



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101189** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2010 13257</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.05.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.03.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: РА200800647, РА200801392, РА200801519</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.05.2008, 03.10.2008, 04.11.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DK, DK, DK</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2011, Бюл.№ 4</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/DK2009/050107, 07.05.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Хольм Рене (DK), Кау Христине (DK), Віллумсен Біргітте (DK), Хертель Клаус Петер (DK), Ольсен Христина Курре (DK), Бруун Лоне (DK), Сьобю Карина Крьоср (DK)</p> <p>(73) Власник(и): Х. ЛУННБЕК А/С, Ottilavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)</p> <p>(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/016900 A, 24.02.2005 WO 2006/086985 A, 24.08.2006 WO 93/22293 A, 11.11.1993 WO 2006/086986 A, 24.08.2006 BOGESO K P ET AL: "ENHANCED D1 AFFINITY IN A SERIES OF PIPERAZINE RING SUBSTITUTED 1-PIPERAZINO-3-ARYLINDANS WITH POTENTIAL ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, no. 22, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 4380-4392</p>
---	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

(57) Реферат:

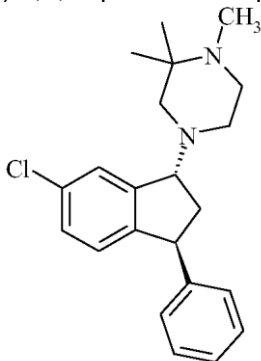
Цей винахід належить до способів лікування когнітивної дисфункції і поліпшення когнітивного функціонування, що передбачають введення транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, хворому на шизофренію.

UA 101189 C2

Даний винахід відноситься до застосування транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину для поліпшення пізнавальної здатності. Крім того, цей винахід відноситься до поліпшеної фармацевтичної композиції, яка містить 4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин.

5 Попередній рівень техніки

Сполука, яка є предметом цього винаходу (сполука I, транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин), має формулу (I):



(I)

Міжнародна публікація № WO 2005/016900 розкриває цю сполуку (тобто сполуку I) у вигляді вільної основи і її відповідних сукцинатної і малонатної солей. Повідомляється, що ця сполука має високу афінність відносно рецепторів дофаміну D1 (як антагоніст) і D2 (як антагоніст), рецептора 5-HT₂ (як антагоніст) і відносно адреноцепторів α₁. У WO 2005/016900 описано, що ця сполука корисна для лікування декількох захворювань центральної нервової системи, в тому числі психозу, зокрема, шизофренії (позитивних, негативних і/або депресивних симптомів), або інших захворювань, що включають психотичні симптоми, таких як, наприклад, шизофренія, шизофреноформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, колективний психотичний розлад ("божевілля удвох" (folie à deux)), а також інших психотичних розладів або захворювань з психотичними симптомами, наприклад, манії в біполярному захворюванні. У WO 2005/016900 описано також застосування сполуки I для лікування тривожних розладів, афективних розладів, що включають депресію, порушення сну, мігрень, індукованого нейролептиком паркінсонізму або зловживання кокаїном, зловживання нікотинном, зловживання алкоголем і інших розладів, пов'язаних із зловживанням психоактивною речовиною, і для підтримки біполярних розладів.

Іншими публікаціями, які описують сполуку I і споріднені сполуки, що включають вищеописаний фармакологічний профіль, є EP 638073; Bøgesø K.P. et al. J. Med. Chem., 1995, 38, page 4380-4392; і Bøgesø K.P. "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (дивіться, наприклад, сполуку 69 в таблиці 3, с. 47 і в таблиці 9A, с. 101).

Автори цього винаходу несподівано знайшли, що сполука I, тобто транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин, має властивість підсилювати пізнавальну здатність, і, отже, цей винахід спрямований на цей результат і інші важливі результати.

Суть винаходу

Цей винахід відноситься до способів лікування когнітивної дисфункції, такої як, наприклад, когнітивна дисфункція, що асоціюється з певним захворюванням, які передбачають введення сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки I може бути у формі фармацевтичної композиції.

Цей винахід відноситься також до застосування сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування когнітивної дисфункції, такої як когнітивна дисфункція, що асоціюється з певним захворюванням.

У наступному аспекті цей винахід відноситься до поліпшеної фармацевтичної композиції, що містить сполуку I, зокрема, корисної для лікування когнітивної дисфункції, що асоціюється з певним захворюванням, таким як шизофренія.

Фігури

Фіг. 1. Дія сполуки I на щурячій моделі захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами: виконавче функціонування відповідно до одного з варіантів здійснення цього винаходу.

Фіг. 2. Дія сполуки I на щурячій моделі захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами: зорове навчання і зорова пам'ять (навчання) відповідно до одного з варіантів

здійснення цього винаходу.

Фіг. 3. Дія сполуки I на щурячій моделі захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами: зорове навчання і зорова пам'ять (збереження в пам'яті) відповідно до одного з варіантів здійснення цього винаходу.

5 Фіг. 4. Дія сполуки I на щурячій моделі захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами: зорове навчання і зорова пам'ять (індекс розрізнення) відповідно до одного з варіантів здійснення цього винаходу.

Фіг. 5. Дія сполуки I на щурячій моделі захворювання для шизофренії з когнітивними розладами: зорове навчання і зорова пам'ять (локомоторна активність) відповідно до одного з варіантів здійснення цього винаходу.

10 Фіг. 6. Схема послідовності операцій процесу виготовлення покритих плівкою пігулок і контролювання процесу.

Докладний опис винаходу

15 Ослаблені когнітивні процеси (тобто розлад пізнавальної здатності, когнітивний дефіцит, когнітивна дисфункція і тому подібне) можуть виявлятися у декількох груп пацієнтів, наприклад, у шизофренічних, депресивних або психотичних пацієнтів і у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Когнітивний розлад включає зниження когнітивних функцій або когнітивних доменів, таких як, наприклад, труднощі, пов'язані з увагою, навчанням, пам'яттю і виконавчою функцією (релевантних реакцій на зовнішні стимули). Когнітивний розлад може також включати: дефіцит уваги, дезорганізоване мислення, повільне мислення, труднощі в розумінні, погану концентрацію, розлад в рішенні задач, погану пам'ять, труднощі у виразі думок і/або інтеграції думок, відчуттів і поведінки і/або гальмуванні недоречних думок і труднощі в уважності і пильності, вербальному навчанні і пам'яті, зоровому навчанні і пам'яті, швидкості переробки інформації в мозку, соціальному пізнанні, аргументації і вирішенні задач, наприклад, у виконавчому функціонуванні. В даний час на ринку відсутні ефективні лікарські засоби для лікування когнітивних розладів, і існує велика необхідність і потреба в лікарських засобах, ефективних для лікування таких розладів.

Когнітивні розлади, зокрема розлади в таких сферах, як пам'ять, увага і виконавче функціонування, є головною детермінантою і головним прогнозуючим чинником довгострокової неіездатності у разі шизофренії. На жаль, доступні в даний час антипсихотичні лікарські засоби є відносно неефективними в поліпшенні пізнавальної здатності.

Шизофренія характеризується трьома широкими групами типів симптомів, а саме, позитивними симптомами (наприклад, галюцинації), негативними симптомами (наприклад, афективна загальмованість і асоціальна поведінка) і розладами в переробці інформації в мозку і когнітивних функцій (таких як, наприклад, виконавче функціонування, увага і пам'ять). Виконавче функціонування включає такі процеси, як планування, організація, розумова гнучкість і координація завдань, і вважається, що воно є доменом, в якому пацієнти з шизофренією мають найбільші труднощі. Когнітивний дефіцит при шизофренії називають також "когнітивним розладом, що асоціюється з шизофренією" (CIAS). Когнітивний розлад спостерігається у багатьох пацієнтів перед появою психотичних симптомів і/або інших клінічних ознак. Крім того, є тісний зв'язок між когнітивним розладом і функціонуванням в співтоваристві та несприятливим результатом у пацієнтів, і до цих пір не було знайдено ефективного лікування цих симптомів.

Ініціатива MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) в США між Національним Інститутом Психічного здоров'я, Каліфорнійським Університетом Лос-Анджелеса і Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів, медикаментів і косметичних засобів США, націлена на досягнення узгодженості відносно природи когнітивних розладів при шизофренії і того, яким чином вони можуть щонайкраще оцінюватися і лікуватися, ідентифікувала сім критичних доменів пізнавальної здатності, що включають робочу пам'ять, увагу і пильність, виконавче функціонування (тобто аргументацію і вирішення задач), вербальне навчання, візуальне навчання, швидкість переробки інформації і соціальне пізнання. Існуючі антипсихотичні засоби в значній мірі лікують позитивні симптоми шизофренії і мають обмежену дію на негативні або когнітивні симптоми. Крім того, багато антипсихотичних засобів, що існують зараз на ринку, навіть провокують індуковані лікарським засобом когнітивні розлади. Таким чином, існує реальна необхідність в розвитку кращих терапій для поліпшення когнітивної дисфункції, що асоціюється з шизофренією.

55 Автори цього винаходу тепер виявили, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин послаблює розлад пов'язаної з увагою активності, що індукується в тваринній моделі, що свідчить про властивості цієї сполуки підсилювати пізнавальну здатність (дивіться, наприклад, приклад 1 цього опису). Парадигмою установки-зсуву уваги є тваринна модель, яка дозволяє оцінювати виконавчу функцію шляхом зіставлення навчання розрізненню

при інтравимірному зсуві (IDS) з навчанням розрізненню при екстравимірному зсуві (EDS) і є функціонально аналогічною чутливому тесту лобної функції у людей, а саме the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), або комп'ютеризованому інтравимірному-екстравимірному тесту. Конкретно, це завдання вимагає, щоб щури вирішували ряд задач на розрізнення шляхом розпізнавання того, який з двох запропонованих горщиків містить харчову винагороду, на основі двох або трьох ознак ("вимірів"), які не є просторовими (запаху, середовище для копання і/або структура середовища). Використовували подібну шизофренічному захворюванню тваринну модель з субхронічним введенням фенциклідину (PCP) плюс періодом вимивання. Субхронічне ведення PCP зі схемою лікування, що передбачає вимивання, демонструє, що воно індукує найбільш селективний розлад з дефіцитом виконання завдання, обмежений тільки виконанням завдання при ED-зсуві (EDS); показуючи, отже, що ця конкретна фармакологічна маніпуляція може ефективніше моделювати дефіцит виконавчої функції, спостережуваної у пацієнтів з первинним епізодом шизофренії.

Далі, автори винаходу несподівано виявили, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин послаблює розлад зорового навчання і зорової пам'яті, що індукується у тваринній моделі, указуючи також на властивості цієї сполуки підсилювати навчання (дивіться, наприклад, приклад 3 цього опису).

Таким чином, загалом і в цілому, описані вище відкриття тесту установки-зсуву уваги щурів і тести на розпізнавання нових об'єктів указують на те, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин має поліпшуючі навчання властивості.

Крім того, очікується, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин має бути корисним при лікуванні розладів, що стосуються функції сенсорної пропускної системи, яка, як добре відомо, є порушеною при шизофренії (дивіться, наприклад, Adler, L.E. et al Schizophrenia Bulletin, Vol. 24, No. 2, 1998, page 189-202). Функція сенсорної пропускної системи є процесом, за допомогою якого головний мозок коректує його реакцію на стимули. Вона є в значній мірі автоматичним процесом. У разі присутності стимулу реакція має місце. Але, коли за ним незабаром слідує другий стимул, реакція на цей другий стимул притупляється. Це є адаптивним механізмом для запобігання надстимуляції. Цей механізм допомагає мозку сфокусуватися на одному стимулі серед безлічі інших відволікаючих варіантів. Цей механізм функції сенсорної пропускної системи включає інгібування отриманого стимулу за типом прямого зв'язку і зворотного зв'язку. Він включає GABA-ергічне і $\alpha 7$ -нікотинергічне опосередковане рецептором інгібування пірамідальних нейронів в ділянці *cogni ammonis* (CA3) гіпокампу.

Крім того, автори цього винаходу несподівано знайшли, що, разом з його вже відомим фармакологічним профілем, транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин виявляє сильний антагоністичний *in vitro* ефект на рецепторах 5-HT₆, які є рецепторами-мішенями, які асоціювалися з ефектами, що підсилюють навчання, як в нормальному, так і в патологічному станах (дивіться, наприклад, приклад 2 цього опису). Це засновано на неклінічних дослідженнях, які показують, що лікування антисмисловими олігонуклеотидами 5-HT₆, а також антагоністами 5-HT₆ має підсилюючий пізнавальну здатність потенціал (Mitchell ES, Neumaier JF. "5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement." Pharmacol Ther. 2005; 108:320-33). Подібно до антагоністів 5-HT₆, сполука I змінює на протилежне дефіцит активності при ED-зсуві, що індукується за допомогою PCP у щурів, що вказує на прокогнітивний потенціал цієї сполуки.

Далі, автори цього винаходу виявили, що сполука I є терапевтично ефективною в низьких дозах, таких як кількість 4-14 мг в розрахунку на вільну основу.

Сполука формули I є припустимою антипсихотичною сполукою з афінністю як до рецептора дофаміну D1, так і до рецептора D2. Преклінічні експерименти на щурах з використанням моделі реакції обумовленого уникнення (CAR) (експериментальної процедури, раніше описаної в: Hertel P, Olsen CK, Arnt J., "Повторюване введення аналога нейротензину NT69L індукує толерантність до його супресорної дії на поведінку обумовленого уникнення", Eur J Pharmacol. 2002; 439(1-3): 107-11) показали, що сполука формули I має антипсихотичну активність при дуже низьких рівнях зайнятості рецептора D2.

У дослідженні з використанням позитрон-емісійної томографії (PET) у здорових суб'єктів з використанням ¹¹C-SCH23390 і ¹¹C-раклоприду як індикаторів рецепторів D1 і D2 було виявлено, що сполука формули I індукує ступінь зайнятості рецептора D2 11-43 % в путамені (зовнішній (латеральний) частині сочевицеподібного ядра (nucleus lentiformis)) при збільшенні дози від 2 до 10 мг/добу, що дається один раз на добу протягом 18 днів. Такий рівень зайнятості рецептора D2 є низьким порівняно з рівнем зайнятості конкретно використовуваних в даний час антипсихотичних лікарських засобів, які зазвичай вимагають рівня зайнятості рецептора D2 біля

50 % або більше, щоб бути терапевтично ефективними (Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical Dopamine D2/D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs; An Original Patient Data Metaanalysis of the SPECT and PET In vivo, Schizophr Bull. 26 лютого 2008 року [в електронному вигляді перед публікацією]). У тому ж самому PET-дослідженні було знайдено, що сполука формули I індукуює збільшення зайнятості рецептора D1 з 32 до 69 % в путамені при збільшенні дози з 2 до 10 мг/добу, що дається один раз на добу протягом 18 днів. Такий високий рівень зайнятості D1 зазвичай не спостерігається у існуючих антипсихотичних лікарських засобів (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry. 1992; 49(7):538-44). Таким чином, сполука формули I виявляє унікальне відношення ступеня зайнятості рецепторів D1 до ступеня зайнятості рецепторів D2 при низьких добових дозах.

На підставі вищевказаного очікується, що сполука формули I має клінічно значущі терапевтичні ефекти у пацієнтів з когнітивним розладом і/або порушенням сенсорної пропускної системи та/або шизофренією, зокрема з когнітивним порушенням і/або порушенням сенсорної пропускної системи в асоціації з шизофренією при дозах (від 2 мг/добу до 14 мг/добу, зокрема від 4 мг/добу до 14 мг/добу), які індукують тільки низький рівень зайнятості рецептора D2. Це цілком може бути наслідком високої зайнятості рецептора D1 і унікального відношення ступеня зайнятості рецептора D1 до ступеня зайнятості рецептора D2, що виявляється сполукою формули I. Низький ступінь зайнятості рецептора D2 при терапевтично ефективних дозах буде сприятливим в сенсі зменшеної тенденції індукувати екстрапірамідальні побічні ефекти і гіперпролактинемію.

Сполуку формули I в терапевтично ефективній кількості від 2 до 14 мг, зокрема від 4 до 14 мг, в розрахунку на вільну основу, вводять перорально, і вона може бути присутньою в будь-якій формі, відповідній для такого введення, наприклад, у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів або розчинів. У одному варіанті здійснення сіль сполуки формули I вводять у формі твердої фармацевтичної речовини, переважно у вигляді пігулки або капсули.

Способи приготування твердих фармацевтичних композицій або препаратів добре відомі в даній галузі. Так, пігулки можуть бути приготовані змішуванням активного інгредієнта із загальноприйнятими ад'ювантами, наповнювачами і розріджувачами, а потім пресуванням цієї суміші у відповідній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів, наповнювачів і розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, желатин, камедь і тому подібне. Типові наповнювачі вибирають з лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози. Можуть бути використані також будь-який інший ад'ювант або будь-яка інша добавка, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони сумісні з даним активним інгредієнтом.

Таким чином, цей винахід відноситься до певних фармацевтичних застосувань транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (сполуки I), або його фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить цю сіль.

"Сполука формули I" (або "сполука I"), в контексті всього цього опису винаходу, призначена для позначення будь-якої форми цієї сполуки, такої як вільна основа, її фармацевтично прийнятні солі, наприклад, фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, такі як сукцинатна і малонатна солі, гідрати або сольвати вільної основи або її солей, а також безводні форми, аморфні форми або кристалічні форми.

Сполука формули I, яка повинна міститися в композиції цього винаходу, включає також її солі, зазвичай фармацевтично прийнятні солі. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі. Кислотні-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, а також органічних кислот. Репрезентативні приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамову, азотну кислоти і тому подібне. Репрезентативні приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, ЕДТА, гліколеву, п-амінобензойну, глутамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін, і тому подібне.

Далі, сполука формули I може існувати в несольватованій формі, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне.

Зазвичай вважається, що сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам для цілей цього винаходу.

У наступному варіанті здійснення цього винаходу композиції, застосування або способу лікування, композиція додатково містить повідон або коповідон, такий як Коллідон VA64 (Kollidone VA64), як зв'язувальну речовину. Зв'язувальна речовина зазвичай присутня в діапазоні концентрацій 2-10 % (мас./мас.), наприклад, 2-4 %, 4-6 %, 6-8 %, 8-10 %, 2-8 %, 4-8 %, 4-10 % або 6-10 % (мас./мас.).

У наступному аспекті цей винахід відноситься також до фармацевтичної композиції сполуки формули (I) і повідону або коповідону як зв'язувальної речовини. Зазвичай цією зв'язувальною речовиною є Коллідон VA64 (Kollidone VA64). У конкретному варіанті вказана фармацевтична композиція є композицією для лікування когнітивного розладу або шизофренії, зокрема, для лікування когнітивного розладу в асоціації з шизофренією.

У одному варіанті зв'язувальна речовина присутня в діапазоні концентрацій 2-10 % (мас./мас.), зазвичай в діапазоні концентрацій 2-4 %, 4-6 %, 6-8 % або 8-10 % (мас./мас.). Коли зв'язувальною речовиною є повідон або коповідон, тоді типові наповнювачі вибирають з гідрофосфату кальцію, лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози і переважно лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози, наприклад, лактози. У одному варіанті здійснення цього винаходу наповнювач, такий як будь-який з вищевказаних, знаходиться в діапазоні концентрацій від 15 до 50 % (мас./мас.). Звичайно цей наповнювач, такий як будь-який наповнювач з лактози, маніту, сорбіту, целюлози і мікрокристалічної целюлози, знаходиться в діапазоні концентрацій 15-25 %, 20-50 %, 30-45 % (мас./мас.).

У даному контексті, фрази "когнітивний дефіцит" ("когнітивні дефіцити"), "когнітивний розлад" ("когнітивні розлади") і "когнітивна дисфункція" ("когнітивні дисфункції") призначені для вказівки одного й того ж і використовуються взаємозамінним чином. Як такі, ці фрази відносяться до порушення або руйнування одного або декількох когнітивних процесів, когнітивних функцій і/або когнітивних доменів. В деяких випадках, фрази "когнітивний дефіцит" ("когнітивні дефіцити"), "когнітивний розлад" ("когнітивні розлади") і "когнітивна дисфункція" ("когнітивні дисфункції") відносяться до одного або декількох функціональних розладів або асоційовані з одним або декількома функціональними розладами, які часто приводять до слабкої соціальної адаптації/адаптації у співтоваристві і непрацездатності.

У іншому аспекті цей винахід відноситься до способу поліпшення когнітивного функціонування, який передбачає введення ефективної кількості сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього.

У даному контексті терміни "поліпшує", "поліпшення" і тому подібні означають поліпшення, посилення. В деяких випадках цей термін відноситься до посилення когнітивної роботи на основі узгодженої "батареї" (узгодженого комплексу) тестів як кінцевого результату (наприклад, загального сумарного балу за узгодженою когнітивною "батареею" MATRICS (Consensus Cognitive Battery's overall composite score), який складається з приписування рівних ваг (стат.) балам (оцінкам) семи доменам, як первинної кінцевої точки вимірювання у вимірюванні поліпшеного когнітивного функціонування) (зважування за методом Мюллера-Урбана).

Цей винахід відноситься також до способу лікування когнітивної дисфункції, який передбачає введення ефективної кількості сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього.

У даному контексті терміни "лікування", "проведення лікування" і тому подібні означають ведення пацієнта і догляд за пацієнтом, з метою боротьби із захворюванням, розладом або станом (тут, і без обмеження, когнітивною дисфункцією). Передбачається, що цей термін включає весь спектр заходів лікування для конкретного захворювання, розладу або стану, описаного в цьому описі винаходу, від якого страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для полегшення або ослаблення симптому (симптомів) або ускладнення (ускладнень) вказаного захворювання, розладу або стану, для затримки прогресу захворювання, розладу або стану, а також для профілактики захворювання, розладу або стану, де профілактика повинна розумітися як ведення пацієнта і догляд за пацієнтом, з метою боротьби з вказаним захворюванням, станом або розладом, і включає введення активної сполуки для попередження появи симптому (симптомів) або ускладнення (ускладнень). Терміни "лікування", "проведення лікування" і тому подібні означають також лікування або елімінацію вказаного захворювання, розладу або стану. Проте, профілактичні (превентивні) і терапевтичні (лікувальні) заходи є двома окремими аспектами цього винаходу. Пацієнтом, який підлягає лікуванню, є, наприклад, ссавець, такий як людина.

У даному контексті фраза "ефективна кількість", при застосуванні до сполуки цього

винаходу, означає кількість, достатню для викликання передбачуваного біологічного ефекту. Фраза "терапевтично ефективна кількість", при застосуванні до сполуки цього винаходу, означає кількість вказаної сполуки, достатню для зменшення інтенсивності, полегшення, стабілізації, повернення на зворотне, уповільнення або затримки прогресу захворювання, розладу або стану або симптому захворювання, розладу або стану.

У іншому аспекті цей винахід відноситься до сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі для використання в способі цього винаходу, де вказаний спосіб призначений для поліпшення когнітивного функціонування, наприклад, без обмеження, у пацієнта, страждаючого від когнітивної дисфункції.

У іншому аспекті цей винахід відноситься до застосування сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для поліпшення когнітивного функціонування, наприклад, без обмеження, у пацієнта, який має когнітивну дисфункцію (тобто страждає від когнітивної дисфункції). Цей винахід відноситься також до застосування сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для лікування когнітивної дисфункції.

Крім того, цим винаходом пропонується сполука I або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування когнітивної дисфункції при захворюванні, вибраному з групи, що складається з шизофренії, захворювання, що включає психотичні симптоми, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревого розладу, короточасного психотичного розладу, колективного психотичного розладу і індукованого речовиною психотичного розладу, афективного розладу (такого як депресія, біполярний розлад і манія), хвороби Паркінсона, захворювання, що включає порушення сну, індукованого нейролептиком паркінсонізму і розладу унаслідок зловживання психоактивною речовиною (такого як зловживання кокаїном, зловживання нікотинном і зловживання алкоголем).

Крім того, цим винаходом пропонується спосіб лікування когнітивного розладу, що асоціюється з шизофренією (CIAS), який передбачає введення терапевтично ефективної кількості транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметил-піперазину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього.

Крім того, цим винаходом пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний ад'ювант, наповнювач, розріджувач, добавку або їх комбінацію для описаного в цьому описі використання.

У одному варіанті здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятною сіллю є сукцинатна сіль або малонатна сіль. У одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль знаходиться у формі кристалічної гідросукцинатної солі сполуки I або кристалічної гідромалонатної солі сполуки I, наприклад, кристалічної альфа-форми гідросукцинатної солі сполуки I або кристалічної альфа-форми гідромалонатної солі сполуки I. Сукцинатна сіль і малонатна сіль сполуки I та їх отримання описані в WO 2005/016900.

У одному варіанті здійснення цього винаходу, сполука I або її фармацевтично прийнятна сіль знаходиться в очищеній формі. Термін "очищена форма" призначений для вказівки на те, що сполука I або її сіль є по суті вільними від інших сполук або інших форм сполуки (таких як поліморфні форми), залежно від обставин.

У одному варіанті здійснення пацієнт цього винаходу страждає від когнітивної дисфункції. У одному варіанті здійснення цього винаходу пацієнт не страждає від когнітивної дисфункції. У одному варіанті здійснення пацієнт цього винаходу є пацієнтом з первинним епізодом шизофренії. У одному варіанті здійснення пацієнт цього винаходу був діагностований як такий, що має когнітивний розлад, від якого пацієнт лікується.

У одному варіанті здійснення когнітивна дисфункція цього винаходу пов'язана із захворюванням. У одному такому варіанті здійснення захворювання вибране з групи, що складається із захворювання, що включає психотичний симптом (такого як, наприклад, шизофренія), шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревого розладу, короточасного психотичного розладу, колективного психотичного розладу і індукованого речовиною психотичного розладу, афективного розладу (такого як депресія, біполярний розлад і манія), хвороби Паркінсона, захворювання, що включає порушення сну, індукованого нейролептиком паркінсонізму і розладу унаслідок зловживання психоактивною речовиною (такого як зловживання кокаїном, зловживання нікотинном і зловживання алкоголем).

У одному варіанті здійснення спосіб цього винаходу передбачає введення ефективної кількості сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього.

У одному варіанті здійснення цього винаходу, сполуку I або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують для лікування когнітивної дисфункції у зв'язку з шизофренією. У одному

варіанті здійснення когнітивною дисфункцією є CIAS. У одному варіанті здійснення це застосування зменшує когнітивний симптом у шизофренічного пацієнта. У одному варіанті здійснення пацієнт має щонайменше один когнітивний симптом шизофренії. У одному варіанті здійснення пацієнт має два або більше когнітивних симптомів шизофренії. У даному контексті

5 фраза "когнітивний симптом" ("когнітивні симптоми") відноситься до когнітивного дефіциту (когнітивних дефіцитів), когнітивної дисфункції (когнітивних дисфункцій) і когнітивного розладу (когнітивних розладів), часто асоційованих з шизофренією. У даному контексті терміни "зменшує", "зменшення" і тому подібні відносяться до ослаблення або зменшення, наприклад, в тяжкості, ефекті і присутності.

10 У наступному варіанті здійснення цього винаходу спосіб лікування когнітивного розладу, що асоціюється із захворюванням, як описано в цьому описі, наприклад, шизофренією, додатково передбачає, що цей когнітивний розлад виявляється як зниження щонайменше однієї функції або домену, вибраних з групи, що складається з робочої пам'яті, уваги, вербальних навчання і пам'яті, вирішення задач (наприклад, виконавчої функції), швидкості переробки інформації і соціального пізнання.

15 У наступному варіанті здійснення цього винаходу когнітивна дисфункція (когнітивні дисфункції) (тобто когнітивний розлад (когнітивні розлади), когнітивна дисфункція (когнітивні дисфункції)), що підлягають лікуванню, включають зниження когнітивної функції або когнітивного домену, наприклад, функції або домену, вибраних з групи, що складається з

20 робочої пам'яті, уваги і пильності, вербальних навчання і пам'яті, зорового навчання і пам'яті, аргументації і вирішення задач (наприклад, виконавчої функції), швидкості переробки інформації, соціального пізнання і їх комбінації, такої як уважна поведінка в комбінації із зоровим навчанням і пам'яттю. Крім того, когнітивні дефіцити, когнітивний розлад і тому подібне можуть указувати на дефіцит уваги, дезорганізоване мислення, повільне мислення, труднощі в розумінні, слабку концентрацію, розлад вирішення задач, погану пам'ять, дефіцит планування,

25 організації, дефіцит в розумовій гнучкості, дефіцит в координації завдань, труднощі у виразі думок, труднощі в інтеграції думок, відчуттів і поведінки, труднощі в гальмуванні недоречних думок, або їх комбінації.

Синтез сполуки I, включаючи визначення

30 Сполука I, зокрема її сукцинатна і малонатна солі, можуть бути отримані, як описано у WO 2005/016900.

Зрозуміло, що при вказівці стереоізомерної форми, стереоізомер є головним компонентом вказаної сполуки. Наприклад, при вказівці енантіомерної форми вказаної сполуки, ця сполука має енантіомерний надлишок вказаної енантіомерної форми.

35 У цьому винаході у разі фармацевтичних застосувань зрозуміло, що при вказівці енантіомерної форми сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметил-піперазину, як це робиться у формулі (I), сполука є відносно стереохімічно чистою, наприклад, енантіомерний надлишок складає щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 96 % або щонайменше приблизно 98 %, де,

40 наприклад, "енантіомерний надлишок дорівнює щонайменше приблизно 80 %" означає, що відношення сполуки I до її енантіомера дорівнює 90:10 в даній суміші сполук. У одному варіанті здійснення діастереомерний надлишок сполуки I (тобто відношення цис/транс) дорівнює щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 97 % або щонайменше приблизно 98 %, де, наприклад, 90 % діастереомерний надлишок означає, що

45 відношення сполуки I до цис-4-((1S, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину дорівнює 95:5.

Енантіомерний надлишок сполуки I може бути визначений, наприклад, як описано в WO 2005/016900, стисло, за допомогою електрофорезу з використанням капіляра з кварцового скла (CE) при наступних умовах: капіляр: внутрішній діаметр 50 мкм, довжина 64,5 см; буфер для електрофорезу: 1,25 мМ (β-циклодекстрин в 25 мМ дигідрофосфаті натрію, рН 1,5; напруга:

50 16 кВ; температура: 22 °С; інжекція: 50 мБар протягом 5 секунд; детектування: колоночна діодна матриця 192 нм; концентрація проби: 500 мкг/мл. У цій системі сполука I має час утримування приблизно 33 хвилини, а інший енантіомер має час утримування приблизно 35 хвилин. Діастереомерний надлишок сполуки I може бути, наприклад, визначений, як описано в *Vogesø et al, J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392 (сторінка 4388, правий стовпець).

У цьому винаході фармацевтично прийнятні солі включають будь-яку фармацевтично прийнятну сіль сполуки I. Прикладами таких солей, що не обмежують винахід, є кристалічна гідросукцинатна сіль і кристалічна малонатна сіль сполуки I.

Введення і доза сполуки I

60 Сполука I або її сіль можуть вводитися будь-яким відповідним способом, наприклад,

перорально, букально, сублінгвально або парентерально; і ця сіль може бути представлена в будь-якій відповідній формі для такого введення, наприклад, у формі пігулок, капсул, порошоків, сиропів або розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У одному варіанті здійснення сіль цього винаходу вводять у формі твердої фармацевтичної речовини, переважно у вигляді пігулки або капсули.

Способи отримання твердих фармацевтичних препаратів добре відомі в даній галузі. Так, пігулки можуть бути приготовані змішуванням активного інгредієнта з звичайними ад'ювантами, наповнювачами і розріджувачами, а потім пресуванням суміші у звичайній таблетувальній машині. Необмежуючі приклади ад'ювантів, наповнювачів і розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, желатин, камедь і тому подібне. Можуть бути також використані будь-які інші ад'ювант або добавка, такі як барвники, ароматизатор, консерванти і так далі, за умови, що вони сумісні з вказаними активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути приготовані розчиненням солі цього винаходу і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкцій, такого як стерильна вода, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ампул або флаконів. Може бути додана будь-яка відповідна добавка, зазвичай використовувана в даній галузі, така як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти, солюбілізуючі агенти і так далі.

Добова доза сполуки I, в розрахунку на вільну основу, знаходиться переважно між приблизно 2 та приблизно 55 мг або між приблизно 3 та приблизно 55 мг. Таким чином, в цей винахід включений спосіб лікування когнітивного розладу, як описано в цьому описі, який передбачає введення сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, де добова доза сполуки, в розрахунку на вільну основу, знаходиться між приблизно 2 та приблизно 55 мг або між приблизно 3 та приблизно 55 мг.

У деяких варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I, в розрахунку на вільну основу, становить 4-14 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 4-12 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 5-14 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 4-6 мг, наприклад, 5 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 6-8 мг, наприклад, 7 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 8-10 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 10-12 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 12-14 мг, наприклад, 14 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 5-7 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 7-9 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 9-11 мг, наприклад, 10 мг.

У додаткових варіантах композиції, застосування або способу лікування кількість сполуки I становить 11-13 мг.

Коли цей винахід відноситься до застосування або способу лікування, тоді доза, вказана вище, 4-14 мг, наприклад, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг або 14 мг, є добовою дозою. У одному переважному варіанті доза становить 5 мг, 7 мг або 10 мг.

У конкретному варіанті здійснення доза є такою низькою, як 2 мг або 3 мг сполуки I на добу.

Цей винахід далі буде проілюстровано наступними прикладами, що не обмежують його.

Приклади

Приклад 1. Щуряча модель захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами, з оцінкою виконавчого функціонування

Виконавче функціонування включає такі процеси, як планування, організація, ментальна гнучкість і координація завдань, і вважається, що воно є доменом, в якому пацієнти з шизофренією зазнають найбільших труднощів. Парадигмою установки-зсуву уваги є тваринна модель, яка дозволяє оцінювати виконавчу функцію шляхом зіставлення навчання розрізненню при інтравимірному зсуві (IDS) з навчанням розрізненню при екстравимірному зсуві (EDS).

Використовують подібну шизофренічному захворюванню тваринну модель з субхронічним введенням фенциклідину (PCP) плюс періодом вимивання. Субхронічне введення PCP зі схемою лікування, що передбачає вимивання, демонструє, що воно індукує найбільш селективний розлад з дефіцитом виконання завдання, обмежений тільки виконанням завдання при ED-зсуві (EDS); показуючи, отже, що ця конкретна фармакологічна маніпуляція може ефективніше моделювати дефіцит виконавчої функції, спостережуваної у пацієнтів з первинним епізодом шизофренії.

Відповідно, властивості сполуки, що підсилюють когнітивну функцію, можуть бути досліджені тестуванням того, чи послаблює сполука "розлад пов'язаного з увагою виконання завдання", що індукується субхронічним введенням PCP щурам.

Методологія. Оцінювання *in vivo* "пов'язаного з увагою виконання завдання при установці-зсуві" проводили так, як описано Rodefer et al. (Eur. J. Neurosci. 21:1070-1076 (2005)), і на підставі модифікованої версії завдання, розробленого Birrell & Brown (J. Neurosci. 20:4320-4324 (2000)). Стисло, використовували самців щурів Long-Evans (Harlan, Indianapolis, IN) з масою приблизно 250 г на початку дослідження в чотирьох групах (кожна група $n=12$). Після звикання до середовища камери для колонії, щури отримували серію субхронічних ін'єкцій фенциклідину (5 мг/кг, інтраперитонеально (i.p.)) або сольового розчину двічі на добу протягом 7 днів з подальшим періодом вимивання у 10 днів перед початком процедури установки-зсуву, в якій тварини повинні були ритися в горщику для отримання харчової винагороди (половини Honey Nut Cheerio® (General Mills, Minneapolis, MN, USA)) з використанням або викопування землі, або приємного запаху як просторової підказки. Тест-камерою був бокс з плексигласу Plexiglas® (50×37,5×25 см) з непрозорим бар'єром, що відокремлює одну третину цього боксу від решти простору боксу (уздовж подовжньої осі цього боксу).

У кожному випробуванні два горщики для копання поміщали суміжно один з одним у великій секції боксу, тоді як щур чекав в малій секції. Щурові надавали доступ до горщиків підняттям перегородки, яку потім опускали, як тільки починалося випробування. Звикання проводили протягом декількох днів перед тестуванням; горщик, наповнений підстилкою з деревної стружки, використовуваної в домашніх клітках щурів, і з приманкою у вигляді декількох коржиків Cheerio®, поміщали в клітці кожного щура для звикання щурів до знаходження харчових винагород у горщику. Потім щурів поміщали в тест-бокс щодня протягом декількох днів і надавали доступ до двох горщиків, наповнених підстилкою з деревних стружок і з приманкою у вигляді декількох коржиків Cheerio®. Чашки безперервно поповнювали приманкою, поки щури не починали копатися достатньо надійно для витягування харчових винагород. В кінці цього періоду щурів навчали на двох простих задачах на розрізнення (SD) для досягнення критерію з шести послідовних правильних спроб: задачі, що включає ознаку запаху і середовища, відповідно. В усіх задачах на розрізнення копання визначали як сильне викидання викопаного середовища оскільки винагороду заривали глибоко (приблизно на 2,5 см) в горщику. Таким чином, щур міг би обстежувати середовище для копання лапками або носом перед здійсненням реакції "копання", і ці випадки вибору не оцінювалися. Оскільки щурам дозволяли пробувати середовища для копання шляхом дотику перед копанням, то вони могли мати тактильні або візуальні ознаки (або як ті, так і інші) середовищ, достатні для виконання їх вибору на основі цих ознаки. Всі середовища включали невелику кількість подрібнених у порошок коржиків Cheerio® для того, щоб відохотити щурів намагатися виявити заховану винагороду тільки за запахом. Метою попередньої фази було ознайомлення щурів з процедурою навчання розрізненню і з двома можливими релевантними ознаками запаху і середовища. Загальний час, проведений у фазі навчання, варіювався (приблизно 5-7 днів навчання в середньому) залежно від того, як швидко кожна тварина навчалася надійно сильно копати для знаходження харчових винагород. Ця процедура була розвинена для гарантії того, що всі тварини могли б надійно копати сильним і послідовним чином, що дозволило б кожному щурові виконати повне завдання в одному тест-сеансі. Таким чином, тест-сеанс мав місце через щонайменше приблизно 2-3 тижні після завершення субхронічного введення доз PCP.

В день тестування дозу транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (1,25 або 2,5 мг/кг, підшкірно (s.c.)) або наповнювача (5 % водного розчину гідроксипропіл-бета-циклодекстрину) вводили щурам за 30 хвилин до тест-сеансу. Перші чотири спроби кожного розрізнення складали період відкриття, в якому щурам дозволяли копати в обох горщиках незалежно від того, де щур починав копати спочатку. Реєстрували помилку, якщо щур спочатку копав в горщику без приманки. Після завершення перших чотирьох спроб у разі, коли щур копав спочатку в горщику без приманки, щура повертали в малу секцію боксу і не дозволяли йому шукати харчову винагороду в другому горщику. Тестування продовжували, поки щур не добивався критерію шести послідовних правильних спроб.

У єдиному тест-сеансі щури виконували ряд розрізень паралельно процедурі, використовуваний раніше (Birrell & Brown J Neurosci. 20:4320-4324 (2000); Rodefer et al. Neuropsychopharmacol. 33:2657-2666 (2008)). Спочатку давали зробити просте розрізнення (SD) або між двома запахами, або між двома субстратами для копання з подальшим розрізненням сполуки (CD) з тим же самим позитивним стимулом, що і в початковому SD. У CD вводили нову ознаку, але вона не була надійним провісним чинником місцеположення харчової винагороди. Потім CD-задачу обертали (Rev1), так що те, що було раніше непідкріплюваним стимулом, робили підкріплюваним стимулом, з нерелевантною ознакою, що не провіщає місцеположення винагороди. Потім надавали задачу розрізнення інтравимірного зсуву (IDS); IDS-задача була розрізненням сполуки, де конкретні стимули як в релевантних, так і в нерелевантних ознаках змінювали, але релевантна ознака (або запах, або середовище) залишалася тією ж самою. Цю IDS-задачу потім обертали (Rev2), так що те, що було раніше непідкріплюваним стимулом, робили підкріплюваним стимулом, з нерелевантною ознакою, що не провіщає місцеположення винагороди. Потім щурам надавали задачу екстравимірного зсуву (EDS), в якій раніше нерелевантна ознака ставала релевантною ознакою, а початкова релевантна ознака більше не мала провісної цінності. Нарешті, EDS-задачу обертали (Rev3), так що те, що було раніше непідкріплюваним стимулом, робили підкріплюваним стимулом.

Аналіз даних. На підставі колишніх даних (Rodefer et al. Int J. Neuropsychopharmacol 9:S140-141 (2006); Rodefer et al. Eur. J. Neurosci. 21:1070-1076 (2005)) була висунута гіпотеза, що субхронічне введення PCP могло б селективно порушувати виконання EDS-задачі. Таким чином, спочатку випробовували виконання установки-зсуву (спроби до досягнення критерію) щурів, що отримували субхронічний PCP або сольовий розчин, з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) з 2 факторами між об'єктами (задачею розрізнення, попередньою обробкою лікарським засобом) і взаємодії задача x лікарський засіб. Потім для тестування середніх відмінностей використовували коректовані Бонфероні апостеріорні (post hoc) аналізи.

Опис результатів

Дія субхронічної обробки PCP. Субхронічна PCP-обробка надавала значущу основну дію щодо задачі на розрізнення ($F(6, 132)=22,06, p<0,01$), але незначущу основну дію щодо стану попередньої обробки ($F(1, 132)=2,92, p>0,05$). Взаємодія між станом попередньої обробки і задачею на розрізнення була значущою ($F(6, 132)=4,04, p<0,01$). Апостеріорні (post hoc) аналізи Бонфероні виявили значущу відмінність між тваринами, що отримували PCP і сольовий розчин, тільки в спробах, необхідних для досягнення критерію, в EDS-задачі на розрізнення ($t=4,51, p<0,01$) (дивіться фіг. 1). Не було припущень PCP-індукованого розладу у випробуваннях для досягнення критерію в будь-якій з інших задач на розрізнення (всі $p>0,05$). Таким чином, дані підтверджували гіпотезу авторів цього винаходу, що субхронічне введення PCP могло селективно порушувати виконання EDS-задачі.

Дія сполуки I. Потім випробовували дії дози сполуки I на обернення PCP-індукованого дефіциту функції EDS (дивіться безпосередньо вище). Ці аналізи виявили значущу основну дію на задачу на розрізнення ($F(6, 198)=20,54, p<0,01$), але не на дозу сполуки I ($F(2, 198)=0,23, p>0,05$). Проте, не було значущої взаємодії між дозою сполуки I і задачею на розрізнення ($F(12,198) = 2,07, p<0,05$). Апостеріорні (post hoc) аналізи Бонфероні виявили значущі відмінності (дивіться фіг. 1) щодо виконання EDS-розрізнення між групою PCP+наповнювач і як групою, обробленою 1,25 мг/кг сполуки I ($t=3,09, p<0,05$), так і групою, обробленою 2,5 мг/кг сполуки I ($t=3,80, p<0,01$). Не було виявлено доказу того, що будь-яка доза сполуки I впливала на поведінку при всіх інших задачах на розрізнення (всі $p>0,05$). Таким чином, сполука I значущо послаблювала PCP-індукований дефіцит в EDS-навчанні при обох випробуваних дозах.

Дія лікарського засобу на час для завершення завдання. Очевидно, що сполука I приводила до затримки в завершенні завдання. Однофакторний ANOVA ($F(2, 33)=11,95, p<0,01$) виявив, що відмінності в часі були значущими. Щури, які отримували 2,5 мг/кг сполуки I ($M=3,33$ години, $SD=1,5$), займали в середньому значущо більше часу для завершення завдання установки-зсуву, ніж щури, які отримували 1,25 мг/кг сполуки I ($M=2,05$ години, $SD 1,1$; $t=2,89, p<0,05$), або щури, що отримували наповнювач ($M=1,18$ години, $SD=0,25$; $t=4,86, p<0,01$). Щури, які отримували 1,25 мг/кг сполуки I, не відрізнялися значущо від тих щурів, що отримували наповнювач ($t=1,97, p>0,05$). Спостереження припускали, що щури, які отримували сполуку I, діяли із спалахами активності з паузами під час періоду тестування. Таким чином, не дивлячись на значуще ослаблення PCP-індукованого дефіциту, вибрані дози лікарського засобу створювали також збільшену тривалість сеансу. Але все-таки збільшені періоди часу не впливали на загальну точність в EDS або інших фазах завдання. Крім того, тварини з тривалішими періодами сеансу спостерігалися раніше із старими тваринами, з тваринами, які отримували пошкодження, які впливали на моторну координацію, і після введення

фармакологічних сполук.

Було виявлено, що, в протилежність клозапіну, рисперидону і галоперидолу, які, як було показано, є неефективними в повертанні PCP-порушеного пов'язаного з увагою функціонування при різкому наданні (дивіться, наприклад, Rodefer et al. (2008)), було знайдено, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин значущо послаблює PCP-індукований дефіцит в EDS-навчанні при обох дозах, які випробовували. Хоча вибрані дози транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину виявили збільшення періоду часу для завершення завдання, збільшені періоди часу не впливають на точність в EDS або інших фазах завдання, і такі збільшені періоди часу можуть бути обумовлені іншими невідомими змінними. Таким чином, загальні відкриття пов'язаного з увагою тесту установки-зсуву на щурах свідчать про те, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин має властивість підсилювати пізнавальну здатність.

Приклад 2. Антагоністичний вплив *in vitro* сполуки I на рецептори 5-HT₆

Рецептори 5-HT₆ асоціювалися з тими ефектами, що підсилюють когнітивну діяльність, як в нормальних, так і в патологічних станах. Антагоністичну дію *in vitro* транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину на рецептори 5-HT₆ оцінювали за допомогою наступного радіоліганд-зв'язувального аналізу.

Клітини HeLa, стабільно трансфектовані рецептором 6 5-гідрокситриптаміну людини (NHI, Nov. 1994), культивували в чашках для скринінгу. При досягненні конфлюентності (5-7 днів) клітини збирали в охолоджений на льоду D-PBS (забуферений фосфатом сольовий розчин Дульбекко) з використанням клітинного скрепера, центрифугували при 1000 об/хв. протягом 10 хвилин і ресуспендували в 1 мл D-PBS на чашку. Клітинні мембрани зберігали при -80 °C.

Перед експериментом мембрани швидко розморожували і гомогенізували в охолоджену на льоду 50 мМ Трис-буфері pH 7,7 з використанням гомогенізатора Ultra-Turrax® (IKA® Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Німеччина). Крім того, перед експериментом всі тест-сполуки розбавляли в 50 мМ Трис-буфері pH 7,7.

Аліквоти, що складаються з 10 мкл тест-сполуки/загального/неспецифічного, 10 мкл радіоліганду, [³H]5-LSD ([N-метил-³H]лізергінової кислоти, діетиламід) (#TRK1041, кінцева концентрація 1 нМ; GE Healthcare, Hillerød, Данія, раніше Amersham Biosciences) і 180 мкл суспензії мембран (кінцева концентрація 10 мкг), інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Зв'язаний ліганд відокремлювали від вільного ліганду фільтруванням на харвестері Tomtec® Harvester 96 Mach 3u (Tomtec, Hamden, CT). Фільтри промивали 2 рази 0,5 мл охолодженого на льоду 50 мМ Трис-буфера pH 7,7. Фільтри сушили 20 хвилин (37 °C) перед додаванням суміші OptiPhase SuperMix (Perkin Elmer Wallac, Gaithersburg, MD, США) і рахували в лічильнику MicroBeta® TriLux 1450 (Perkin Elmer Wallac, Gaithersburg, MD, USA) протягом 1 хвилини.

Загальне зв'язування визначали з використанням ТРИС-буфера, а неспецифічне зв'язування визначали з використанням 10 мкМ 5-фтор-1-(4-фторфеніл)-3-[1-[2-(2-імідазолідинон-1-іл)етил]-4-піперидил-1Н-індолу (H. Lundbeck A/S, Валбю, Данія).

Величини IC₅₀ визначали за допомогою побудови нелінійної кривої з використанням XIFit (IDBS), а величини K_i розраховували за допомогою рівняння Ченґа-Пруссоффа:

$$K_i = IC_{50} / (1 - [L] / K_D),$$

де [L] позначає концентрацію радіоліганду, а K_D позначає його константу дисоціації на рецепторі, отриману із ізотерми насичення.

Величина K_i для трьох різних партій сполуки I була 0,78 нМ, 1,4 нМ і 0,84 нМ. Таким чином, сполука I виявляє сильну антагоністичну дію *in vitro* на рецептори 5-HT₆, що вказує на ефект підсилення когнітивної функції.

Приклад 3. Щуряча модель захворювання для шизофренії з когнітивними дефіцитами

Було продемонстровано (Grayson B. et al. Behavioural Brain Research 184 (2007) 31-38), що субхронічна обробка PCP (фенциклідіном) в комбінації з тестом на розпізнавання нового об'єкту (NOR) є корисною моделлю для детектування сполук з терапевтичним потенціалом в лікуванні симптоматики когнітивної дисфункції, що асоціюється з шизофренією.

Тест NOR виконували, як описано в цитованому вище посиланні (Grayson 2007).

Випробування навчання. Всі групи щурів проводили еквівалентний час, досліджуючи ідентичні об'єкти (A і B) у фазі навчання. Фіг. 2 показує середній час обстеження ідентичних об'єктів у фазі навчання завдання на розпізнавання нового об'єкту (NOR) після різкого введення транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (0,5-2,5 мг/кг, підшкірно (s.c.)) або клозапіну (2,5 мг/кг, інтраперитонеально (i.p.)) у щурів, субхронічно оброблених PCP або наповнювачем. Дані виражали у вигляді середнього ± стандартна похибка середнього (s.e.m.) (n=9-10 на групу) і аналізували за допомогою ANOVA і апостеріорного (post-hoc) t-

критерію Стюдента. Статистичний аналіз не показав значущої відмінності за часом, що проводився при обстеженні ідентичних об'єктів у фазі навчання в будь-якій групі.

Випробування збереження в пам'яті. Фіг. 3 показує середній час дослідження знайомих і нових об'єктів у фазі збереження в пам'яті завдання на розпізнавання нового об'єкту (NOR) після різкого введення транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (0,5-2,5 мг/кг, підшкірно (s.c.)) або клозапіну (2,5 мг/кг, інтраперитонеально (i.p.)) у щурів, що субхронічно отримували PCP і наповнювач. Дані виражали у вигляді середнього \pm стандартна похибка середнього (s.e.m.) (n=9-10 на групу) і аналізували за допомогою ANOVA і апостеріорного (post-hoc) t-критерію Стюдента. Статистичний аналіз показав значущу відмінність між часом, проведеним при дослідженні знайомого і нового об'єкту $*P<0,05$ -*** $P<0,001$.

Щури, що субхронічно отримували наповнювач, проводили значущо ($p<0,001$) триваліший час при дослідженні нового об'єкту порівняно із знайомим об'єктом (фіг. 3). Здатність розрізнення знайомих і нових об'єктів знижувалася після субхронічного введення PCP, унаслідок чого не було значущої відмінності в дослідженні нових і знайомих об'єктів (фіг. 3).

Гостра обробка клозапіном при дозі 2,5 мг/кг значущо послаблювала розлад, індукований субхронічним введенням PCP, так що знову спостерігали значуще збільшення в часі, що проводиться при дослідженні нового об'єкту порівняно з дослідженням знайомого об'єкту ($p<0,05$).

Гостра обробка транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазином при всіх трьох дозах (0,5 мг/кг - 1,25 мг/кг - 2,5 мг/кг) значущо послаблювала розлад, індукований субхронічним введенням PCP, так що знову спостерігали значуще збільшення в часі, що проводиться при дослідженні нового об'єкту порівняно з дослідженням знайомого об'єкту. Ослаблення було навіть більш вираженим при обробці транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазином, ніж при обробці клозапіном.

Фіг. 4 показує дію введення транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (0,5-2,5 мг/кг, підшкірно (s.c.)) або клозапіну (2,5 мг/кг, інтраперитонеально (i.p.)) на індекс розрізнення у субхронічно оброблених PCP щурів. Дані виражали у вигляді середнього \pm стандартна похибка середнього (s.e.m.) (n=9-10 на групу) і аналізували за допомогою ANOVA з подальшим апостеріорним (post-hoc) t-критерієм Дуннетта (Dunnnett). Індекс розрізнення значущо ($p<0,05$, порівняно з наповнювачем) зменшувався після субхронічної обробки PCP, тоді як цей ефект значущо ($p<0,05$ - $p<0,01$ порівняно з PCP) ослаблявся після обробки транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазином при двох з цих доз (1,25 мг/кг - 2,5 мг/кг). Це контрастує з обробкою клозапіном, де не спостерігали значущої дії цієї обробки (2,5 мг/кг).

Локомоторна активність. Фіг. 5 показує дію введення транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (0,5-2,5 мг/кг, підшкірно (s.c.)) або клозапіну (2,5 мг/кг, інтраперитонеально (i.p.)) у субхронічно оброблених PCP щурів на загальну кількість перетинів ліній в завданні на розпізнавання нового об'єкту. Дані виражали у вигляді середнього \pm стандартна похибка середнього (s.e.m.) (n=9-10 на групу) і аналізували за допомогою ANOVA з подальшим апостеріорним (post-hoc) t-критерієм Дуннетта.

Щури, субхронічно оброблені PCP, виявляли значущо ($p<0,05$ порівняно з наповнювачем) вищу локомоторну активність, тоді як локомоторна активність значущо зменшувалася ($p<0,05$ порівняно з наповнювачем) після обробки транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазином при найвищій з цих доз (2,5 мг/кг). Не спостерігали значущої дії інших обробок на локомоторну активність.

Таким чином, загальні відкриття наведених вище тестів NOR свідчать про те, що транс-4-((1R, 3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин має властивості, що підсилюють пізнавальну функцію.

Приклад 4. Приготування покритою плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення I

Фармацевтична розробка

Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки формули I продемонструвало, що компоненти, використовувані при приготуванні пігулки, були сумісні з цією сполукою. На підставі цього розробили традиційну вологу грануляцію, таблетування і спосіб покриття плівкою з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

Опис лікарського продукту

Сполуку формули I готують у вигляді покритої плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі готують в двох дозах, 5 і 7 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є білою

покритою плівкою пігулкою, інкапсульованою в коричнювато-червоній жорсткій капсулі. Інші дози, такі як 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можуть бути приготовані таким же чином.

Склад

Склади пігулок 5 і 7 мг наведено нижче в таблиці 1.

5

Таблиця 1

Склад пігулок 5 і 7 мг

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилан-ня на стандарт ¹
	5 мг	7 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Сукцинат сполуки формули I,	6,665 мг	9,331 мг	Активний інгредієнт	Лабора-торний зразок
що відповідає сполуці I	5 мг	7 мг		
ЕКСЦИПІЄНТИ				
Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	37990 мг	36213 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	18995 мг	18106 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	3,35 мг	3,35 мг	Зв'язувальна речовина	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Рідина для грануляції	Ph. Eur.
Целюлоза мікросталічна	25 мг	25 мг	Наповнювач	
Натрію кроскармелоза	3 мг	3 мг	Дезінтегратор	Ph. Eur.
Тальк	4 мг	4 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПа·с)	1,563 мг	1,563 мг	Плівко-утворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифіка-тор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної покритої плівкою пігулки	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	достатня кількість	достатня кількість	Змашувальна речовина	Ph. Eur.

¹ Використовували існуючу фармакопею

² Леткий матеріал

Склади партій для репрезентативного розміру партії з 10000 пігулок наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Склад партії для покритих плівкою пігулок (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активної речовини	5 мг		7 мг	
Інгредієнти	Кількість (г)	% мас./мас. (на ядро пігулки)	Кількість (г)	% мас./мас. (на ядро пігулки)
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	66,65	6,665	93,31	9,331
Гідрофосфат кальцію, безводний	379,90	37,990	362,13	36,213
Кукурудзяний крохмаль	189,95	18,995	181,06	18,106
Коповідон	33,5	3,35	33,5	3,35
Вода, очищена ¹	достатня кількість	-	достатня кількість	-
Целюлоза, мікрокристалічна	250	25	250	25
Натрію кроскармелоза	30	3	30	3
Тальк	40	4	40	4
Стеарат магнію	10	1	10	1
Маса ядра пігулки	100 мг		100 мг	
Плівкове покриття:				
Opadry Y-1-7000 білий	25	2,5	25	2,5
Вода, очищена ¹	достатня кількість	-	достатня кількість	-
Маса покритої плівкою пігулки	102,5 мг		102,5 мг	

Опис процесу виготовлення та контролю за процесом

- 5 Спосіб грануляції є традиційним процесом вологої грануляції з використанням коповідону (Kollidone VA64) як сухої зв'язувальної речовини і води як рідини для грануляції. У мішалці з великим зусиллям зсуву PMA1 на 10 літрів спосіб для партії 2 кг є наступним.

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

Додайте очищену воду для ініціації агломерації.

- 10 Гранулюйте при 800 об/хв. протягом приблизного 4 хвилин для одержання гранул відповідного розміру.

Просійте вологі гранули.

Сушіть гранули в поличній сушарці при 50 °C, доки цей продукт не матиме відносної вологості (RH) 25-55 % RH.

- 15 Просійте сухі гранули.

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

Додайте стеарат магнію в мішалку і змішайте.

Спресуйте гранулат в пігулки на таблетувальній машині.

- 20 Покрийте ядра пігулок плівкою в машині для нанесення плівкових покриттів з використанням параметрів цього процесу, наведених в таблиці 3.

Таблиця 3

Устаткування і умови процесу для процесу нанесення

Устаткування	Завантаження (г)	Витрата розпилювання (г/хв.)	Витрата вхідного повітря (м ³ /годину)	Температура вхідного повітря (°C)	Температура вихідного повітря (°C)
Compu Lab 15"	1360-1500	10	500	60	58

- 25 Схема послідовності операцій процесу виготовлення і контролювання процесу показана на фіг. 6.

Несподівані ефекти зв'язувальної речовини при приготуванні пігулок I

Для оптимізації процесу агломерації виготовили два різні склади пігулок і оцінювали їх вплив

на хімічну стабільність сполуки формули I.

Склад пігулок наведений в таблиці 4, а процес виготовлення подібний описаному вище.

Таблиця 4

Склад партій покритих плівкою пігулок з 2 різними зв'язувальними речовинами (розмір партії 10000 пігулок)

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

- 5 Застосування коповідону як зв'язувальної речовини призводить до одержання пігулок з поліпшеними фармацевтичними технічними властивостями, наприклад, до можливості отримання твердіших пігулок з низькою втратою крихкості, без погіршення часу дезінтеграції, як показано в таблиці 5.

Таблиця 5

Порівняння фармацевтичних технічних даних для пігулок, що містять сукцинат сполуки формули I, зі складом, наведеним в таблиці 4

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

10

Крім того, відмінність в зв'язувальній речовині приводить до несподіваних відмінностей стабільності, як показано в таблиці 6.

Таблиця 6

Розкладання сукцинату сполуки формули I в препаратах, в яких як зв'язувальну речовину використовували мальтодекстрин і коповідон, склад пігулок наведений в таблиці 4

Обробка	Повне розкладання (%) сполуки формули I	
	Коповідон	Мальтодекстрин
Початковий аналіз	<0,05	<0,05
Після витримки в автоклаві	0,91	1,1
80 °C протягом 48 годин	0,99	2,0
80 °C протягом 120 годин	1,4	3,7

Продовження таблиці 6

Обробка	Повне розкладання (%) сполуки формули I	
	Коповідон	Мальтодекстрин
40 °C/75 % відносної вологості протягом 3 тижнів	<0,05	<0,05
60 °C протягом 3 тижнів	0,95	1,41

Приклад 5. Приготування покритої плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення II

5 Фармацевтична розробка

Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки I продемонструвало, що компоненти, використовувані при приготуванні пігулки, були сумісні з цією сполукою. На підставі цього розробили традиційну вологу грануляцію, таблетування і спосіб покриття плівкою з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

10 Опис лікарського продукту

Сполуку формули I готують у вигляді покритої плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі готують в двох дозах, 2,5 і 5 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є білою покритою плівкою пігулкою, інкапсульованою в коричнювато-червоній жорсткій капсулі. Інші дози, такі як 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можуть бути приготовані таким же чином.

15

Склад

Склади пігулок 2,5 і 5 мг наведені нижче в таблиці 7.

Таблиця 7

Склад пігулок 2,5 і 5 мг (кальцій-фосфатний препарат)

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Сукцинат сполуки формули I,	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Лабораторний зразок
що відповідає сполуці I	2,5 мг	5 мг		
ЕКСЦИПІЄНТИ				
Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,000 мг	80,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	20,000 мг	40,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	5,00 мг	10,00 мг	Зв'язувальна речовина	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Рідина для грануляції	Ph. Eur.
Целюлоза мікрокристалічна	26,17 мг	52,34 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Натрію кроскармелоза	3 мг	6 мг	Дезінтегратор	Ph. Eur.
Тальк	1,5 мг	3 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	2 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	200 мг		
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПа·с)	1,563 мг	3,126 мг	Плівкоутворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,312 мг	Пластифіка-тор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	1,562 мг	Пігмент	Ph. Eur.

Продовження таблиці 7

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної покритої плівкою пігулки	102,5 мг	205 мг		
Стеарат магнію	достатня кількість	достатня кількість	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

¹ Використовували існуючу фармакопею

² Леткий матеріал

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

5

Таблиця 8

Склад партій для покритих плівкою пігулок (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активної речовини	2,5 мг		5 мг	
	Кількість (г)	% мас./мас. (на ядро пігулки)	Кількість (г)	% мас./мас. (на ядро пігулки)
Інгредієнти				
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	33,33	3,333	66,67	3,333
Гідрофосфат кальцію, безводний	400,00	40,000	800,00	40,000
Кукурудзяний крохмаль	200,00	20,000	400,00	20,000
Коповідон	50,0	5,00	100,0	5,00
Вода, очищена ¹	достатня кількість	-	достатня кількість	-
Целюлоза мікрокристалічна	261,7	26,17	523,4	26,17
Натрію кроскармелоза	30	3	60	3
Тальк	15	1,5	30	1,5
Стеарат магнію	10	1	20	1
Маса ядра пігулки	100 мг		200 мг	
Плівкове покриття:				
Opadry Y-1-7000 білий	25	2,5	50	2,5
Вода, очищена ¹	достатня кількість	-	достатня кількість	-
Маса покритої плівкою пігулки	102,5 мг		205 мг	

Процес виготовлення і контролювання процесу є такими ж, що і в прикладі 4.

Схема послідовності операцій процесу виготовлення і контролювання процесу показана на фіг. 6.

10

Несподівані ефекти зв'язувальної речовини при приготуванні пігулок II

Для оптимізації процесу агломерації виготовили пігулки одного складу (2,5 мг) для кожної зв'язувальної речовини і оцінювали їх вплив на хімічну стабільність сполуки I. Склад цих пігулок наведений в таблиці 9, а процес виготовлення подібний описаному вище.

Таблиця 9

Склад партій покритих плівкою пігулок з 7 різними зв'язувальними речовинами (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активної речовини	2,5 мг			
Інгредієнти	% мас./мас. (на ядро пігулки)	% мас./мас. (на ядро пігулки)	% мас./мас. (на ядро пігулки)	% мас./мас. (на ядро пігулки)
№ препарату:	1	2	3	4
Ядро пігулки:				
Сукцинат сполуки формули I	3,33	3,33	3,33	3,33
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,66	40,66	40,66	40,66
Кукурудзяний крохмаль	20,33	20,33	20,33	20,33
Заздалегідь желатинований крохмаль	5,0	0,0	0,0	0,0
Гіпромелоза	0,0	5,0	0,0	0,0
Повідон	0,0	0,0	5,0	0,0
Метилцелюлоза	0,0	0,0	0,0	5,0
Вода, очищена ¹	-	-	-	-
Целюлоза мікрокристалічна	25,2	25,2	25,2	25,2
Натрію кроскармелоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Тальк	1,5	1,5	1,5	1,5
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0
Маса ядра пігулки	100 мг			

Таблиця 9 (продовження)

Склад партій покритих плівкою пігулок з 7 різними зв'язувальними речовинами (розмір партії 10000 пігулок)

Вміст активної речовини	2,5 мг		
Інгредієнти	% мас./мас. (на ядро пігулки)	% мас./мас. (на ядро пігулки)	% мас./мас. (на ядро пігулки)
№ препарату:	5	6	7
Ядро пігулки:			
Сукцинат сполуки формули I	3,33	3,33	2,67
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,66	40,00	40,66
Кукурудзяний крохмаль	20,33	20,00	20,33
Сахароза	5,0	0,0	0,0
Коповідон	0,0	5,0	0,0
Мальтодекстрин	0,0	0,0	3,35
Вода, очищена ¹	-	-	-
Целюлоза, мікрокристалічна	25,2	26,2	26,0
Натрію кроскармелоза	3,0	3,0	3,0
Тальк	1,5	1,5	3,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0
Маса ядра пігулки	100 мг	100 мг	125 мг

- 5 Застосування коповідону як зв'язувальної речовини (препарат № 6) призводить до одержання пігулок з хорошими фармацевтичними технічними властивостями, наприклад, відносно тривалим часом дезінтеграції, що дозволяє здійснювати проковтування пігулок у вигляді цілих пігулок (як показано в таблиці 10), і прийнятними даними стосовно стабільності (як показано в таблиці 11).

Таблиця 10

Порівняння фармацевтичних технічних даних для пігулок, що містять сукцинат сполуки формули I, із складом, наведеним в таблиці 9

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

Деякі відмінності в стабільності продуктів, що містять різні зв'язувальні речовини, можна побачити в таблиці 11.

5

Таблиця 11

Розкладання сполуки препаратів 1-6 - використовуються різні зв'язувальні речовини, склад пігулок наведений в таблиці 9

Обробка	Повне розкладання (%) API					
	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4	Препарат 5	Препарат 6
Початковий аналіз	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Витримка в автоклаві	0,43	0,44	0,94	0,51	0,99	0,53
80 °C протягом 48 годин (відкритий)	2,6	3,2	9,7	3,4	1,4	5,4
80 °C протягом 48 годин (закритий)	5,3	1,7	5,2	2,0	1,9	5,9
80 °C протягом 144 годин (відкритий)	5,0	6,8	20,0	6,6	2,6	12,7
80 °C протягом 144 годин (закритий)	2,7	4,5	9,0	3,8	5,1	2,9
40 °C/75 % відносній вологості протягом 1 тижня	0,17	0,18	0,25	0,25	0,17	0,32
40 °C/75 % відносній вологості протягом 3 тижнів	0,18	0,28	0,34	0,30	0,25	0,31
40 °C/75 % відносній вологості протягом 6 тижнів	0,25	0,30	0,43	0,35	0,35	0,41
40 °C/75 % відносній вологості протягом 10 тижнів	0,30	0,36	0,70	0,38	0,54	0,66
40 °C/75 % відносній вологості протягом 12 тижнів	0,33	0,36	0,80	0,41	0,60	0,75
60 °C протягом 1 тижня	0,59	0,55	1,1	0,61	0,28	0,69
60 °C протягом 3 тижнів	1,6	1,5	3,5	1,6	0,48	1,8
60 °C протягом 6 тижнів	2,4	2,4	6,2	2,5	0,88	2,9
60 °C протягом 10 тижнів	3,5	3,6	9,6	3,9	1,2	4,6
60 °C протягом 12 тижнів	3,7	3,8	10,3	4,2	1,4	5,0
N.D. - не визначено						

Таблиця 11 (продовження)

Розкладання сполуки препарату 7, в якому як зв'язувальна речовина використовується мальтодекстрин, склад пігулок, наведений в таблиці 9

Обробка	
Зв'язувальна речовина	Мальтодекстрин (препарат 7)
Початковий аналіз	<0,05
Після витримки в автоклаві	1,1
80 °C протягом 48 годин	2,0
80 °C протягом 120 годин	3,7
40 °C/75 % відносній вологості протягом 3 тижнів	<0,05
60 °C протягом 3 тижнів	1,41

Приклад 6. Приготування покритої плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення III

Фармацевтична розробка

- 5 Дослідження сумісності ексципієнтів і сполуки I продемонструвало, що компоненти, використовувані при приготуванні пігулки, були сумісні з цією сполукою. На підставі цього, розробили традиційну вологу грануляцію, таблетування і спосіб покриття плівкою з використанням стандартних способів і ексципієнтів.

Опис лікарського продукту

- 10 Сполуку I готують у вигляді покритої плівкою пігулки негайного вивільнення, призначеної для перорального введення. Пігулки, що містять сполуку формули I, в даному прикладі готують в двох дозах, 2,5 і 5 мг. Продукт, що містить сполуку формули I, є білою покритою плівкою пігулкою, інкапсульованою в коричнювато-червоній жорсткій капсулі. Інші дози, такі як 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 мг, можуть бути приготовані таким же чином.

- 15 Склад

Склади пігулок 2,5 мг і 5 мг наведено нижче в таблиці 12 і таблиці 13.

Таблиця 12

Склад пігулок 2,5 і 5 мг (кальцій-фосфатний препарат)

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Сукцинат сполуки формули I,	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Лабораторний зразок
що відповідає сполуці I	2,5 мг	5 мг		
ЕКСЦИПІЄНТИ				
Ядро пігулки:				
Гідрофосфат кальцію, безводний	40,000 мг	40,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	20,000 мг	20,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	5,00 мг	5,00 мг	Зв'язувальна речовина	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Рідина для грануляції	Ph. Eur.
Целюлоза мікрокристалічна	26,17 мг	22,83 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Натрію кроскармелоза	3 мг	3 мг	Дезінтегратор	Ph. Eur.
Тальк	1,5 мг	1,5 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змашувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		

Продовження таблиці 12

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПа·с)	1,563 мг	1,563 мг	Плівко-утворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифіка-тор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Розчинник	Ph. Eur.
Маса кожної покритої плівкою пігулки	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	достатня кількість	достатня кількість	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

¹ Використовували існуючу фармакопею

² Леткий матеріал

Таблиця 13

Склад пігулок 2,5 мг і 5 мг (лактозний препарат)

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилан-ня на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Сукцинат сполуки формули I,	3,333 мг	6,667 мг	Активний інгредієнт	Лабора-торний зразок
що відповідає сполуці I	2,5 мг	5 мг		
ЕКСЦИПІЄНТИ				
Ядро пігулки:				
Лактоза	39,330 мг	39,330 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Кукурудзяний крохмаль	15,000 мг	15,000 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Коповідон	3,35 мг	3,35 мг	Зв'язувальна речовина	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Рідина для грануляції	Ph. Eur.
Целюлоза мікрокристалічна	34,99 мг	31,65 мг	Наповнювач	Ph. Eur.
Натрію кроскармелоза	3 мг	3 мг	Дезінтегратор	Ph. Eur.
Стеарат магнію	1 мг	1 мг	Змащувальна речовина	Ph. Eur.
Маса ядра кожної пігулки	100 мг	100 мг		
Плівкове покриття:				
Опадру Y-1-7000 білий, що складається з:				
Гіпромелоза (5 мПа·с)	1,563 мг	1,563 мг	Плівко-утворювач	Ph. Eur.
Макрогол 400	0,156 мг	0,156 мг	Пластифіка-тор	Ph. Eur.
Діоксид титану (E171)	0,781 мг	0,781 мг	Пігмент	Ph. Eur.
Вода, очищена ²	достатня кількість	достатня кількість	Розчинник	Ph. Eur.

Продовження таблиці 13

Назва інгредієнта	Кількість на одиницю		Функція	Посилання на стандарт ¹
	2,5 мг	5 мг		
ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА				
Маса кожної покритої плівкою пігулки	102,5 мг	102,5 мг		
Стеарат магнію	достатня кількість	достатня кількість	Змащувальна речовина	Ph. Eur.

¹ Використовували існуючу фармакопею

² Леткий матеріал

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Застосування транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва фармацевтичної композиції для зменшення когнітивного симптому у шизофренічного пацієнта.

10 2. Застосування за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину є сукцинатною сіллю.

3. Застосування за п. 2, де сукцинатна сіль є кристалічною гідросукцинатною сіллю.

4. Застосування за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину є малонатною сіллю.

5. Застосування за п. 4, де малонатна сіль є кристалічною гідромалонатною сіллю.

15 6. Застосування за п. 1, де пацієнт був діагностований як такий, що має когнітивний розлад.

7. Застосування за п. 1 або 6, де пацієнт має первинний епізод шизофренії.

8. Застосування транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або його фармацевтично прийнятної солі як активного начала фармацевтичної композиції для лікування когнітивного симптому шизофренії.

20 9. Застосування за п. 8, де фармацевтично прийнятна сіль транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину є сукцинатною сіллю.

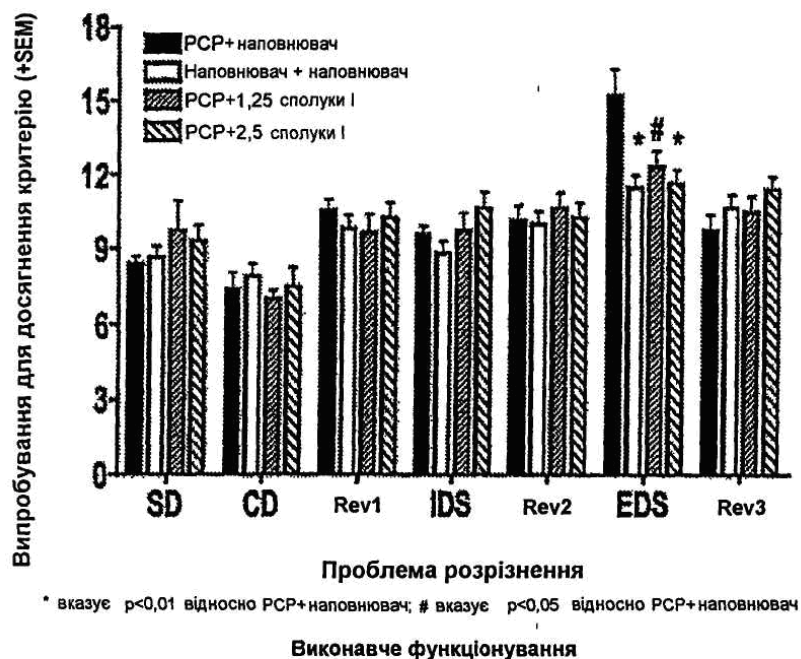
10. Застосування за п. 9, де сукцинатна сіль є кристалічною гідросукцинатною сіллю.

11. Застосування за п. 8, де фармацевтично прийнятна сіль транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину є малонатною сіллю.

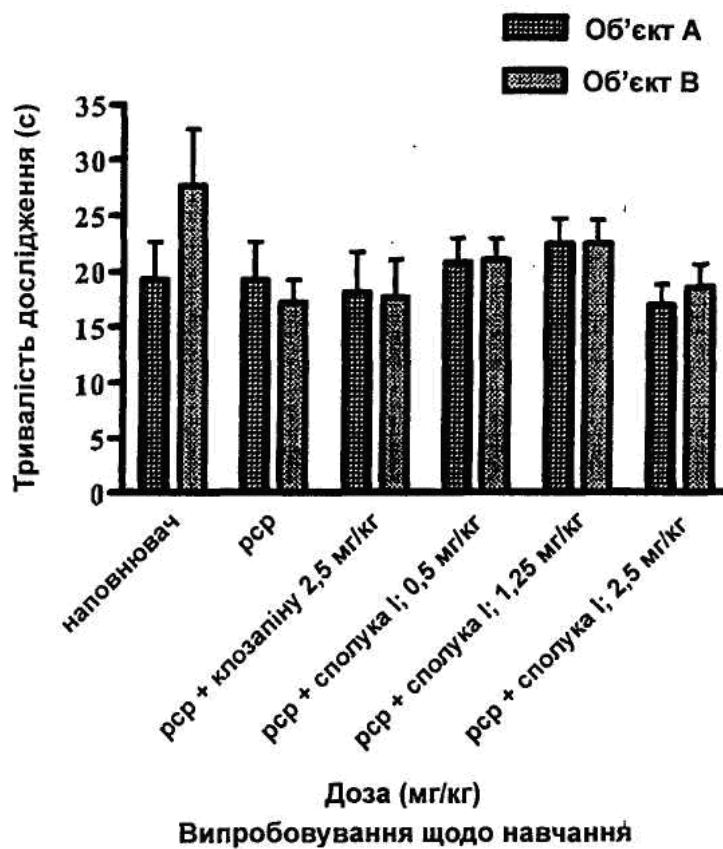
25 12. Застосування за п. 11, де малонатна сіль є кристалічною гідромалонатною сіллю.

13. Застосування транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва фармацевтичної композиції для лікування когнітивного розладу, що асоціюється з шизофренією (CIAS).

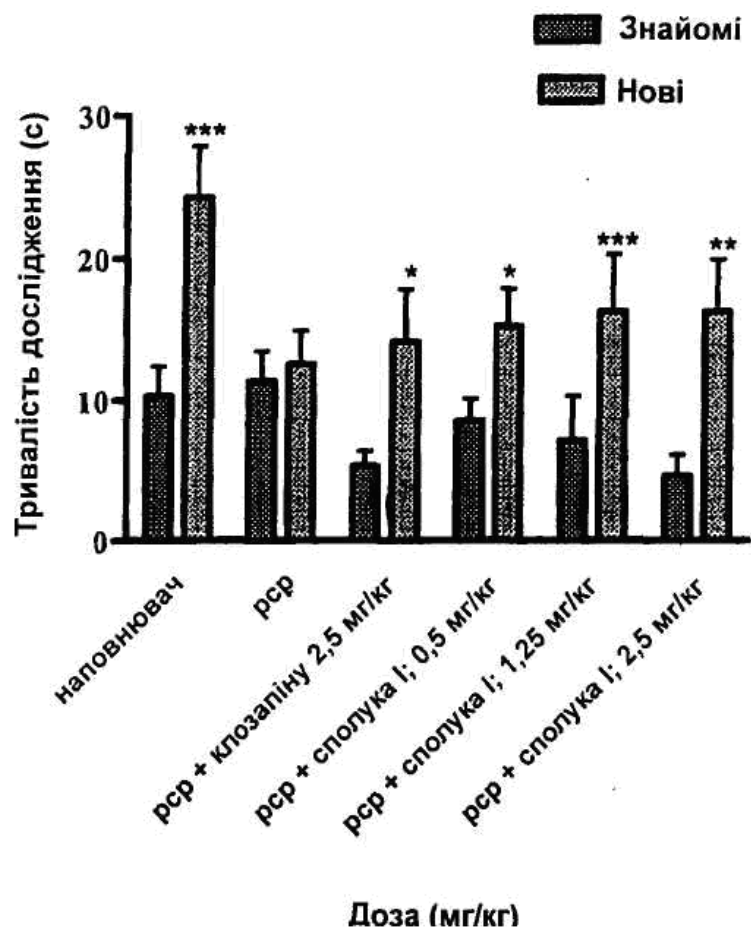
30 14. Застосування транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або його фармацевтично прийнятної солі як активного начала фармацевтичної композиції для лікування когнітивного розладу, що асоціюється з шизофренією (CIAS).



Фіг. 1

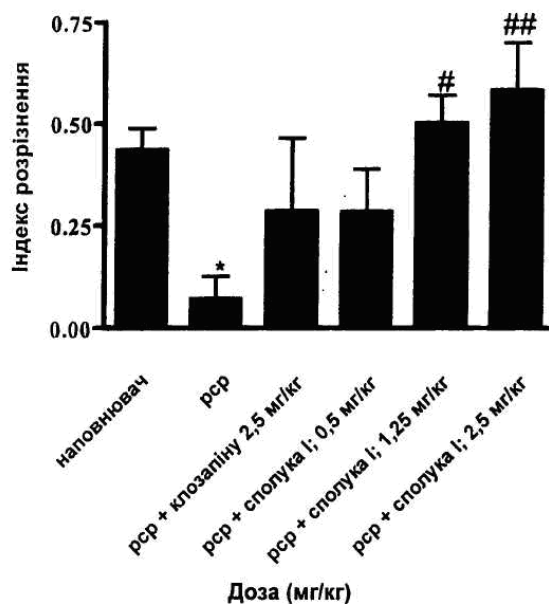


Фіг. 2



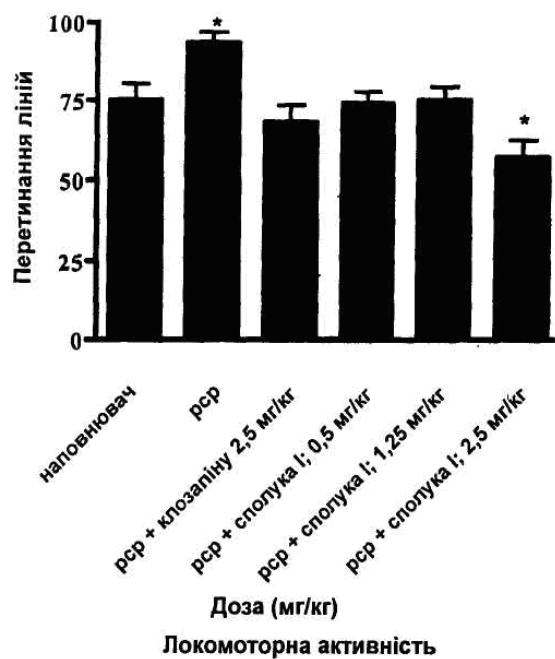
Доза (мг/кг)
Випробовування щодо збереження в пам'яті

Фіг. 3



Доза (мг/кг)
Індекс розрізнення

Фіг. 4



Фіг. 5

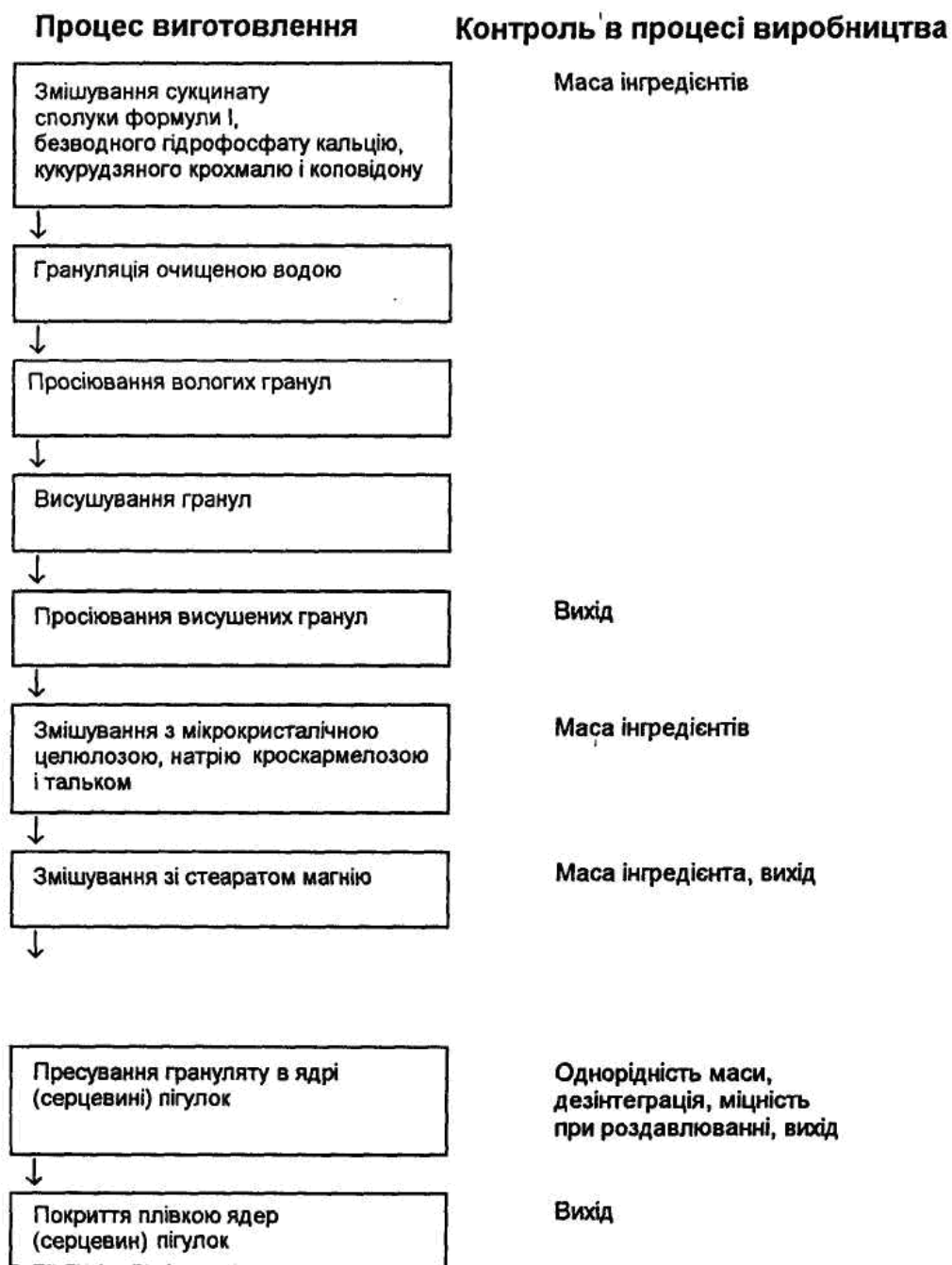


Схема послідовності операцій процесу виготовлення покритих плівкою пігулок

Fig. 6