицій кожного прикладу:

Таблиця 1

Експериментальний блок № 1

Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 001	Шаблон +/- Приклад 002	Шаблон +/+ Приклад 003	Шаблон -/- Приклад 004
API-001	87,4%	87,4%	85,4%	89,4%
PEG 8000	2,9%	4,9%	4,9%	2,9%
Avicel® PH-102	9,7%	7,7%	7,7%	9,7%
Очищена вода	-----	-----	-----	-----
Відношення ПЕГ/МКЦ	3,345	1,571	1,980	2,655

Таблиця 2

Експериментальний блок № 2

Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 005	Шаблон +/- Приклад 006	Шаблон +/+ Приклад 007	Шаблон -/- Приклад 008
API-001	87,4%	87,4%	85,4%	89,4%
Starch 1500	3%	4%	4%	3%
Avicel® PH-101	3%	4%	4%	3%
Моногідрат лактози	6,6%	4,6%	6,6%	4,6%
Вода	-----	-----	-----	-----
Відношення крохмаль/МКЦ	1,0	1,0	1,0	1,0

Таблиця 3

Експериментальний блок № 3

Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 001	Шаблон +/- Приклад 002	Шаблон +/+ Приклад 003	Шаблон -/- Приклад 004
API-001	87,4%	87,4%	85,4%	89,4%
PEG 8000	2,9%	4,9%	4,9%	2,9%
Avicel® PH-102	9,7%	7,7%	9,7%	7,7%
Surelease®	-----	-----	-----	-----

5

Серцевину гранули модифікують додаванням водної дисперсії Surelease® із 25% вмістом сухої етилцелюлози для забезпечення контролю виділення серцевини.

## Експериментальний блок № 4

## Спосіб гранулювання в розплаві

	Шаблон +/- Приклад 013	Шаблон +/- Приклад 014 (порівняльний)	Шаблон +/+ Приклад 015 (порівняльний)	Шаблон -/- Приклад 016
API-001	80,0%	78,3%	76,0%	90,0%
Моногідрат лактози	0,0%	6,6%	7,3%	0,0%
Gelucire® 44/14/PEG	20,0%	15,1%	16,7%	10,0%

## 2. Опис способів

## а) Спосіб екструзії/сферонізації

5 Експериментальні блоки пелет №№ 1, 2 і 3 отримують за наступним протоколом:

## 1) Змішування/гранулювання

Застосовують ємність об'ємом 900 мл. Готують 150 г шихти. Шихту змішують і гранулюють із застосуванням мішалки з високим зсувом з наступними параметрами:

Параметри	Суміш	Гранулювання
Швидкість лопатей	800 об./хв.	1100 об./хв.
Швидкість подрібнювача	-	3000 об./хв.
Час змішування/компонування	2 хв	Приблизно 4-6 хв
Рідке гранулювання (вода + PEG 8000)	-	Приблизно 30-34 хв (6 мл/хв)

## 2) Екструзія

Гранули, отримані на попередній стадії, формують в довгі прутки або екструдати. Екструдер встановлюють на завантаження 50-70 г і швидкість черв'яка 50 об./хв. Застосовують отвір 1,0 мм.

## 3) Сферонізація

Екструдат з попередньої стадії формують в сферичні пелети із застосуванням сферонізатора. Екструдер встановлюють на завантаження 50-70 г і швидкість обертання пластини 2000 об./хв на 4 хвилини. Застосовують пластину 3,25 мм. Альтернативно, може бути використана пластина 2,0 мм для збільшення продуктивності. Додавання МКЦ як мастильної речовини під час сферонізації є необов'язковим.

## 4) Сушіння

Пелети, отримані способом сферонізації, сушать в сушарці з псевдозрідженим шаром. Сушарку встановлюють на температуру 55 °С на 15 хвилин.

## 5) Просіювання

Після сушіння пелети просівають через сито 0,5-1,4 мм.

## b) Спосіб гранулювання в розплаві

Експериментальний блок № 4 отримують за наступним протоколом:

## 1) Змішування/гранулювання

Застосовують ємність об'ємом 900 мл. Готують шихти від 144 до 159,0 г. Шихти змішують і гранулюють із застосуванням мішалки з високим зсувом з наступними параметрами:

Параметри	Суміш	Гранулювання
Швидкість лопатей	1200 об./хв.	800 об./хв.
Швидкість подрібнювача	300 об./хв.	1400 об./хв.
Час змішування/компонування	10-15 хв	10-15 хв

Потім суміші нагрівають при 55 °С в резервуарі з кожухом протягом від приблизно 10 до 15 хвилин. Зв'язувальний агент плавиться, коли суміш досягає температури 45-55 °С.

## 2) Гранулювання

Гранули, отримані на попередній стадії, охолоджують при 5 °С в резервуарі з кожухом протягом від приблизно 10 до 15 хвилин. Пелети утворюються, коли гранули досягають температури 25 °С.

### 3) Просіювання

Після охолодження гранули просівають через сито 0,5-1,4 мм.

### А. Отримання експериментального блоку пелет № 1

Композиції отримують розчиненням PEG 8000 в очищеній воді 16,6% (25 мл) з отриманням зв'язувального розчину. Цей зв'язувальний розчин додають до суміші API-001 і Avicel® PH-102 мікрокристалічної целюлози в грануляторі, і суміш місять до кінця гранулювання. Гранули екструдують, сферонізують і сушать за загальним протоколом екструзії/сферонізації. Отримані пелети просівають через сито 0,5-1,4 мм з отриманням композицій з наступним вмістом:

### Експериментальний блок № 1

#### Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 001	Шаблон +/- Приклад 002	Шаблон +/+ Приклад 003	Шаблон -/- Приклад 004
API-001	131,1 г	131,1 г	128,1 г	134,1 г
PEG 8000	4,35 г	7,35 г	7,35 г	4,35 г
Avicel® PH-102	14,55 г	11,55 г	14,55 г	11,55 г
Вода	(25 г)	(25 г)	(25 г)	(25 г)
Загальна маса	150 г	150 г	150 г	150 г
Зв'язувальний розчин	29,35 г	32,35 г	32,35 г	29,35 г
% води	16,60%	16,60%	16,60%	16,60%

Зв'язувальний розчин доводять після першої проби гранулювання.

### В. Отримання експериментального блоку пелет № 2

Очищену воду 10,6% (16 мл) застосовують як зв'язувальний розчин. API-001, Starch 1500, Avicel® PH-101 мікрокристалічну целюлозу і моногідрат лактози змішують в грануляторі, і суміш місять до кінця гранулювання. Гранули екструдують, сферонізують і сушать за загальним протоколом екструзії/сферонізації. Отримані пелети просівають через сито 0,5-1,4 мм з отриманням композицій з наступним вмістом:

### Експериментальний блок № 2

#### Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 005	Шаблон +/- Приклад 006	Шаблон +/+ Приклад 007	Шаблон -/- Приклад 008
API-001	131,1 г	131,1 г	128,1 г	134,1 г
Starch 1500	4,5 г	6,0 г	6,0 г	4,5 г
Avicel® PH-101	4,5 г	6,0 г	6,0 г	4,5 г
Моногідрат лактози	9,9 г	6,9 г	9,9 г	6,9 г
Вода	(16 г)	(16 г)	(16 г)	(16 г)
Загальна маса	150 г	150 г	150 г	150 г
Зв'язувальний розчин	16 г	16 г	16 г	16 г
% води	10,66%	10,66%	10,66%	10,66%

Зв'язувальний розчин доводять після першої проби гранулювання.

### С. Отримання експериментального блоку пелет № 3

Водну дисперсію® із 25% вмістом сухої етилцелюлози (34 мл, 22,64%) застосовують як зв'язувальний розчин. API-001, PEG 8000 і Avicel® PH-102 мікрокристалічну целюлозу змішують в грануляторі, і суміш місять до кінця гранулювання. Гранули екструдують, сферонізують і сушать за загальним протоколом екструзії/сферонізації. Отримані пелети просівають через сито 0,5-1,4 мм з отриманням композицій з наступним вмістом:

Експериментальний блок № 3

Спосіб екструзії/сферонізації

	Шаблон +/- Приклад 005	Шаблон +/- Приклад 006	Шаблон +/- Приклад 007	Шаблон +/- Приклад 008
API-001	131,1 г	131,1 г	128,1 г	134,1 г
PEG 8000	4,35 г	7,35 г	7,35 г	4,35 г
Avicel® PH-102	14,55 г	11,55 г	14,55 г	11,55 г
Surelease®	(9 г)	(8,5 г)	(8,5 г)	(8,5 г)
Загальна маса	150 г	150 г	150 г	150 г
% Surelease®	22,64%	21,38%	21,38%	21,38%

Зв'язувальний розчин доводять після першої проби гранулювання.

D. Отримання експериментального блоку пелет № 4

- 5 Об'єднують API-001, моногідрат лактози і Gelucire® 44/14/PEG. Отриману суміш нагрівають в резервуарі з кожухом при 55 °С протягом приблизно 10-15 хв. Зв'язувальний агент плавиться при температурі суміші приблизно 45-50 °С. Отримані гранули охолоджують в резервуарі з кожухом при 5 °С протягом приблизно 10-15 хв. Пелети формуються, коли суміш досягає 25 °С. Пелети просівають на ситі 0,5-1,4 мм з отриманням композицій з наступним вмістом:

Експериментальний блок № 4

Спосіб гранулювання в розплаві

	Шаблон +/- Приклад 013	Шаблон +/- Приклад 014 (порівняльний)	Шаблон +/- Приклад 015 (порівняльний)	Шаблон +/- Приклад 016
API-001	120 г	124,5 г	109,5 г	135 г
Моногідрат лактози	0 г	10,5 г	10,5 г	0 г
Gelucire® 44/14/PEG	30 г	24 г	24 г	15 г
Загальна маса	150,0 г	159,0 г	144,0 г	150,0 г
Вміст зв'язувального розчину	20%	15,1%	16,7%	10,0%

10 Е. Аналізи, проведені для API-001 пелет з негайним виділенням

15 Типові представники експериментального блоку аналізують по різних параметрах. У деяких випадках тестують всіх представників кожного експериментального блоку. У першому тесті досліджують зовнішній вигляд пелет, % домішок, профілі розчинення при рН 5,5 і рН 6,8 за 15 хвилин. Дивіться таблицю 5. В другому аналізі оцінюють розмір частинок, % скругленості, % KF і вихід після просіювання 500-1400 мкм. Дивіться таблицю 6. В третьому аналізі досліджують профілі розчинення пелет в різних умовах рН. Дивіться фіг. 1.

Таблица 5

Значення аналізу зовнішнього вигляду,  
% загальних домішок і % розчинення при рН 5,5 і рН 6,8

Приклад	Аналіз, %	Загальні домішки, %	Профіль розчинення в буферному розчині при рН 5,5 за 15 хв	Профіль розчинення в буферному розчині при рН 6,8 за 15 хв
001	99,04	<0,07	97,00	85,5
002	--	--	--	--
003	98,49	<0,07	95,56	87,9
004	97,75	<0,08	96,13	89,2
005	97,08	<0,06	94,96	89,4
006	98,65	<0,07	96,17	87,9
007	98,20	<0,06	97,60	81,7
008	96,75	<0,04	95,56	89,5
009	96,05	<0,07	88,44	67,3
010	96,00	<0,08	82,73	67,8
011	96,30	<0,07	81,31	67,9
012	97,00	<0,10	77,91	68,9
013	--	--	--	--
014	--	--	--	--
015	98,40	<0,08	105,8	86,0
016	95,60	<0,11	93,29	80,7

Таблица 6

Значення середнього розміру частинок,  
% скругленості, % Kf і вихід після просіювання при 500-1400 мкм

Приклад	Середній розмір частинок (мкм)	% Kf	ІН
001	981,1	0,73	1,01
002	--	--	--
003	999,4	0,65	1,04
004	914,0	0,54	1,03
005	928,9	2,1	10,4
006	925,9	0,87	1,04
007	937,6	1,37	1,00
008	922,8	1,39	1,04
009	1010,1	0,45	1,03
010	950,9	0,43	1,01
011	995,3	0,53	1,05
012	981,8	0,44	1,05
013	--	--	--
014	--	--	--
015	1030,6	0,52	1,03
016	964,0	0,15	1,01

Ф. Оптимізація виділення API-001 різними параметрами приготування

5 Вивчення факторного повного плану (2×2×2×2) проводять для рецептурних сумішей із вмістом композиції прикладів №№ 001, 002 і 004. Метою дослідження є визначення дії змін певних вибраних змінних на швидкість виділення пелет. Змінні, що досліджуються:

- а) співвідношення наповнювачів,
- б) % зв'язувального розчину,
- 10 в) швидкість сферонізації і
- д) час сферонізації.

Інтервали змінних, що досліджуються, визначають таким чином:

Код факторіала		1	0	-1
Позначення	Змінна	Високе значення	Середнє значення	Низьке значення
X1	Співвідношення наповнювачів МКЦ/PEG 8000	3,345	2,655	1,571
X2	Зв'язувальний розчин	21,3% (32 г)	20,0% (30 г)	18,7% (28 г)
X3	Швидкість сферонізації	1800 об./хв.	1500 об./хв.	800 об./хв.
X4	Час сферонізації	6 хв	4 хв	2 хв

5 З метою порівняння і аналізу, рецептурним сумішам, приготованим згідно з прикладами №№ 001, 002 і 004, призначають коди факторіала 1, -1 і 0, відповідно.

Приклади №№ 001, 002 і 004 рецептурних сумішей обробляють по протоколу екструзії/сферонізації, вказаному вище. Застосовують наступний протокол модифікацій:

10 Під час гранулювання суміші отримують шихти 150 г. Шихти змішують і гранулюють із застосуванням мішалки з високим зсувом при наступних параметрах:

Параметри	Суміш	Гранулювання
Швидкість лопатей	500 об./хв.	1000 об./хв.
Швидкість подрібнювача	-	3000 об./хв.
Час змішування/компонування	1 хв	Приблизно 4-5 хв
Насадка	-	04 мм
Швидкість розпилення	-	6 мл/хв

15 Потім гранули, отримані на попередній стадії, формують в довгі пруті або екструдати на лабораторному екструдері. Екструдер встановлюють на завантаження 150 г і швидкість черв'яка 50 об./хв. Приміряють отвір 1,0 мм. Отримані екструдати формують в сферичні пелети на лабораторному сферонізаторі. Для цієї стадії екструдер встановлюють на завантаження 150 г, різну швидкість пластини і різний час сферонізації. Застосовують пластину 2,0 мм. Потім пелети, отримані в процесі сферонізації, сушать в 5-літровій сушарці з псевдозрідженим шаром. Сушарку встановлюють на температуру 55 °С протягом 15 хвилин.

20 Профіль виділення API-001 різних композицій, отриманих для аналізу факторного повного плану (2×2×2×2), досліджують через 10 і 15 хвилин після розчинення. У таблиці 7 показані параметри і результати, отримані через 10 хвилин після розчинення:

Таблиця 7

Значення співвідношення наповнювачів,  
% гранулюючої рідини, швидкості сферонізації, часу сферонізації і % розчинення при pH 5,5

A	Приклад	Шаблон					X1	X2	X3	X4	Виділення 10 хв
1	001	+++--	1	1	1	-1	3,345-21,3%- 1800 об./хв.-2 хв				87,4%
2	001	++---	1	1	-1	-1	3,345-21,3%- 800 об./хв.-2 хв				87,4%
3	001	++++	1	1	1	1	3,345-21,3%- 1800 об./хв.-6 хв				87,4%
4	002	----	-1	-1	-1	-1	1,571-18,7%- 800 об./хв.-2 хв				87,4%
5	004	0000	0	0	0	0	2,655-20%- 1500 об./хв.-4 хв				89,4%
6	002	-+++	-1	1	-1	1	1,571-21,3%- 800 об./хв.-6 хв				87,4%
7	001	+--+	1	-1	1	-1	3,345-18,7%- 1800 об./хв.-2 хв				87,4%
8	001	+--+	1	-1	-1	1	3,345-18,7%- 800 об./хв.-6 хв				87,4%
9	002	-+++	-1	1	-1	-1	1,571-21,3%- 800 об./хв.-2 хв				87,4%
10	002	----+	-1	-1	-1	1	1,571-18,7%- 800 об./хв.-6 хв				87,4%
11	002	-+++	-1	1	1	-1	1,571-21,3%- 1800 об./хв.-2 хв				87,4%
12	002	---++	-1	-1	1	1	1,571-18,7%- 1800 об./хв.-6 хв				87,4%
13	004	0000	0	0	0	0	2,655-20%- 1500 об./хв.-4 хв				89,4%
14	004	0000	0	0	0	0	2,655-20%- 1500 об./хв.-4 хв				89,4%
15	002	---+-	-1	-1	1	-1	1,571-18,7%- 1800 об./хв.-2 хв				87,4%
16	001	+---+	1	-1	1	1	3,345-18,7%- 1800 об./хв.-6 хв				87,4%
17	004	0000	0	0	0	0	2,655-20%- 1500 об./хв.-4 хв				89,4%
18	001	++-+	1	1	-1	1	3,345-21,3%- 800 об./хв.-6 хв				87,4%
19	001	+---	1	-1	-1	-1	3,345-18,7%- 800 об./хв.-2 хв				87,4%
20	002	++++	-1	1	1	1	1,571-21,3%- 1800 об./хв.-6 хв				87,4%

Більше ніж 85 % API-001 виділяється через 15 хвилин у всіх випадках.

### 3. Профіль виділення in vitro

- 5 API-001 має КД 6,8, являючи собою слабколужний лікарський засіб і маючи розчинність, що сильно залежить від pH середовища. Як зрозуміло з pH профілю розчинності, показаного на фіг. 2, розчинність API-001 знижується при збільшенні pH середовища.

- 10 Відомо, що застосування мікрокристалічної целюлози (МКЦ) в пелетах, зроблених екструзією, зможе модифікувати профіль виділення, затримуючи виділення лікарського засобу, особливо для погано розчинних сполук (Duckic et al, "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of micro crystalline cellulose: A critical review" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 71. no. 1, 2009; Kranz et al. "Drug release from

MCC-and carrageenan-based pellets: Experimental and theory" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol.73, no.2, 2009).

Однак, несподівано, дослідження виділення лікарського засобу *in vitro*, проведені при різних рН (кислота HCl 0,1 н., рН 1,2, буферний розчин рН 5,5 і буферний розчин рН 6,8) показали високу швидкість виділення; незалежно від розчинності API-001, більше ніж 80 % лікарського засобу розчиняється в перші 15 хвилин. Присутність МКЦ в композиції не збільшує швидкість виділення лікарського засобу, навіть якщо її застосовують в середньому розчині буфера рН 6,8, еквівалентному рН кишечника *in vivo*, де розчинність API-001 надто низька, 0,6 мг/мл (погано розчинна сполука). Тому очікується, що екструдовані-сферонізовані пелети відповідно до даного винаходу будуть абсорбуватися у всьому кишковому тракті.

На фіг. 3 показаний вплив розчинності лікарського засобу в *in vitro* профілі виділення екструдованих-сферонізованих пелет API-001 (умови повного розчинення підтримують протягом всього дослідження). Більш конкретно, тестована композиція містить: 86,6 % API-001, 2,9 % PEG 8000 як зв'язувальний агент, і МКЦ 10,5 % як наповнювач або добавку для полегшення процесу екструзії.

#### 4. Довготривала стабільність

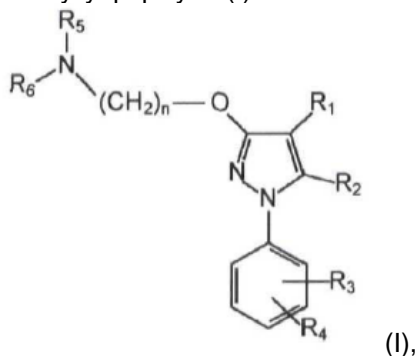
Отримана композиція, що складається з екструдованих сферонізованих пелет з високим вмістом лікарського засобу 86,6 %, несподівано зберігає швидкий профіль виділення в дослідженнях довготривалої стабільності в умовах навколишнього середовища при 25 °C/60 % ОВ і умовах стресу 40 °C /75 % ОВ, демонструючи швидку швидкість виділення лікарського засобу, більше ніж 85 % доставляються в перші 15 хвилин. Присутність МКЦ в екструдованих сферонізованих пелетах не затримує або пролонгує швидкість виділення лікарського засобу API-001 при дослідженні довготривалої стабільності, що проводиться протягом 6 місяців.

На фіг. 4 показаний порівняльний *in vitro* профіль виділення екструдованих сферонізованих пелет API-001 в наступних умовах: швидкість лопатей 50 об./хв., середовище HCl 0,1 н. рН 1,2, об'єм 900 мл (умови повного розчинення підтримують протягом всього дослідження). Конкретно, тестована композиція містить: 86,6 % API-001, 2,9 % PEG 8000 як зв'язувальний агент і МКЦ 10,5 % як наповнювач або добавку для полегшення процесу екструзії.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція в формі пелет для лікування і профілактики захворювання або стану, опосередкованого сигма-рецептором, що містить

(i) сполуку формули (I) як активний фармацевтичний інгредієнт:



де вказану сполуку вибирають з:

1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1H-піразолу,  
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-ілоксі]етил}-4-метилпіперазину,  
 1-(4-(2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілоксі)етил)піперидин-1-іл)етанону,  
 2-[1-(2,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілоксі]-N,N-діетилетанаміну,  
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1H-піразол-3-ілоксі]-N,N-діетилетанаміну,  
 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілоксі]-N,N-діетилбутан-1-аміну,  
 1-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі]етил}піперидину,  
 1-(4-(2-(1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі)бутил)піперазин-1-іл)етанону і  
 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі]етил}морфоліну,  
 або її фармацевтично прийнятну сіль, ізомер або сольват; і

(ii) фармацевтично прийнятні наповнювачі, які включають поліетиленгліколь (ПЕГ) в діапазоні від 2,9 до 4,9 % і мікрокристалічну целюлозу (МКК) при співвідношенні МКК/ПЕГ, яке дорівнює від 3,345 до 1,571, і за умови, що фармацевтична композиція не містить карагінан, де активний фармацевтичний інгредієнт присутній в кількості щонайменше 80 % від загальної сухої маси

композиції і масове співвідношення активного фармацевтичного інгредієнта і фармацевтично прийнятних наповнювачів складає від 4:1 до 40:1.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де поліетиленгліколь має середню масу від 7000 до 9000.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка додатково містить наповнювач, вибраний з групи, що включає розпушувачі, мастильні агенти, пластифікатори і наповнювачі.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка включена в лікарську форму, вибрану з групи, яка складається з капсули, вагінальних супозиторіїв, супозиторіїв, вафлі, міні-таблетки, таблетки, пігулки, саше, обприскування, плівки, сухого сиропу, відновлюваної твердої речовини, мікросфери, матриці, гелю, дисперсії, розчину, суспензії, пастилки, коржа, імплантата, порошку, дрібного порошку, пластинки, смужки.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка складена для негайного вивільнення.

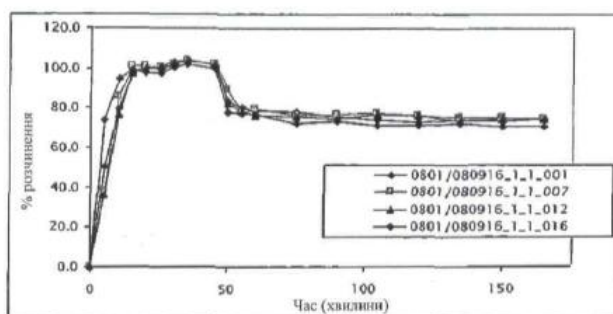
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де активним фармацевтичним інгредієнтом (і) є 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-3-ілоксі]етил}морфолін або його фармацевтично прийнятна сіль, переважно гідрохлоридна сіль, або його сольват.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, призначена для застосування як лікарського засобу.

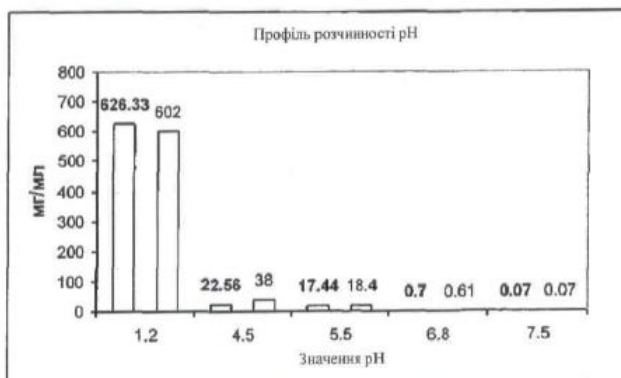
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, призначена для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого сигма-рецептором.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, де захворювання вибирають з групи, що включає діарею; ліпопротеїнові розлади; мігрень; ожиріння; артрит; гіпертонію; аритмію; виразку; дефіцит здатності до навчання, пам'яті і уваги; розлади пізнавальної здатності; нейродегенеративні захворювання; демієлінізуючі захворювання; звикання до лікарських засобів і хімічних речовин, включаючи кокаїн, амфетамін, етанол і нікотин; пізню дискінезію; ішемічний інсульт; епілепсію; удар; стрес; рак; психотичні стани, зокрема депресію, тривогу або шизофренію; запалення; і аутоімунні захворювання.

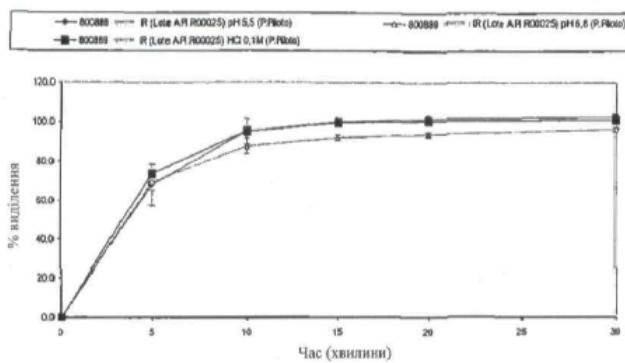
10. Фармацевтична композиція за п. 8, де захворюванням є біль, переважно невропатичний біль, запальний біль або інші больові стани, включаючи алодинію і/або гіпералгезію.



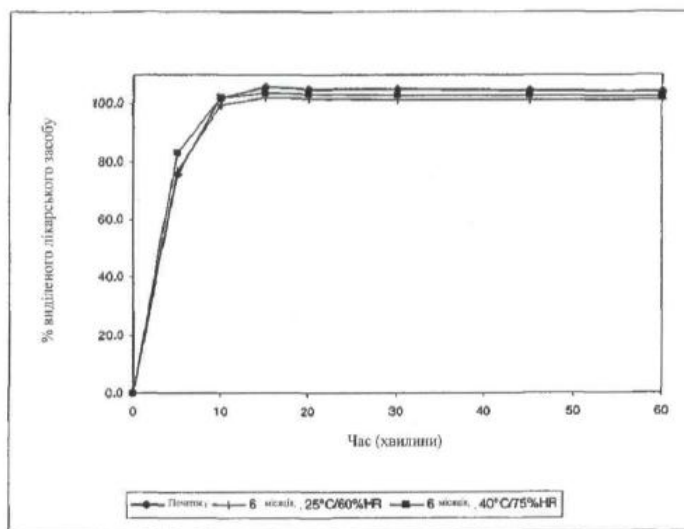
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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