

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035837**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.19

(21) Номер заявки
201391450

(22) Дата подачи заявки
2012.04.04

(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/471,911; 61/580,540**

(32) **2011.04.05; 2011.12.27**

(33) **US**

(43) **2014.03.31**

(86) **PCT/JP2012/059825**

(87) **WO 2012/137971 2012.10.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
**Хиросе Цуйоси, Маеда Кендзи,
Кикиути Тецууро, Тода Масафуми (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2006112464
JP-A-2008115172
WO-A1-2009128537
WO-A1-2004060374

(57) Изобретение относится к лекарственному средству для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащему соединение (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и по меньшей мере одно лекарственное средство (II), выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, где указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль. Указанное лекарственное средство имеет более широкий спектр лечения, вызывает меньше побочных эффектов и обладает превосходной переносимостью и безопасностью по сравнению с известными типичными антипсихотическими средствами и атипичными антипсихотическими средствами.

035837 B1

035837 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему в комбинации 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из стабилизатора настроения, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэпинефрина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина, норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта, анксиолитического лекарственного средства, трициклического антидепрессанта, тетрациклического антидепрессанта, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства против ADHD (синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ).

Уровень техники

Известно, что 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он (далее именуемый соединением (I)) или его соль обладает активностью частичного агониста D₂ рецепторов допамина (частичной агонистической активностью в отношении D₂ рецепторов допамина), активностью антагониста 5-HT_{2A} рецепторов серотонина (антагонистической активностью в отношении 5-HT_{2A} рецепторов серотонина) и активностью антагониста α₁ рецепторов (антагонистической активностью в отношении α₁ рецепторов) и, кроме того, одновременно оказывает ингибирующее действие на захват серотонина (или ингибирующее действие на обратный захват серотонина) (патентный документ 1 и патентный документ 2).

Перечень документов

Патентные документы.

Патентный документ 1. WO 2006/112464.

Патентный документ 2. JP2008-115172

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является получение лекарственного средства, имеющего более широкий лечебный спектр, вызывающего меньше побочных эффектов и имеющего более высокую переносимость и безопасность, по сравнению с известными типичными антипсихотическими средствами и атипичными антипсихотическими средствами.

Авторы провели различные исследования, пытаясь решить указанную выше проблему, и обнаружили, что указанная выше проблема может быть решена применением по меньшей мере одного лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из стабилизатора настроения, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэпинефрина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина, норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта, анксиолитического лекарственного средства, а трициклического антидепрессанта, тетрациклического антидепрессанта, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства против ADHD, которые применяются клинически в настоящее время, и соединения (I) или его соли в комбинации. Настоящее изобретение было создано на основании этих данных.

Настоящее изобретение преимущественно относится к лекарственному средству для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащему соединение (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и по меньшей мере одно лекарственное средство (II), выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, где лекарственное средство содержит указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) в одном препарате, где указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципра, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, которое содержит композицию, содержащую соединение (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и композицию, содержащую по меньшей мере одно лекарственное средство (II), выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, причем композиция указанного соединения (I) применяется в комбинации с композицией указанного лекарственного средства (II), которые включены состав в виде отдельных лекарственных средств; при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципра, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство

представляет собой диазепам или его соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное лекарственное средство (II) представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина.

В других вариантах осуществления изобретения указанное лекарственное средство (II) представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина.

В ещё одних вариантах осуществления изобретения указанное лекарственное средство (II) представляет собой анксиолитическое лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины, ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, нарушения поведения и синдрома Дауна.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащей лекарственное средство по изобретению и по меньшей мере один фармакологически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, включающему смешивание лекарственного средства по изобретению с фармакологически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение также относится к набору для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащему (I) лекарственное средство, содержащее соединение, которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и (II) лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрапа, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам и его соль.

Настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы у млекопитающего, включающему введение млекопитающему эффективного количества соединения (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного лекарственного средства (II), выбранного из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, где указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) включены в состав в виде части одного лекарственного средства или включаются в состав в виде отдельных лекарственных средств для введения одновременно или в различные точки времени; при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарствен-

ное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрапа, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и по меньшей мере одного лекарственного средства (II), выбранного из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, для получения лекарственного средства для комбинированного лечения заболевания центральной нервной системы с использованием указанного лекарственного средства (II) вместе с соединением (I), причем указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) включены в состав в виде части одного лекарственного средства или включены в состав в виде отдельных лекарственных средств для введения одновременно или в различные точки времени; при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрапа, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины, ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде СДВГ, нарушения поведения и синдрома Дауна.

Настоящее изобретение также относится к применению лекарственного средства, содержащего соединение, которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль, для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, которому вводится по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей; указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрапа, десвенлафаксина и их солей; и указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из

группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины, ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде СДВГ, нарушения поведения и синдрома Дауна.

Описание вариантов осуществления

Примеры предпочтительных солей 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-она, применяемых в настоящем изобретении, включают соли неорганических кислот, такие как сульфат, нитрат, гидрохлорид, фосфат, гидробромид и т.п., соли органических кислот, такие как ацетат, сульфонаты, такие как п-толуолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат и тому подобное, оксалат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, сукцинат, бензоат и т.п.

Соединение (I) или его соль, применяемые в настоящем изобретении, также включают те же изотопно меченые соединения, где один или несколько атомов замещен(ы) одним или несколькими атомами, имеющими определенную атомную массу или массовое число. Примеры изотопа, который может быть включен в соединение (I) или его соль, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{36}Cl и т.п. Определенное меченое изотопом соединение (I) или его соль, которые содержат указанный выше изотоп, и/или другой изотоп другого атома, например соединение (I) или его соль, включающие радиоактивный изотоп, такой как ^3H , ^{14}C и т.п., могут применяться для анализа тканевого распределения лекарственного средства и/или анализа тканевого распределения субстрата. Особенно предпочтительны изотопы, меченные тритием (т.е. ^3H) или углеродом-14 (т.е. ^{14}C), ввиду легкости получения и возможности выявления. Кроме того, ожидается, что замещение более тяжелым изотопом, таким как дейтерий (т.е. ^2H) и т.п., обеспечит улучшенную метаболическую устойчивость и особое терапевтическое преимущество, которое может быть связано с увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенным количеством, необходимым для введения. Меченное изотопом соединение (I) или его соль могут быть в целом получены в соответствии со способом, описанным в заявке WO 2006/112464, замещением не меченного изотопом реагента легко доступным меченым изотопом реагентом.

Соединение (I) или его соль, способ их получения, их подлежащая применению доза и т.п. аспекты описаны в заявке WO 2006/112464, и ее содержание составляет часть настоящего описания, включенную путем ссылки.

Примеры указанного выше лекарственного средства (II), которое может применяться в комбинации с соединением (I) или его солью в настоящем изобретении (далее именуемого в настоящем описании лекарственным средством (II)), включают лекарственное средство, выбранное из следующих средств. Указанное лекарственное средство (II) может применяться отдельно или два или более его вида могут применяться в комбинации. Предпочтительно комбинированное применение соединения (I) или его соли и одного лекарственного средства, выбранного из следующих средств.

(1) Стабилизатор настроения.

В качестве стабилизатора настроения могут широко применяться соединения, которые функционируют как стабилизаторы настроения, и они известны средним специалистам в данной области.

В качестве не ограничивающего перечня стабилизаторов настроения, которые могут применяться в настоящем изобретении, можно указать литий, вальпроат натрия, дивалпроэкс натрия, карбамазепин, окскарбазепин, зонисамид, ламотригин, топирамат, габапентин, леветирацетам, клоназепам, фенитоин, прегабалин, тиреоидный гормон, тиагабин, омега-3 жирную кислоту и их соли. Предпочтительно могут быть указаны ламотригин, зонисамид, топирамат, литий, вальпроат натрия, карбамазепин и их соли.

(2) Ингибитор обратного захвата серотонина.

В качестве ингибитора обратного захвата серотонина могут широко применяться известные соединения, пока они функционируют как ингибиторы обратного захвата серотонина.

Среди ингибиторов обратного захвата серотонина предпочтительны те, которые проявляют величину IC_{50} (концентрацию лекарственного средства, необходимую для ингибирования обратного захвата серотонина на 50%) примерно 1000 нМ или менее, определяемую способом Wong et al. (Neuropsychopharmacology, 8, p. 337-344 (1993)), который является обычным стандартным фармакологическим анализом.

Примеры такого ингибитора обратного захвата серотонина включают флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, тразодон, нефазодон и их соли и т.п. Предпочтительные их примеры включают флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, эсциталопрам и их соли.

(3) Ингибитор обратного захвата норэпинефрина.

В качестве ингибитора обратного захвата норэпинефрина могут широко применяться известные соединения, пока они функционируют как ингибитор обратного захвата норэпинефрина. Примеры такого ингибитора обратного захвата норэпинефрина включают ребоксетин, атомоксетин, бупропион и их соли. Предпочтительны ребоксетин, атомоксетин и их соли.

(4) Ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина

В качестве ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина могут широко применяться известные соединения, пока они функционируют как ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Примеры такого ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина включают венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, десвенлафаксин и их соли, и т.п.

(5) Норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант.

Примеры норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта включают миртазапин и его соли и т.п.

(6) Анксиолитическое лекарственное средство.

В не ограничивающем перечне анксиолитических лекарственных средств, которые можно применять в настоящем изобретении, можно указать бензодиазепиновые анксиолитические лекарственные средства, такие как диазепам, лоразепам, хлордиазепоксид, клоксазолам, клотиазепам, алпразолам, этизолам, оксазолам и их соли и т.п., анксиолитические лекарственные средства, являющиеся агонистами 5-HT_{1A} рецепторов серотонина, включая тандоспирон, буспирон и их соли и т.п.

(7) Трициклический антидепрессант.

В не ограничивающем перечне трициклических антидепрессантов, которые могут применяться в настоящем изобретении, можно указать амитриптилин, имипрамин, доксепин, кломипрамин, нортриптилин, амоксапин, тримипрамин, лофепрамин, досулепин, протриптилин, дезипрамин и их соли и т.п.

(8) Тетрациклический антидепрессант.

В качестве не ограничивающего перечня тетрациклических антидепрессантов, которые могут применяться в настоящем изобретении, можно указать мапротилин, миансерин, сетиптилин, миртазапин и их соли и т.п.

(9) Антипсихотическое лекарственное средство.

В качестве не ограничивающего перечня антипсихотических лекарственных средств, которые могут применяться в настоящем изобретении, можно указать арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, амисульприд, клозапин, хлорпромазин, галоперидол деканоат, палиперидон, мосапрамин, зотепин, блонансерин, асенапин, илоперидон, карипразин и их соли и т.п.

(10) Лекарственное средство против СДВГ.

В качестве не ограничивающего перечня лекарственных средств против ADHD, которые могут применяться в настоящем изобретении, можно указать метилфенидат, дексметилфенидат, атомоксетин, декстроамфетамин, смешанные соли амфетамина, модафинил, гуанфацин, клонидин и их соли и т.п.

Лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из указанных выше (1) стабилизатора настроения, (2) ингибитора обратного захвата серотонина, (3) ингибитора обратного захвата норэпинефрина, (4) ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина, (5) норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта, (6) анксиолитического лекарственного средства, (7) трициклического антидепрессанта, (8) тетрациклического антидепрессанта, (9) антипсихотического лекарственного средства и (10) средства против СДВГ, может принимать любую форму свободного основания или соли (кислотно-аддитивной соли и т.д.). Кроме того, эти лекарственные средства могут представлять собой рацематы или R- или S-энантиомеры. При необходимости, эти лекарственные средства могут использоваться в виде одного препарата или двух или более его видов в комбинации. Предпочтительно применение одного лекарственного средства.

Эти лекарственные средства могут легко образовывать кислотно-аддитивную соль с фармацевтически приемлемой кислотой. Примеры такой кислоты включают неорганические кислоты, такие как серная кислота, азотная кислота, хлористоводородная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота и тому подобное; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная ки-

слота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и т.п. Эти кислотнo-аддитивные соли могут также использоваться в качестве активного ингредиента соединения в настоящем изобретении таким же образом, как лекарственное средство в свободной форме.

Среди этих лекарственных средств соединение, имеющее кислотную группу, может легко образовывать соль при взаимодействии с фармацевтически приемлемым основным соединением. Примеры такого основного соединения включают гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид кальция и т.п.; карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.; алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат калия и т.п.; и т.п.

Полученное таким образом лекарственное средство в солевой форме может быть выделено из реакционной системы в соответствии с общим способом сепарации и дополнительно очищено. Примеры средств сепарации и очистки включают дистилляцию, экстракцию растворителем, разведение, перекристаллизацию, колоночную хроматографию, ионообменную хроматографию, гель-хроматографию, аффинную хроматографию, препаративную тонкослойную хроматографию и т.п.

Предпочтительная комбинация соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II), применяемых в комбинации.

Когда соединение (I) или его соль комбинируются по меньшей мере с одним стабилизатором настроения, то предпочтительны следующие комбинации: комбинация соединения (I) или его соли и карбамазепина; комбинация соединения (I) или его соли и окскарбазепина; комбинация соединения (I) или его соли и зонисамида; комбинация соединения (I) или его соли и ламотригина; комбинация соединения (I) или его соли и топирамата; комбинация соединения (I) или его соли и габапентина; комбинация соединения (I) или его соли и леветирацетама; комбинация соединения (I) или его соли и клоназепама; комбинация соединения (I) или его соли и лития; комбинация соединения (I) или его соли и вальпроата натрия и комбинация соединения (I) или его соли и прегабалина.

Когда соединение (I) или его соль комбинируется по меньшей мере с одним ингибитором обратного захвата серотонина, то предпочтительны следующие комбинации: комбинация соединения (I) или его соли и циталопрама; комбинация соединения (I) или его соли и флувоксамина; комбинация соединения (I) или его соли и флуоксетина; комбинация соединения (I) или его соли и пароксетина; комбинация соединения (I) или его соли и сертралина и комбинация соединения (I) или его соли и эсциталопрама.

Когда соединение (I) или его соль комбинируются по меньшей мере с одним ингибитором обратного захвата норэпинефрина, то предпочтительны следующие комбинации: комбинация соединения (I) или его соли и ребоксетина и комбинация соединения (I) или его соли и атомоксетина.

Когда соединение (I) или его соль комбинируются по меньшей мере с одним ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина, то предпочтительны следующие комбинации: комбинация соединения (I) или его соли и венлафаксина; комбинация соединения (I) или его соли и дулоксетина; комбинация соединения (I) или его соли и десвенлафаксина и комбинация соединения (I) или его соли и милнаципрана.

Когда соединение (I) или его соль комбинируются по меньшей мере с одним норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом, то предпочтительна следующая комбинация: комбинация соединения (I) или его соли и мirtазапина.

Когда соединение (I) или его соль комбинируются по меньшей мере с одним анксиолитическим лекарственным средством, то предпочтительны следующие комбинации: комбинация соединения (I) или его соли и бензодиазепинового анксиолитического лекарственного средства (диазепама, лоразепама, хлордиазепоксида, клоксазолама, клотиазепама, алпразолама, этизолама, оксазолама и т.д.) и комбинация соединения (I) или его соли и анксиолитического лекарственного средства - агониста 5-HT_{1A} рецепторов (тандоспирона, буспирона и т.д.).

Фармацевтическая композиция, содержащая указанную выше предпочтительную комбинацию, обеспечивает более выраженный эффект. Поэтому такая композиция вызывает меньше побочных эффектов и имеет лучший профиль безопасности.

Соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) могут вводиться перорально или парентерально.

Когда в настоящем изобретении применяется лекарственное средство, содержащее соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) в комбинации, то период введения соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) не ограничивается, и соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) могут одновременно включаться в состав одного препарата или соединение (I) или его соль или фармацевтическая композиция и лекарственное средство (II) или его фармацевтическая композиция могут вводиться индивиду одновременно или в разные точки времени. Когда вводятся соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II), то они могут вводиться одновременно. Альтернативно, сначала может вводиться лекарственное средство (II), а затем может вводиться соединение (I) или его соль или сначала может вводиться соединение (I) или его соль, а затем может вводиться лекарственное средство (II). При введении в различные точки времени интервал между введением варьируется в зависимости от подлежащего введению активного ингредиента, лекарственной формы и способа введения.

Например, когда предстоит сначала введение лекарственного средства (II), то можно указать способ, включающий введение соединения (I) или его соли в пределах интервала от 1 мин до 3 дней, предпочтительно от 10 мин до 1 дня, предпочтительнее от 15 мин до 1 ч после введения лекарственного средства (II). Доза лекарственного средства (II) может быть аналогичной клинически используемой дозе, и она может быть должным образом определена в соответствии с подлежащим введению индивидом, путем введения, заболеванием, комбинацией и тому подобными факторами. Форма введения лекарственного средства по настоящему изобретению конкретно не ограничивается, и необходимо только комбинирование соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) при введении. Примеры такой формы введения включают:

(1) введение одного препарата, полученного одновременным включением в состав соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II);

(2) одновременное введение двух видов препаратов, полученных отдельным включением в составы соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) одним и тем же путем введения;

(3) введение двух видов препаратов, полученных отдельным включением в составы соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) одним и тем же путем введения в различные точки времени (например, введение по порядку соединения (I) или его соли; одного или нескольких видов лекарственного средства (II) или введение в обратном порядке);

(4) одновременное введение двух видов лекарственных средств, полученных отдельным включением в составы соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) различными путями введения,

(5) введение одного или нескольких видов лекарственных средств, полученных отдельным включением в составы соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) различными путями введения в различные точки времени (например, введение по порядку соединения (I) или его соли; одного или нескольких видов лекарственного средства (II), или введение в обратном порядке) и т.п.

Лекарственные средства по настоящему изобретению, содержащие соединение (I) или его соль, лекарственное средство (II) и/или соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) в комбинации, которые представляют собой составляющие компоненты по настоящему изобретению, проявляют низкую токсичность, и, например, соединение (I) или его соль и/или лекарственное средство (II) могут смешиваться с фармакологически приемлемым носителем в соответствии с известным способом для получения фармацевтической композиции, такой как таблетки (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием), порошки, гранулы, капсулы (включая мягкие капсулы), жидкости, растворы для инъекций, суппозитории, препараты длительного высвобождения и тому подобное, которые могут безопасно вводиться перорально или парентерально (например, местно, ректально, внутривенно или тому подобными путями). Раствор для инъекций может вводиться внутривенно, внутримышечно, подкожно или внутрь органа или непосредственно в очаг поражения. В качестве фармакологически приемлемого носителя, который может использоваться для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, целесообразно использование эксципиента, разрыхлителя, связывающего агента, флюидизатора, смазывающего вещества, покрывающего агента, красящего агента, суспендирующего агента, подсластителя или поверхностно-активного вещества, и общий фармацевтический препарат образуется в соответствии с известным способом. Примеры формы фармацевтического препарата включают порошок, таблетку, пилюлю, капсулу и т.п.

Примеры эксципиента включают лактозу, безводную лактозу, очищенную сахарозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, ксилит, эритрит, декстрин, кристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, безводный гидрофосфат кальция и тому подобные соединения.

Примеры разрыхлителя включают карбоксиметилкрахмал натрия, кармеллозу, кармеллозу кальция, кармеллозу натрия, кросскармеллозу натрия, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, частично прежелатинизированный крахмал и тому подобные соединения.

Примеры связывающего агента включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, сироп, крахмальный сироп и тому подобные вещества.

Примеры флюидизатора включают светлую безводную салициловую кислоту, синтетический силикат алюминия, гидрированный диоксид кремния, стеарат кальция, алюминиометасиликат магния, тальк и тому подобные вещества.

Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, силикат магния, оксид магния, тальк, гидрированное масло, сложный эфир жирной кислоты сахарозы, стеарилфумарат натрия и тому подобные соединения.

Примеры агента покрытия включают гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, полисорбат, макрогол, тальк и тому подобные вещества.

Примеры красящего агента включают желтый сесквиоксид железа, коричневый оксид железа, сесквиоксид железа, черный оксид железа, оксид титана, пищевой голубой краситель № 1, пищевой красный краситель № 2, пищевой красный краситель № 3, пищевой желтый краситель № 4 и тому подобные красящие агенты.

Примеры суспендирующего агента включают полисорбат, полиэтиленгликоль, кизельгур, глицерин, желатин и тому подобные вещества.

Примеры подсластителя включают аспартам, сахарин, сахарин натрия, крахмальный сироп, фруктозу и тому подобные соединения.

Примеры поверхностно-активного вещества включают лаурилсульфат натрия, полисорбат, полиоксизтилен, гидрированное касторовое масло и тому подобные соединения.

Капсулу получают заполнением твердой капсулы, такой как желатиновая капсула, гидроксипропилметилцеллюлозная капсула, капсула из поливинилового спирта и т.п. или мягкой капсулы на основе желатина, в соответствии с известным способом. Обычные различные органические и неорганические вещества-носители могут использоваться в качестве исходных материалов для получения препаратов, и их примеры включают эксципиент, смазывающее вещество, связывающий агент и разрыхлитель для твердых препаратов, и растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, агент, обеспечивающий изотоничность, забуферивающий агент и смягчающий агент для жидких препаратов и тому подобные вещества. Кроме того, при необходимости могут при целесообразности использоваться в соответствующем количестве добавки, такие как без ограничения консервант, антиоксидант, красящий агент, подсластитель, адсорбент, смачивающий агент и тому подобные вещества.

Доза.

Доза лекарственного средства (II), подлежащая применению в настоящем изобретении, определяется с учетом свойств каждого компонента лекарственного средства, подлежащего применению в комбинации, свойств лекарственного средства после комбинации и состояния пациентов. Как показано выше, соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) могут вводиться отдельно без объединения в одну композицию. В качестве общих принципов определения дозы, можно, например, применить следующую инструкцию.

В следующем описании дозы, например, "от примерно 0,05 до примерно 50 мг/2 раза/1 день" означают количество от примерно 0,05 до примерно 50 мг на введение дважды в день.

Соединение (I) или его соль: в целом от примерно 0,1 до примерно 100 мг/1 раз/1 день (или от примерно 0,05 до примерно 50 мг/2 раза/1 день), предпочтительно от примерно 1 до примерно 3 мг/1 раз/1 день (или от примерно 0,5 до примерно 1,5 мг/2 раза/1 день).

Соединение (I) или его соль могут комбинироваться по меньшей мере с одним (лекарственным средством (II)), выбранным из следующих лекарственных средств: стабилизатора настроения, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэпинефрина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина, норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта, анксиолитического лекарственного средства, трициклического антидепрессанта, тетрациклического антидепрессанта, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства против синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, в пределах обозначенного диапазона дозы, или может вводиться отдельно:

(1) Стабилизатор настроения:

литий: в целом от примерно 200 до примерно 2400 мг/1 день или от примерно 200 до примерно 1200 мг/2-3 раза/1 день;

вальпроат натрия: в целом от примерно 400 до примерно 2000 мг/1 день;

дивальпроекс натрия: в целом от примерно 250 до примерно 3600 мг/1 день;

карбамазепин: в целом от примерно 100 до примерно 1600 мг/1 день;

окскарбазепин: в целом от примерно 600 до примерно 2400 мг/1 день;

зонисамид: в целом от примерно 100 до примерно 600 мг/1 день;

ламотригин: в целом от примерно 25 до примерно 500 мг/1 день, предпочтительно от примерно 100 до примерно 400 мг/1 день;

топирамат: в целом от примерно 50 до примерно 600 мг/1 день;

габапентин: в целом от примерно 600 до примерно 2400 мг/1 раз/1 день;

леветирацетам: в целом от примерно 250 до примерно 3000 мг/1 день;

клоназепам: в целом от примерно 0,1 до примерно 6 мг/1 день;

фенитоин: в целом от примерно 20 до примерно 300 мг/1 день;

прегабалин: в целом от примерно 10 до примерно 1000 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 50 до примерно 600 мг/2-3 раза/1 день;

тиагабин: в целом от примерно 4 до примерно 56 мг/1 день.

(2) Ингибитор обратного захвата серотонина:

флуоксетин: в целом от примерно 1 до примерно 80 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 10 до примерно 40 мг/1 раз/1 день;

циталопрам: в целом от примерно 5 до примерно 50 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 10 до примерно 30 мг/1 раз/1 день;

флувоксамин: в целом от примерно 20 до примерно 500 30 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 50 до примерно 300 мг/1-2 раза/1 день;

пароксетин: в целом от примерно 10 до примерно 100 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от пример-

но 20 до примерно 50 мг/1 раз/1 день;

сертралин: в целом от примерно 20 до примерно 500 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 50 до примерно 200 мг/1 раз/1 день;

эсциталопрам: в целом от примерно 5 до примерно 30 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 10 до примерно 20 мг/1 раз/1 день.

(3) Ингибитор обратного захвата норэпинефрина:

ребоксетин: в целом от примерно 1 до примерно 30 мг/1-4 раза/1 день, предпочтительно от примерно 5 до примерно 30 мг/2 раза/1 день;

атомоксетин: в целом от примерно 5 до примерно 120 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 1,2 мг/кг/1 раз/1 день (или от примерно 0,25 до примерно 0,6 мг/кг/2 раза/1 день);

бупропион: в целом от примерно 10 до примерно 600 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 150 до примерно 450 мг/1 раз/1 день (или от примерно 75 до примерно 225 мг/2 раза/1 день).

(4) Ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина:

венлафаксин: в целом от примерно 10 до примерно 300 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 37,5 до примерно 225 мг/1 раз/1 день (или от примерно 37,5 до примерно 75 мг/2-3 раза/1 день);

десвенлафаксин: в целом от примерно 10 до примерно 150 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 50 до примерно 100 мг/1 раз/1 день;

дулоксетин: в целом от примерно 1 до примерно 100 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 20 до примерно 60 мг/1 раз/1 день;

милнаципран: в целом от примерно 10 до примерно 100 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 25 до примерно 50 мг/2 раза/1 день.

(5) Норадренергический и специфический%

серотонинергический антидепрессант миртазапин: в целом от примерно 5 до примерно 100 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 15 до примерно 45 мг/1 раз/1 день.

(6) Анксиолитическое лекарственное средство:

диазепам: в целом от примерно 1 до примерно 15 мг/1-4 раза/1 день, предпочтительно от примерно 2 до примерно 5 мг/2-4 раза/1 день (в принципе, в пределах 15 мг/1 день);

лоразепам: в целом от примерно 0,1 до примерно 30 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 0,33 до примерно 1 мг/2-3 раза/1 день;

хлордиазепоксид: в целом от примерно 2,5 до примерно 100 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 2,5 до примерно 20 мг/2-4 раза/1 день;

клоксазолам: в целом от примерно 0,1 до примерно 30 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 4 мг/3 раза/1 день;

клотиазепам: в целом от примерно 1 до примерно 100 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 5 до примерно 10 мг/3 раза/1 день;

алпразолам: в целом от примерно 0,1 до примерно 10 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 0,4 до примерно 0,8 мг/3 раза/1 день;

этизолам: в целом от примерно 0,1 до примерно 10 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 1 мг/3 раза/1 день;

оксазолам: в целом от примерно 1 до примерно 60 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 3,3 до примерно 6,7 мг/3 раза/1 день;

тандоспирон: в целом от примерно 3 до примерно 120 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 10 до примерно 20 мг/3 раза/1 день;

буспирон: в целом от примерно 1,5 до примерно 100 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 7,5 до примерно 30 мг/2 раза/1 день.

(7) Трициклический антидепрессант:

амитриптилин: первоначальная доза составляет 30-75 мг/день, с постепенным увеличением до 150 мг/день, перорально дробными дозами. В редких случаях доза может быть увеличена до 300 мг;

имипрамин: первоначальная доза составляет 25-75 мг/день, с постепенным увеличением до 200 мг/день, перорально дробными дозами. В редких случаях доза может быть увеличена до 300 мг;

доксепин: первоначальная доза составляет 25-50 мг, перорально 2-3 дробными дозами в день. В редких случаях доза может быть постепенно увеличена до 300 мг/день;

кломипрамин: 50-100 мг/день 1-3 дробными дозами. Максимальная суточная доза составляет до 220 мг;

нортриптилин: 10-25 мг/день, перорально 3 дробными дозами, или 10-25 мг/день, перорально двумя дробными дозами. Максимальная суточная доза составляет до 150 мг/день, перорально 2-3 дробными дозами;

амоксапин: первоначальная доза составляет 25-75 мг/день, с постепенным увеличением до 200 мг/день, перорально дробными дозами. В редких случаях доза может быть увеличена до 300 мг;

тримипрамин: первоначальная доза составляет 50-100 мг/день, с постепенным увеличением до 200 мг/день, перорально дробными дозами. В редких случаях доза может быть увеличена до 300 мг;

лофепрамин: 10-25 мг, перорально 2-3 дробными дозами в день. Доза может быть постепенно уве-

личена до 150 мг/день;

досулепин: 75-150 мг, перорально 2-3 дробными дозами в день;

протриптилин: 15-40 мг, перорально 3-4 дробными дозами в день. В редких случаях доза может быть постепенно увеличена до 60 мг/день;

дезипрамин: первоначальная доза составляет 50-75 мг/день, с постепенным увеличением до 150 мг/день, перорально дробными дозами. В редких случаях доза может быть с постепенным увеличением до 200 мг/день.

(8) Тетрациклический антидепрессант:

мапротилин: 30-75 мг, перорально 2-3 дробными дозами в день;

миансерин: первоначальная доза составляет 30 мг/день, с постепенным увеличением до 60 мг/день, перорально дробными дозами;

сетиптилин: первоначальная доза составляет 3 мг/день, с постепенным увеличением до 6 мг/день, перорально дробными дозами;

миртазапин: в целом от примерно 5 до примерно 100 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 15 до примерно 45 мг/1 раз/1 день.

(9) Антипсихотическое лекарственное средство:

арипипразол: первоначальная доза составляет 6-12 мг/день, и поддерживающая доза составляет 6-24 мг/день, перорально одной или двумя дробными дозами. Суточная доза не должна превышать 30 мг;

оланзапин: по поводу шизофрении, первоначальная доза составляет 5-10 мг/день, и поддерживающая доза составляет 10 мг/день, перорально вводимая один раз в день. Суточная доза не должна превышать 20 мг;

кветиапин: первоначальная доза составляет 25-75 мг/день, перорально 2-3 дробными дозами. В целом суточная доза составляет 150-600 мг. Суточная доза не должна превышать 750 мг;

рисперидон: первоначальная доза составляет 1 мг, перорально 2 дробными дозами в день, и поддерживающая доза составляет 2-6 мг, перорально 2 дробными дозами в день. Суточная доза не должна превышать 12 мг;

зипразидон: 40-60 мг/день, перорально 2 дробными дозами. Суточная доза не должна превышать 80 мг;

амисульприд: 50-800 мг/день, перорально дробными дозами,

клозапин: первоначальная доза составляет 25 мг в 1-й день и 50 мг во 2-й день, перорально вводимую один раз в день. На 3-й день и в последующем доза может быть увеличена на 25 мг в день, в зависимости от симптомов, в принципе до 200 мг в течение 3 недель. Если суточная доза превышает 50 мг, то ее следует вводить перорально 2-3 дробными дозами. Поддерживающая доза составляет 200-400 мг/день, перорально 2-3 дробными дозами. Интервал между каждым увеличением дозы должен составлять по меньшей мере 4 дня, и увеличение дозы не должно превышать 100 мг/день. Максимальная суточная доза составляет до 600 мг;

хлорпромазин: 10-450 мг/день, перорально дробными дозами;

галоперидол деканоат: одна доза 50-150 мг, внутримышечно через 4-недельные интервалы. Стандартная первоначальная доза в 10-15 раз превышает суточную дозу перорально вводимого галоперидола и не должна превышать 100 мг;

палиперидон: доза 6 мг, перорально вводимая один раз в день. Доза может быть должным образом увеличена или уменьшена в пределах диапазона, не превышающего 12 мг/день. Однако интервал между каждым увеличением дозы должен составлять по меньшей мере 5 дней, и суточную дозу следует увеличивать на 3 мг;

мосапрамин: 30-150 мг/день, перорально тремя дробными дозами. Доза может быть увеличена до 300 мг/день;

зотепин: 75-150 мг/день, перорально дробными дозами. Доза может быть увеличена до 450 мг/день;

блонансерин: первоначальная доза составляет 4 мг на введение, перорально дважды в день, с постепенным увеличением. Поддерживающая доза составляет 8-16 мг/день, перорально двумя дробными дозами. Максимальная доза не должна превышать 24 мг/день;

азенапин: 5-10 мг, сублингвально 2 дробными дозами в день;

илоперидон: первоначальная доза составляет 1 мг/день, перорально двумя дробными дозами. На 2-й день, 2 мг/день, перорально 2 дробными дозами.

Затем доза может быть постепенно увеличена на 2 мг в день до 12 мг.

(10) Лекарственное средство против СДВГ:

метилфенидат: в целом от примерно 10 до примерно 100 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 10 до примерно 72 мг/1 раз/1 день;

дексметилфенидат: в целом от примерно 1 до примерно 50 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 5 до примерно 40 мг/1 раз/1 день;

атомоксетин: в целом от примерно 5 до примерно 120 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 1,2 мг/кг/1 раз/1 день (или от примерно 0,25 до примерно 0,6 мг/кг/2 раза/1 день);

декстроамфетамин: в целом от примерно 1 до примерно 100 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от

примерно 5 до примерно 60 мг/1 раз/1 день (или от примерно 2,5 до примерно 30 мг/2 раза/1 день);

смешанные соли амфетамина: в целом от примерно 1 до примерно 50 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 2,5 до примерно 40 мг/1 раз/1 день;

модафинил: в целом от примерно 10 до примерно 500 мг/1-3 раза/1 день, предпочтительно от примерно 200 до примерно 400 мг/1 раз/1 день;

гуанфацин: в целом от примерно 0,1 до примерно 10 мг/1 раз/1 день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 4 мг/1 раз/1 день;

клонидин: в целом от примерно 0,05 до примерно 1 мг/1-2 раза/1 день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,4 мг/1-2 раза/1 день.

В настоящем изобретении подлежащая применению пропорция соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) может составлять в целом от примерно 0,01 до примерно 500 частей по массе, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 100 частей по массе последнего относительно 1 части по массе первого.

Соотношение смешивания соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) в терапевтическом лекарственном средстве по настоящему изобретению может быть соответствующим образом определено в соответствии с индивидом, которому предстоит введение, путем введения, заболевания и тому подобных факторов. Например, хотя общая пропорция соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II) в терапевтическом лекарственном средстве по настоящему изобретению варьируется в зависимости от формы препарата, она составляет в целом от примерно 0,01 до примерно 99,99 мас.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 99,9 мас.%, предпочтительнее от примерно 1 до примерно 30 мас.% относительно всего препарата. Указанный выше фармакологически приемлемый носитель используется для остающейся части.

Кроме того, когда соединение (I) или его соль и лекарственное средство (II) подлежат включению в отдельные составы, то может использоваться такое же количество.

Настоящее изобретение может быть также представлено в форме набора, включающего лекарственное средство, содержащее соединение (I) или его соль, и лекарственное средство, содержащее лекарственное средство (II), которые составлены в виде отдельных составов. Вид препарата конкретно не ограничивается, и могут быть указаны таблетки (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием), порошки, гранулы, капсулы (включая мягкие капсулы), жидкие лекарственные формы, растворы для инъекций, суппозитории, препараты длительного высвобождения и т.п. Предпочтительным является, например, набор, включающий пероральный препарат, содержащий соединение (I) или его соль (таблетки, порошки, гранулы, капсулы или жидкие лекарственные формы), и пероральный препарат, содержащий лекарственное средство (II) (таблетки, порошки, гранулы, капсулы или жидкие лекарственные формы).

Хотя доза лекарственного средства или фармацевтической композиции по настоящему изобретению варьируется в зависимости от вида соединения (I) или его соли, возраста, массы тела, симптомов, лекарственной формы, способа введения, периода введения и тому подобных факторов, оно, например, в целом вводится внутривенно в дозе от примерно 0,01 до примерно 1000 мг/кг/день, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг/день, предпочтительнее от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг/день, в частности, от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг/день, конкретно, от примерно 1,5 до примерно 30 мг/кг/день, для каждого из соединения (I) или его соли и лекарственного средства (II), один раз в день или несколькими порциями в день на пациента (взрослого, с массой тела примерно 60 кг). Безусловно, поскольку доза варьируется в зависимости от различных указанных выше условий, то иногда достаточно количество, меньшее, чем указанное выше, и иногда может быть необходимо введение доз за пределами указанного диапазона. Лекарственное средство (II) может применяться в любом количестве, пока побочные эффекты не вызывают никакой проблемы. Суточная доза лекарственного средства (II) варьируется в зависимости от выраженности симптоматики, возраста, пола, массы тела индивида, подлежащему введению, разницы чувствительности, стадии введения, интервалов между введениями, свойств препарата, состава, вида фармацевтического препарата, вида активного ингредиента и тому подобных факторов, и конкретно не ограничивается. Доза лекарственного средства составляет в целом, например, от примерно 0,001 до примерно 2000 мг, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 500 мг, предпочтительнее от примерно 0,1 до примерно 100 мг на 1 кг массы тела млекопитающего при пероральном введении, причем это количество в целом вводится 1-4 порциями в день.

Эффект изобретения

Лекарственное средство и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению оказывают эффект частичного агониста D₂ рецепторов, эффект антагониста 5-HT_{2A} рецепторов и эффект антагониста (или ингибирующий эффект в отношении обратного захвата серотонина).

Эффект частичного агониста D₂ рецепторов подавляет допаминергическую (допамин; DA) нейротрансдукцию, когда она усилена, и ускоряет допаминергическую нейротрансдукцию, когда она снижена, и, таким образом, обладает функцией стабилизации DA нейротрансдукции в нормальное состояние (стабилизатора допаминовой системы). В соответствии с этой функцией развивается выраженный эффект клинического улучшения патологической DA нейротрансдукции (усиления или снижения), например эффект уменьшения

позитивных и негативных симптомов, эффект улучшения когнитивной функции при ее нарушении, эффект уменьшения симптомов депрессии и т.д. с меньшим количеством побочных эффектов, чем у антагониста D2 рецепторов (см. Michio Toru: *Clinical Psychiatry*, vol. 46, pages 855-864 (2004), Tetsuro Kikuchi and Tsuyoshi Hirose: *Brain Science*, vol. 25, pages 579-583 (2004) и Harrison, T.S. and Perry, C.M. : *Drugs* 64: 1715-1736, 2004).

Антагонистический эффект в отношении 5-HT_{2A} рецепторов снижает экстрапирамидные побочные эффекты, обеспечивает получение лучших клинических эффектов, например в отношении уменьшения негативной симптоматики, улучшает когнитивную функцию при ее нарушении, уменьшает симптомы депрессии, уменьшает бессонницу и тому подобные явления (см. Jun Ishigooka and Ken Inada: *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 4, pages 1653-1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 1, pages 5-22 (1998), Pullar, I.A. et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 407:39-46, 2000 и Meltzer, H.Y. et al.: *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27:1159-1172, 2003).

Ингибиторный эффект на захват серотонина (или ингибиторный эффект на обратный захват серотонина) может использоваться, например, для уменьшения симптомов депрессии (см. Mitsukuni Murasaki: *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 1, pages 5-22 (1998)).

Все указанные три эффекта или особенно выражено один или два из этих эффектов успешно достигаются лекарственным средством и фармацевтической композицией по настоящему изобретению.

Кроме того, некоторые из лекарственных средств и фармацевтических композиций по настоящему изобретению оказывают антагонистический эффект в отношении α_1 рецепторов, в дополнение к указанным выше эффектам. Антагонистический эффект в отношении α_1 рецепторов используется для облегчения позитивных симптомов шизофрении (см. Svensson, T.H.: *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27:1145-1158, 2003).

Поэтому лекарственное средство и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению имеют широкий лечебный спектр и оказывают выраженный клинический эффект при заболеваниях центральной нервной системы.

Соответственно, лекарственное средство и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению очень эффективны для лечения различных нарушений центральной нервной системы, включая шизофрению, устойчивую к лечению, рефракторную или хроническую шизофрению, эмоциональное расстройство, психотическое нарушение, нарушение настроения, биполярное нарушение (например, биполярное нарушение I типа и биполярное нарушение II типа), манию, депрессию, эндогенную депрессию, большую депрессию, меланхолическую и устойчивую к лечению депрессию, дистимическое нарушение, циклотимическое нарушение, тревожное нарушение (например, паническую атаку, паническое нарушение, агорафобию, социальную фобию, навязчиво-компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение, генерализованное тревожное нарушение, острое стрессовое нарушение, и т.д.), соматоформное нарушение (например, истерию, соматизационное нарушение, конверсионное нарушение, болевое нарушение, ипохондрические нарушения, и т.д.), симулятивное нарушение, диссоциативное нарушение, сексуальное нарушение (например, сексуальную дисфункцию, нарушение сексуального желания, нарушение сексуального возбуждения, эректильную дисфункцию, и т.д.), нарушение потребления пищи (например, невротическую анорексию, невротическую булимию, и т.д.), нарушение сна, нарушение адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами (например, алкоголизм, алкогольная интоксикация и наркозависимость, интоксикацию стимуляторами, наркоманию и т.д.), ангедонию (например, ятрогенную ангедонию, ангедонию психогенной причины, ангедонию, связанную с депрессией, ангедонию, связанную с шизофренией, и т.д.), делирию, когнитивное нарушение, когнитивное нарушение, связанное с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивное нарушение, вызванное болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и связанными с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивное нарушение при шизофрении, когнитивное нарушение, вызванное устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофренией, рвоту, укачивание при езде в транспорте, ожирение, мигрень, боль, задержку психического развития, аутистическое нарушение (аутизм), нарушение Туретта, тиковое нарушение, нарушение в виде СДВГ, нарушение поведения, синдром Дауна и т.п.

Психические нарушения, такие как нарушения настроения, включая депрессию и большое депрессивное нарушение, биполярное нарушение, тревожное нарушение, шизофрению и т.п., относятся к крайне гетерогенной группе заболеваний.

Хотя их самая главная причина еще не выяснена, считают, что в их развитии участвуют патологические изменения в центральной моноаминергической нервной системе серотонина, норэпинефрина, допамина и тому подобных медиаторов и патологические изменения гормонов и пептидов (Masaharu Kubota et al.: *Japanese Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 29, pages 891-899 (2000)). В гетерогенной группе заболеваний широкий лечебный спектр может, в конечном счете, повысить клинические эффекты и может обеспечить безопасность и переносимость. Широкий лечебный спектр может быть достигнут комбинированным применением лекарственных средств, в частности, имеющих различные механизмы действия. Так, в настоящем изобретении, показанные ниже эффекты могут проявляться комбинированием со-

единения (I) или его соли и лекарственного средства (II), выбранного из стабилизатора настроения, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэпинефрина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина, норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта, анксиолитического лекарственного средства и лекарственного средства против СДВГ, которые имеют механизм действия, отличный от механизма действия соединения (I) или его соли, по сравнению с введением одного соединения (I) или его соли или лекарственного средства (II).

(1) Пероральное введение возможно, и доза может быть снижена.

(2) Лечебный спектр может быть расширен, и эффект также обеспечивается у пациентов при недостаточном лечении или устойчивых к лечению, у которых отдельное введение существующих лекарственных средств не способно проявить эффект.

(3) Может быть установлена более короткая продолжительность лечения, а именно, возможно кратковременное лечение.

(4) Может быть уменьшена эффективная доза, что приводит к более высокой переносимости и безопасности и снижению побочных эффектов.

(5) Лечебный эффект может быть продолжительным.

(6) Может быть получен синергический эффект.

(7) Лекарственное средство (II), подлежащее комбинированию с соединением (I) или его солью, может быть выбрано в соответствии с симптомами (легкие, тяжелые и т.д.) у пациента.

Кроме того, лекарственное средство и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут снизить частоту возникновения экстрапирамидных побочных эффектов и акатизии.

Фармакологический тест 1.

Оценка антидепрессантного действия в тесте вынужденного плавания на мышах.

Тест вынужденного плавания представляет собой экспериментальную модель, предложенную Porsolt et al., для оценки антидепрессантного эффекта лекарственного средства. Когда животное (мышь) помещается в цилиндрический водяной бак (диаметром примерно 9 см, высотой 25 см), заполненный водой (температура воды 23-25°C) примерно до 10 см, то оно некоторое время спустя остается неподвижным. Когда заранее вводится антидепрессант, то время неподвижности укорачивается.

Укороченное время неподвижности используется в качестве показателя подлежащего оценке антидепрессантного действия. Этот способ тестирования широко применяется в качестве экспериментальной модели на животных, отражающей клинический антидепрессантный эффект.

В этом тесте сравнивали действие комбинированного применения 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-она (соединения (I)) и 9 видов антидепрессантов (ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина) на время неподвижности.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов мышей ddY (в возрасте 5-6 недель). Различные антидепрессанты и соединение (I) или каждую основу вводили мышам перед началом теста, мышей помещали в цилиндрический бак и время неподвижности в течение 2-4 мин после начала плавания измеряли прибором для анализа поведения с помощью инфракрасного датчика (SCANET; Melquest Co., Ltd.).

Соединение (I) растворяли в 1% молочной кислоте-физиологическом растворе и различные антидепрессанты суспендировали или растворяли в 5% кизельгуре-дистиллированной воде и использовали. Различные антидепрессанты (флуоксетин (75 мг/кг), эсциталопрам (60 мг/кг), пароксетин (10 мг/кг), сертралин (15 мг/кг), венлафаксин (15 мг/кг), милнаципран (30 мг/кг), флувоксамин (75 мг/кг)) перорально вводили за 60 мин до начала теста, дулоксетин (20 мг/кг) и десвенлафаксин (20 мг/кг) перорально вводили за 30 мин до начала теста, и соединение (I) (0,001 или 0,003 мг/кг) внутривенно вводили за 15 мин до начала теста. Результаты показаны в табл. 1-1 и 1-2.

Таблица 1-1

Соединение (I)	Доза (мг/кг)	Лекарственное средство (II)	Доза (мг/кг)	Число животных	Время неподвижности (3-6 мин после начала плавания, единица:сек)	
					(Средняя величина $\pm$ стандартная ошибка)	Относительно контроля (%)
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	226,5 $\pm$ 4,4	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	10	227,4 $\pm$ 2,7	100
Носитель 1	0	Флуоксетин	75	10	209,3 $\pm$ 10,0	92
Соединение (I)	0,003	Флуоксетин	75	10	180,6 $\pm$ 8,4***	80
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	232,2 $\pm$ 2,8	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	10	223,1 $\pm$ 4,3	96
Носитель 1	0	Эсциталопрам	60	10	221,5 $\pm$ 7,7	95
Соединение (I)	0,003	Эсциталопрам	60	10	208,7 $\pm$ 8,6*	90
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	223,0 $\pm$ 3,9	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	10	220,7 $\pm$ 6,0	98
Носитель 1	0	Пароксетин	10	10	217,3 $\pm$ 4,7	98
Соединение (I)	0,003	Пароксетин	10	10	189,5 $\pm$ 13,7*	87
Носитель 1	0	Носитель 2	0	7	222,6 $\pm$ 5,8	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	7	194,7 $\pm$ 7,4	87
Носитель 1	0	Сертралин	15	7	203,6 $\pm$ 6,3	91
Соединение (I)	0,003	Сертралин	15	7	172,2 $\pm$ 7,7***	77
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	231,9 $\pm$ 1,8	100
Соединение (I)	0,001	Носитель 2	0	10	228,8 $\pm$ 3,2	99
Носитель 1	0	Венлафаксин	15	10	223,6 $\pm$ 4,3	96
Соединение (I)	0,001	Венлафаксин	15	10	198,1 $\pm$ 15,4*	85
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	223,9 $\pm$ 3,5	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	10	226,8 $\pm$ 4,5	101
Носитель 1	0	Милнаципран	30	10	217,9 $\pm$ 6,9	97
Соединение (I)	0,003	Милнаципран	30	10	200,4 $\pm$ 9,7*	89

Таблица 1-2

Соединение (I)	Доза (мг/кг)	Лекарственное средство (II)	Доза (мг/кг)	Число животных	Время неподвижности (3-6 мин после начала плавания, единица:сек)	
					(Средняя величина $\pm$ стандартная ошибка)	Относительно контроля (%)
Носитель 1	0	Носитель 2	0	7	216,8 $\pm$ 7,7	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	7	213,5 $\pm$ 9,5	98
Носитель 1	0	Дулоксетин	20	7	205,6 $\pm$ 12,3	95
Соединение (I)	0,003	Дулоксетин	20	7	170,9 $\pm$ 17,0*	79
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	213,4 $\pm$ 7,8	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	10	214,8 $\pm$ 5,1	100
Носитель 1	0	Флувоксамин	75	10	203,3 $\pm$ 6,2	95
Соединение (I)	0,003	Флувоксамин	75	10	179,5 $\pm$ 9,3**	84
Носитель 1	0	Носитель 2	0	8	227,8 $\pm$ 1,7	100
Соединение (I)	0,003	Носитель 2	0	8	218,3 $\pm$ 8,4	96
Носитель 1	0	Десвенлафаксин	20	8	215,7 $\pm$ 5,9	95
Соединение (I)	0,003	Десвенлафаксин	20	8	181,9 $\pm$ 10,5***	80

Носитель для соединения (I) (носитель 1: 1% молочная кислота-физиологический раствор).

Носитель для каждого антидепрессанта (носитель 2: 5% кизельгур-дистиллированная вода).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, сравнение с каждой группой носитель 1 + носитель 2 (после дисперсионного анализа, односторонний критерий Даннета).

Когда соединение (I) использовали в комбинации с флуоксетином, эсциталопрамом, пароксетином, сертралином, венлафаксином, милнаципраном, дулоксетином, флувоксамином или десвенлафаксином, то было показано заметно высокое укорачивающее время неподвижности действие (антидепрессантное действие) по сравнению с отдельным применением соединения (I), флуоксетина, эсциталопрама, пароксетина, сертралина, венлафаксина, милнаципрана, дулоксетина, флувоксамина или десвенлафаксина.

Фармакологический тест 2.

Тест подвешивания за хвост.

Тест подвешивания за хвост был предложен Steru et al. (*Psychopharmacology* (Berl). 1985; 85(3):367-70.). У мыши, подвешенной за хвост, проявляются периоды возбуждения и неподвижности. Антидепрессантная активность соединения может быть выявлена по укороченному времени неподвижности в качестве показателя. Этот тест широко используется в качестве экспериментальной модели на животных для прогнозирования антидепрессантной активности в клинических условиях. Мышь подвешивают за ее хвост и время неподвижности измеряют в течение определенного периода времени, например 6 мин, прибором для теста подвешивания за хвост. С помощью этого способа тестирования может быть подтверждено проявление лекарственным средством по настоящему изобретению, содержащим в комбинации соединение (I) и лекарственное средство (II), не прогнозируемо превосходящего антидепрессантного действия и эффекта уменьшения эмоционального расстройства.

Фармакологический тест 3.

Модель усиления двигательной активности.

Эксперимент выполняют, используя частично модифицированную модель биполярного нарушения по Frey et al. (Frey, B.N. et al.: *Life Sci.*, 79: 281-286, 2006). Поскольку введение амфетамина или метамфетамина мыши заметно увеличивает двигательную активность мыши, то увеличение двигательной активности мыши считается моделью биполярного нарушения. Двигательная активность измеряется в течение определенного периода времени, например 1 ч, после введения метамфетамина мыши прибором мониторинга двигательной активности. С помощью этого способа тестирования может быть подтверждено проявление лекарственным средством по настоящему изобретению, содержащим в комбинации соединение (I) и лекарственное средство (II), не прогнозируемо превосходящего эффекта уменьшения биполярного нарушения.

Фармакологический тест 4.

Усиливающий эффект на тест закапывания стеклянных шариков у мышей под воздействием комбинированного применения соединения (I) и анксиолитического лекарственного средства или антидепрессантный поведенческий тест закапывания стеклянных шариков представляет собой поведенческий оценочный тест с использованием поведения мыши в виде закапывания стеклянных шариков в подстилку. Поскольку это характерное поведение закапывания безвредных стеклянных шариков в подстилку отражает состояние тревоги животного и является по-видимому аналогичным компульсивному действию пациента с навязчиво-компульсивным нарушением, которое повторяется с признанной нерациональностью, то он, в частности, рассматривается как модель навязчиво-компульсивного нарушения^{1), 2), 3), 4)}. Сообщалось, что в этой системе тестирования общепринятые лекарственные средства, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI) и селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI) подавляют поведение в виде закапывания без подавления двигательной активности.

В этом тесте с использованием данной модели рассматривали усиливающий эффект комбинированного применения анксиолитического лекарственного средства или антидепрессанта, которые считаются эффективными при навязчиво-компульсивном нарушении, и соединения (I) на анксиолитическое или уменьшающее навязчиво-компульсивное нарушение действие, отражающееся в поведении закапывания стеклянных шариков.

В качестве животных использовали самцов мышей ddY (в возрасте от 6 до 7 недель). В этом тесте пластиковую клетку (26×32×7 см) заполняли стружками толщиной слоя примерно 5 см в помещении со звукоизоляцией и на эту подстилку на равных расстояниях помещали 25 стеклянных шариков (диаметром 15 мм, массой примерно 6 г). Каждой мыши перорально вводили соединение (I) одновременно с анксиолитическим лекарственным средством или антидепрессантом или их основой и через 30 мин каждую мышь помещали в клетку, содержащую стеклянные шарики. Через 30 мин животное извлекали из клетки и визуально подсчитывали число стеклянных шариков, покрытых опилками на 2/3 или более.

Соединение (I) (0,1 мг/кг) и различные антидепрессанты (флуоксетин (10 мг/кг), пароксетин (10 мг/кг), сертралин (10 мг/кг), флувоксамин (15 мг/кг)) суспендировали в 5% кизельгуредистиллированной воде и диазепам (анксиолитическое лекарственное средство, 1 мг/кг) разбавляли физиологическим солевым раствором и использовали. Все лекарственные средства и их носители вводили перорально за 30 мин до начала теста. Результаты показаны в табл. 2.

Ссылки.

¹⁾ Njung'e K, Handley SL. Evaluation of Marble-Burying Behavior as a Model of Anxiety. Pharmacol Biochem Behav. 1991; 38(1): 63-67.

²⁾ Ichimaru Y, et al. 5HT_{1A}-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior. Jpn J Pharmacol. 1995; 68 (1): 65-70.

³⁾ Yamanaka K, et al. Effect of repeated dosing of sertraline on marble-burying behavior in mice. Jpn J Neuropsychopharmacol. 1997; 19(6): 387-393.

⁴⁾ Sugimoto Y, et al. Effects of the Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) Milnacipran on Marble Burying Behavior in Mice. Biol. Pharm. Bull. 2007;30(12). 2399-2401.

Таблица 2

Соединение (I)	Доза (мг/кг)	Лекарственное средство (II)	Доза (мг/кг)	Число животных	Число закопанных стеклянных шариков	
					(Средняя величина $\pm$ стандартная ошибка)	Относительно контроля (%)
Носитель 1	0	Носитель 2	0	10	15,0 $\pm$ 2,2	100
Соединение (I)	0,1	Носитель 2	0	10	14,4 $\pm$ 2,0	96
Носитель 1	0	Диазепам	1	10	12,8 $\pm$ 2,0	85
Соединение (I)	0,1	Диазепам	1	10	5,5 $\pm$ 2,0***	37
Носитель 1	0	Носитель 1	0	10	17,6 $\pm$ 1,7	100
Соединение (I)	0,1	Носитель 1	0	10	14,4 $\pm$ 2,0	82
Носитель 1	0	Флуоксетин	10	10	17,3 $\pm$ 1,5	98
Соединение (I)	0,1	Флуоксетин	10	10	7,8 $\pm$ 1,4***	44
Носитель 1	0	Носитель 1	0	10	12,6 $\pm$ 2,3	100
Соединение (I)	0,1	Носитель 1	0	10	11,3 $\pm$ 1,5	90
Носитель 1	0	Пароксетин	10	10	8,5 $\pm$ 2,0	60
Соединение (I)	0,1	Пароксетин	10	10	5,2 $\pm$ 1,4*	47
Носитель 1	0	Носитель 1	0	10	13,4 $\pm$ 1,8	100
Соединение (I)	0,1	Носитель 1	0	10	12,2 $\pm$ 2,2	91
Носитель 1	0	Сертралин	10	10	7,5 $\pm$ 0,7*	56
Соединение (I)	0,1	Сертралин	10	10	3,3 $\pm$ 1,1**	25
Носитель 1	0	Носитель 1	0	10	16,2 $\pm$ 1,1	100
Соединение (I)	0,1	Носитель 1	0	10	14,0 $\pm$ 1,6	86
Носитель 1	0	Флувоксамин	15	10	13,5 $\pm$ 2,1	83
Соединение (I)	0,1	Флувоксамин	15	10	3,8 $\pm$ 1,1***	23

Носитель для соединения (I) и каждого антидепрессанта (носитель 1: 5% кизельгур-дистиллированная вода).

Носитель для диазепама (носитель 2: физиологический солевой раствор).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, сравнение с каждым носителем + группой носителя (после дисперсионного анализа, односторонний критерий Даннета).

Фармакологический тест 5.

Оценка воздействия соединения (I) на двигательную активность SHR (спонтанно гипертензивных крыс) в новой среде.

Известно, что после созревания SHR становятся спонтанно гипертензивными, проявляют низкую допаминергическую нейронную активность в полосатом теле и проявляют высокую двигательную активность в новой среде в обычные точки времени по сравнению с крысами WKY-Kyoto, к виду которых относятся крысы SHR. Считается, что это состояние отражает гиперактивность при СДВГ, и сообщалось, что лекарственные средства, считающиеся эффективными при СДВГ у людей, такие как метилфенидат и амфетамин, в большей степени уменьшают повышенную двигательную активность на этой модели, чем крысы WKY-Kyoto (Sagvolden T., et al., Biol Psychiatry. 2005; 57 (11):1239-47).

В этом тесте для оценки эффекта лечения при комбинированном применении соединения (I) и лекарственного средства против СДВГ исследуется воздействие новой среды на повышенную двигательную активность крыс SHR. В этом тесте с использованием крыс SHR в возрасте от 12 до 14 недель вво-

для подлежащее оценке лекарственное средство и его носитель и после определенного периода времени крыс помещают в новую среду, например прибор для мониторинга двигательной активности, и после этого в течение 1 ч измеряют спонтанную двигательную активность с использованием прибора для мониторинга двигательной активности с инфракрасным датчиком (Supermex: Muromachi Kikai Co., Ltd.). Например, эффект лечения ADHD можно оценить, используя соединение (I) и репрезентативное лекарственное средство против СДВГ в комбинации и подвергая их испытанию в этом тесте.

Фармакологический тест 6.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для изучения безопасности и эффекта лечения соединения (I), когда соединение (I) добавляется к психостимулятору, у взрослых пациентов с СДВГ с проявлением недостаточного эффекта лечения психостимулятором.

Способ тестирования.

Фаза А (фаза одиночного слепого проспективного лечения).

Пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с диагностированным ADHD на основании классификации DSM-IV-TR регистрировали для участия в фазе проспективного лечения (фазе А). В фазе А пациенты принимали психостимулятор, утвержденный в США и выбранный исследователями, или плацебо, однократным слепым методом (только исследователи знают вид лекарственного средства, а пациент не знает вид лекарственного средства).

Фаза В (фаза двойного слепого рандомизированного исследования).

В последний день фазы А пациентов с проявлениями недостаточно эффективного лечения переводили в фазу 6-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (фазу В) и подвергали лечению, всего составляющему 11 недель, включая фазу А и фазу В. Пациентов двойным слепым методом включали в одну из следующих групп:

плацебо + психостимулятор,

соединение (I) 0,25-2 мг/день + психостимулятор.

Способ оценки.

Первичной конечной точкой была оценка безопасности и переносимости соединения (I) сравнением облегчения симптоматики ADHD в группе соединения (I) и группе плацебо, начиная с последнего дня фазы А (посещение стационара, 5 недель) до последнего дня фазы В (посещение стационара, 11 недель).

Для оценки побочных эффектов перенос последних значений вперед (LOCF) по шкале Simpson-Angus Scale (SAS), AIMS (патологические непроизвольные движения) и рейтинговую шкалу акатизии Барнса (BARS) использовали и для экстрапирамидных побочных эффектов, и для акатизии, в дополнение к лабораторному тесту, включая регистрацию неблагоприятных явлений, физикальные данные, жизненно важные показатели, ЭКГ в 12 отведениях, уровень пролактина в сыворотке и измерение массы тела.

Ниже описаны примеры составов, содержащих соединение (I), которые не должны рассматриваться как ограничения.

Для лечения нарушений центральной нервной системы, таких как шизофрения, могут применяться лекарственные формы, которые эффективны в течение длительного времени (по меньшей мере одной недели; предпочтительнее 2, 3 или 4 недели; еще предпочтительнее более чем 6 недель), потому что улучшается соблюдение пациентом назначенной схемы введения и может быть снижена вероятность рецидива.

Однако для соединения (I) или его солей неизвестна такая лекарственная форма, эффективная в течение длительного срока.

Целью настоящего изобретения является получение композиции или лекарственной формы, которая обеспечивает эффективность соединения (I) или его солей в течение длительного времени, и способ их получения.

Считают, что композиции по изобретению имеют такие преимущества, как (без ограничения) одно или более из следующих.

Композиции по изобретению обеспечивают возможность менее частого введения соединения (I). Считают, что любое снижение частоты введения обеспечит существенные улучшения удобства и соблюдение пациентом назначенной схемы введения.

Уменьшение частоты введения предоставляет значимые фармакоэкономические преимущества перед существующей схемой введения путем косвенного уменьшения участия людей в медикаментозном лечении (например, уменьшением времени, требуемого для наблюдения медицинского персонала за введением лекарственного средства).

Композиции по изобретению также обеспечивают схему однократного введения в день, при которой регулируется высвобождение соединения (I). Считают, что это может уменьшить количество побочных явлений, по сравнению с имеющимися в настоящее время схемами однократного введения в день, и/или обеспечить более эффективную схему однократного введения в день.

Пока в настоящем описании нет иных указаний, термин "Соединение (I)" относится к 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он, его фармацевтически приемле-

мым солям и их смесям. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает производные соединения (I), причем соединение (I) модифицируется получением его нетоксичных кислых или основных солей; и, кроме того, относится к фармацевтически приемлемым сольватам таких солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот аминной функциональной группы соединения (I). Фармацевтически приемлемые соли включают нетоксичные соли и соли четвертичного аммония соединения (I), образованные, например, из органических и неорганических кислот. Такие соли включают соли, производные неорганических кислот, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, фосфорная и азотная; металлические соли, такие как соль натрия, соль калия и соль цезия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния, и комбинации указанных выше солей. Фармацевтически приемлемые соли органических кислот включают соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, метиловая, эсильная, бесильная, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, изетионовая кислота и $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (где $n=0-4$); и соли, полученные из аминокислот, такие как аргинат, аспаргинат и глутамат. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли органических кислот включают соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, метиловая, эсильная, бесильная, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, щавелевая, изетионовая и $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (где $n=0-4$); и соли, полученные из аминокислот, такие как аргинат, аспаргинат и глутамат. Термин "фармацевтически приемлемые соли" также включает смеси любых из указанных выше производных соединения (I).

В термин "перорально доставляемое" включено значение, пригодное для орального, включая пероральное и интраоральное (например, сублингвальное или буккальное), введения. Предпочтительно композиции по изобретению предназначены для перорального введения пациенту, т.е. путем проглатывания (например, поеданием или питьем).

Термин "контролируемое высвобождение" включает значение, что после введения высвобождение соединения (I) контролируется так, чтобы можно было обеспечить схему введения, при которой соединение (I) может вводиться, например, менее часто чем один раз в день (однако улучшенные профили высвобождения для введения один раз в день также включены в этот термин). Это может включать задержку, и/или удлинение, и/или поддержание высвобождения соединения (I), так что может быть увеличено время между введениями доз соединения (I). Такое отсроченное/продолжительное/поддерживаемое высвобождение может также комбинироваться с более высокой однократной дозой соединения (I) в композиции по изобретению.

Композиции по изобретению подходят для схемы введения с контролируемым высвобождением при введении один раз в день (OD), и схемы введения, менее частого, чем OD. В схемы введения, менее частого, чем OD, включается введение один раз в каждые 2, 3, 4, 5 или 6 дней; трижды в неделю; дважды в неделю (TW); один раз в неделю (OW) и их комбинации. Предпочтительной группой схем введения являются OD; один раз в 2 дня (т.е., через день); TW и OW, например, один раз в каждые 2 дня; и TW и OW.

Характеристики контролируемого высвобождения композиций по изобретению могут быть определены в отношении их профилей высвобождения *in vitro* или *in vivo* или связанных величин, таких как C_{max} , T_{max} и AUC, как более подробно описано ниже.

Например, композиции по изобретению могут проявлять профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем не более чем примерно 60% соединения (I), предпочтительно не более чем примерно 50%, предпочтительнее не более чем примерно 40% растворяется в пределах 3 ч после помещения в стандартном тесте растворения.

Пока нет иных указаний, в настоящем описании термин "стандартный тест растворения" означает тест, проводимый в соответствии с "лопаточным способом" при 100 об/мин в 900 мл среды растворения водным физиологическим компонентом с диапазоном pH от 1 до 7 при 37°C, как описано в Фармакопее США, или в других условиях тестирования, по существу эквивалентных им, например, 0,1 M хлористоводородной кислоте и фосфатном буфере с pH 4,0.

Как отмечено выше, обсуждаемое изобретение относится к получению схем введения или с низкой частотой введения, или с контролируемой доставкой суточной дозы. Композиции, имеющие профиль высвобождения *in vitro*, определенный выше, могут подходить и для введения OD, и для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, как более подробно объясняется ниже.

Во избежание путаницы, фраза "схемы введения, требующие даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD", используемая в настоящем описании в отношении композиций по изобретению, имеющих описанные в настоящем документе характеристики кон-

тролируемого высвобождения (например, профиль высвобождения *in vitro*), включает введение один раз в каждые 2, 3, 4, 5 или 6 дней; трижды в неделю; дважды в неделю (TW); один раз в неделю (OW) и комбинации указанных схем.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодными для введения OD, могут обычно проявлять профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем от примерно 10 до примерно 50%, например, от примерно 15 до примерно 45%, например, от примерно 15 до примерно 30% соединения (I) растворяется в пределах 3 ч после помещения в стандартный раствор теста растворения.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для схем введения, требующие даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, могут обычно проявлять профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем примерно от 2 до примерно 40% (например, примерно от 2 до примерно 30 или 35%), например, от примерно 5 до примерно 25%; например, примерно от 10 до примерно 20% соединения (I) растворяется в пределах 3 ч после помещения в стандартный раствор теста растворения.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут обычно проявлять профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем примерно от примерно 25 до примерно 100%, например, от примерно 30 до примерно 100%; например, примерно 40 до примерно 100%, или примерно от 50 до примерно 100% соединения (I) растворяется в пределах 8 ч после помещения в стандартный раствор теста растворения.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для схем введения, требующие даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, могут обычно проявлять профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем не более чем примерно 70% соединения (I), предпочтительно не более чем примерно 60%, предпочтительнее не более чем примерно 50%; например, не более чем примерно 40% растворяется в пределах 8 ч после помещения в стандартный раствор теста растворения. Обычно такие композиции проявляют профиль высвобождения *in vitro*, при котором в среднем от примерно 10 до примерно 65%, например, от примерно 15 до примерно 55%, например, от примерно 20 до примерно 45% соединения (I) растворяется в пределах 8 ч после помещения в стандартный раствор теста растворения.

Композиции по изобретению могут проявлять скорость растворения *in vitro* после помещения в стандартный раствор теста растворения, где:

от примерно 2 до примерно 50% соединения (I) высвобождается через 2 ч;

от примерно 5 до примерно 80% соединения (I) высвобождается через 4 ч;

25% или более соединения (I) высвобождается через 8 ч и

40% или более соединения (I) высвобождается через 12 ч.

Предпочтительно скорость высвобождения *in vitro* независима от pH от 1 до 7.

Композиции, имеющие профиль высвобождения *in vitro*, определенный выше, могут быть пригодны и для введения OD, и для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, как более подробно объясняется ниже.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут обычно проявлять скорость растворения *in vitro* после помещения в стандартный раствор теста растворения, при которой:

от примерно 5 до примерно 40% (например, от 10 до 30%) соединения (I) высвобождается через 2 ч;

от примерно 15 до примерно 70% (например, от 20 до 50%) соединения (I) высвобождается через 4 ч и

50% или более (например, 60% или более) соединения (I) высвобождается через 8 ч.

Предпочтительно скорость высвобождения *in vitro* независима от pH от 1 до 7.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для схем введения, требующие даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, могут обычно проявлять скорость растворения *in vitro* в стандартном тесте растворения, при которой:

примерно от 2 до примерно 35%, например, от примерно 2 до примерно 25% (например, от 5 до 15%) соединения (I) высвобождается через 2 ч;

примерно от 5 до примерно 50% (например, от 10 до 40) соединения (I) высвобождается через 4 ч;

примерно от 25 до примерно 80% (например, от 30 до 60) соединения (I) высвобождается через 8 ч и

40% или более (например, 50% или более) соединения (I) высвобождается через 12 ч.

Предпочтительно скорость высвобождения *in vitro* независима от pH от 1 до 7.

Композиции по изобретению могут проявлять профиль абсорбции соединения (I) в плазме *in vivo* после перорального введения одной дозы, при котором время для абсорбции 50% соединения (I) в плазму (человека или животного) составляет по меньшей мере 2 ч, предпочтительно по меньшей мере 3 ч, предпочтительнее по меньшей мере 4 ч (например, по меньшей мере примерно 5 или 6 ч).

Фраза "профиль абсорбции соединения (I) в плазме" предназначена для обозначения концентрации соединения (I) в плазме с течением времени после введения человеку или животному. Как известно специалистам в данной области, профиль абсорбции в плазме можно измерить разверткой фармакокинетики

продолжительного высвобождения в сравнении с контролем немедленного высвобождения.

Композиции, имеющие профиль высвобождения *in vivo*, определенный выше, могут быть пригодны и для введения OD, и для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, как более подробно объясняется ниже.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут обычно проявлять профиль абсорбции соединения (I) в плазме *in vivo* после однократного перорального введения, при котором время, для того чтобы 50% соединения (I) абсорбировалось в плазму, составляет от примерно 2 до примерно 12 ч, например, от примерно 3 до примерно 10 ч; например, от примерно 4 до примерно 9 ч или от примерно 5 до примерно 7 ч (например, примерно 6 ч).

Композиции, имеющие профиль высвобождения *in vivo*, пригодный для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, могут обычно проявлять профиль абсорбции соединения (I) в плазме *in vivo* после перорального введения одной дозы, при котором время для того, чтобы 50% соединения (I) было абсорбировано в плазму, составляло от примерно 6 до примерно 24 ч, например, от примерно 7 до примерно 20 ч; например, от примерно 8 до примерно 18 ч или от примерно 10 до примерно 16 ч.

Композиции по изобретению могут быть определены в пересчете на количество соединения (I), которое высвобождается из композиций *in vivo* за определенные периоды времени после перорального введения. Например, композиции по изобретению могут обычно проявлять профиль высвобождения, при котором:

- от примерно 2 до примерно 50% соединения (I) высвобождается в пределах 2 ч после введения;
- примерно от 5 до примерно 80% соединения (I) высвобождается в пределах 4 ч после введения;
- 25% или более соединения (I) высвобождается в пределах 8 ч после введения и
- 40% или более соединения (I) высвобождается в пределах 12 ч после введения.

Композиции, имеющие профиль высвобождения *in vivo*, определенный выше, могут быть пригодны и для введения OD, и для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, как более подробно объясняется ниже.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут обычно проявлять профиль абсорбции соединения (I) в плазме *in vivo*, при котором:

- от примерно от 5 до примерно 40% (например, от 10 до 30%) соединения (I) высвобождается в пределах 2 ч после введения;
- от примерно 15 до примерно 70% (например, от 20 до 50%) соединения (I) высвобождается в пределах 4 ч после введения и
- 50% или более (например, 60% или более) соединения (I) высвобождается в пределах 8 ч после введения.

Композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для схем введения, требующих даже еще менее частого введения содержащей лекарственное средство композиции, чем OD, обычно проявляют профиль абсорбции соединения (I) в плазме *in vivo*, при котором:

- примерно от 2 до примерно 35%, от примерно 2 до примерно 25% (например, от 5 до 15%) соединения (I) высвобождается в пределах 2 ч после введения;
- от примерно 5 до примерно 50% (например, от 10 до 40%) соединения (I) высвобождается в пределах 4 ч после введения;
- от примерно 25 до примерно 80% (например, от 30 до 60%) соединения (I) высвобождается в пределах 8 ч после введения и
- 40% или более (например, 50% или более) соединения (I) высвобождается в пределах 12 ч после введения.

Характеристики контролируемого высвобождения композиций по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут быть определены в отношении величины максимальной концентрации в плазме (C_{max}) соединения (I) при введении человеку или животному. Например, композиции по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, обычно проявляют величину C_{max} соединения (I) после перорального введения от примерно 10 до примерно 99%, например, от примерно 20 до примерно 80%; например, от примерно 25 до примерно 70% (например, от примерно 30 до примерно 60%) величины C_{max} , достигаемой при использовании обычной лекарственной формы немедленного высвобождения (IR) соединения (I) при пероральном введении в идентичной дозе.

Фраза "обычная лекарственная форма немедленного высвобождения (IR) соединения (I)" включает то значение, что лекарственная форма немедленно высвобождает по существу все соединение (I), содержащееся в ней; например, в пределах 30 мин после введения. Другими словами, такие лекарственные формы IR обычно по существу не содержат компонент, который действует для задержки, и/или удлинения, и/или поддержания высвобождения соединения (I).

Характеристики контролируемого высвобождения композиций по изобретению, которые могут быть пригодны для введения OD, могут быть определены отношением максимальной концентрации (C_{max}) соединения (I) к концентрации соединения (I) в плазме через 24 ч после введения (C_{24}) при введении людям или животным и перед введением любых дополнительных доз. Композиции по изобретению

обычно проявляют отношение $C_{\max}:C_{24}$ предпочтительно в условиях стационарного состояния, которое составляет меньше чем примерно 3:1, предпочтительно меньше чем примерно 2:1, предпочтительнее меньше чем примерно 1,5:1; например, от 1,1:1 до примерно 1,5:1 (например, примерно 1:1).

Композиции по изобретению могут проявлять одно или более из профилей контролируемого высвобождения, определенных выше.

Композиции по изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Для достижения одного или более профилей контролируемого высвобождения, описанных выше, терапевтически эффективное количество соединения (I) может включаться в состав многочисленными различными путями, включая без ограничения составы с контролируемой диффузией (такие как восковые матрицы или пеллеты), составы с контролируемым растворением (такие как прессованные составы с покрытием), составы с контролируемым растворением/диффузией, легко вводимые составы (такие как жевательные, быстрорастворимые составы, составы в виде капсул, заполненных гранулами, или составы с маскировкой вкуса), составы с энтеросолюбильным покрытием, составы, полученные с использованием технологии осмотического насоса, составы с защитой от несанкционированного доступа, составы с контролируемой эрозией, ионообменные смолы и комбинации указанных выше форм. Указанные выше составы будут подробнее описаны ниже.

Составы, описанные в настоящем документе для композиций по изобретению, предназначены прежде всего для перорального введения. Подходящие пероральные лекарственные формы включают без ограничения капсулы, таблетки, жидкости, порошки, гранулы, суспензии, матрицы, микросферы, зерна, пеллеты и/или шарики указанных выше составов. В изобретении могут также применяться комбинации этих лекарственных форм. Например, пероральная лекарственная форма, содержащая соединение (I), может быть представлена в форме микротаблеток, заключенных внутри капсулы, например гидроксипропилметилцеллюлозной (HPMC) капсулы или желатиновой капсулы. Может использоваться любая пригодная желатиновая капсула; например может использоваться твердая желатиновая капсула, известная как CAPSUGEL.

В твердых пероральных лекарственных формах, описанных выше, могут обычно использоваться лекарственные субстанции, которые могут иметь средний размер частиц более чем 100 нм, предпочтительно более чем 500, 1000 или 2000 нм (например, более чем 2500 нм).

Композиции по изобретению могут представлять собой составы с контролируемой диффузией. В термин "составы с контролируемой диффузией" включаются составы, у которых диффузия растворенного соединения (I) из состава играет значимую роль в скорости контролируемого высвобождения соединения (I) из этого состава. Однако могут быть также вовлечены процессы растворения. Типичные составы с контролируемой диффузией включают так называемые "резервуарные системы", в которых сердцевина из соединения (I) покрыта полимером (обычно, нерастворимого в воде полимера); и так называемые "матричные системы", в которых соединение (I) диспергировано по матрице (например, разбухаемой матрицы), которая может быть необязательно покрыта. В любой из этих систем поток и выход растворенного лекарственного средства контролируются с тем, чтобы достичь одного или нескольких профилей высвобождения, определенных выше.

Композиции по изобретению могут быть основаны на матричной технологии. При этой технологии соединение (I) заливается в эксципиент, который образует неразрушающуюся сердцевину, называемую матрицей. Диффузия (растворенного) соединения (I) происходит через сердцевину.

Предпочтительно композиции с контролируемым высвобождением по изобретению составляются так, чтобы было по меньшей мере некоторое время задержки перед достижением значимых концентраций соединения (I). Другими словами, композиции по изобретению могут иметь компонент отсроченного, и/или пролонгированного, и/или продолжительного высвобождения. Такие композиции могут исключить первоначальное "взрывное" высвобождение соединения (I) или могут составляться так, чтобы задерживалось высвобождение соединения (I) в определенной части желудочно-кишечного тракта (например, в желудке). Это может быть полезно для минимизации профилей побочных явлений, связанных с соединением (I).

Также желательны составы с энтеросолюбильным покрытием, которое может защитить желудок против любого раздражающего действия соединения (I). Такие составы могут быть покрыты композицией, которая является нетоксичной и включает фармацевтически приемлемый энтеросолюбильный полимер, который преимущественно растворим в кишечной жидкости, но по существу нерастворим в желудочных соках.

Обычно композиции по изобретению продлевают высвобождение соединения (I), например, на несколько часов по сравнению с высвобождением соединения (I) в известной лекарственной форме немедленного высвобождения.

Композиции по изобретению могут содержать задерживающий высвобождение материал. Задерживающий высвобождение материал может быть представлен, например, в форме матрицы или покрытия. Композиции по изобретению могут содержать, например, частицу соединения (I), которая комбинируется с задерживающим высвобождение материалом. Задерживающий высвобождение материал представляет собой обычно материал, который обеспечивает возможность высвобождения соединения (I) с по-

стоянной скоростью в водной среде. Задерживающий высвобождение материал может быть селективно выбран с тем, чтобы достичь, в комбинации с другими указанными свойствами, желательную скорость высвобождения.

Задерживающий высвобождение материал может представлять собой гидрофильные и/или гидрофобные полимеры и/или материалы. Подходящие задерживающие высвобождение материалы включают без ограничения акриловые полимеры, алкилцеллюлозу, шеллак, зеин, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло и комбинации, содержащие один или несколько из указанных выше материалов. Композиции по изобретению обычно могут содержать от примерно 1 до примерно 80% (по массе) задерживающего высвобождение материала.

Подходящие акриловые полимеры включают, например, сополимеры акриловой и метакриловой кислот, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, сополимер аминоалкилметакрилата, поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую кислоту), сополимер метакриловой кислоты и алкиламида, поли(метилметакрилат), ангидрид поли(метакриловой кислоты), метилметакрилат, полиметакрилат, сополимер поли(метилметакрилата), полиакриламид, сополимер аминоклметакрилата, сополимеры глицидилметакрилата и комбинации, содержащие один или несколько из указанных выше полимеров.

Подходящие алкилцеллюлозы включают, например, этилцеллюлозу. Специалистам в данной области понятно, что другие целлюлозные полимеры, включая другие алкилцеллюлозные полимеры, могут замещать часть или всю этилцеллюлозу.

Другие подходящие гидрофобные материалы являются обычно нерастворимыми в воде и могут иметь точку плавления от примерно 30 до примерно 200°C, предпочтительно от примерно 45 до примерно 90°C. Гидрофобный материал может включать нейтральные или синтетические воски, жирные спирты (такие как лауриловый, миристиловый, стеариловый, цетиловый или предпочтительно цетостеариловый спирт), жирные кислоты, включая сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), гидрогенизированные жиры, углеводороды, отвержденные масла или жиры (например, отвержденное масло рапсовых семян, касторовое масло, говяжье сало, пальмовое масло, соевое масло), воски, стеариновую кислоту, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль, гидрофобные и гидрофильные материалы, имеющие углеводородные основные цепи, и комбинации, содержащие один или несколько указанных выше материалов.

Подходящие воски включают пчелиный воск, глицерин, касторовый воск, воск карнаубы и воскоподобные вещества, например материалы, которые обычно являются твердыми при комнатной температуре и имеют точку плавления от примерно 30 до примерно 100°C, и комбинации, содержащие два или более из указанных выше восков.

Задерживающий высвобождение материал также может содержать перевариваемые, длинноцепочечные (например, C₈-C₅₀, предпочтительно C₁₂-C₄₀), замещенные или незамещенные углеводороды, такие как жирные кислоты, жирные спирты, глицериловые сложные эфиры жирных кислот, минеральные и растительные масла, воски и комбинации, содержащие один или несколько из указанных выше материалов. Могут использоваться углеводороды, имеющие точку плавления от примерно 25 до примерно 90°C. Композиции по изобретению могут содержать до примерно 60 мас.% по меньшей мере одного перевариваемого длинноцепочечного углеводорода и/или до 60 мас.% по меньшей мере одного полиалкиленгликоля.

Задерживающий высвобождение материал также может содержать полимолочную кислоту, полиглицоловую кислоту или сополимер молочной кислоты и глицоловой кислоты. Задерживающий высвобождение материал необязательно включает другие добавки, такие как способствующий эрозии агент (например, крахмал и смолы) и/или полупроницаемый полимер.

Задерживающие высвобождение агенты, которые воздействуют на свойства высвобождения композиции, могут необязательно использоваться в композициях по изобретению. Задерживающий высвобождение агент может, например, функционировать в качестве агента, образующего поры. Обычно агент, образующий поры, создает каналы, которые облегчают (например, ускоряют) высвобождение лекарственного средства. Агент, образующий поры, может быть органическим или неорганическим и может включать материалы, которые могут быть растворены, экстрагированы или вымываться из покрытия в среде применения. Агент, образующий поры, может содержать один или несколько гидрофильных полимеров, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, лактоза, стеараты металлов (например, стеараты щелочных металлов, таких как стеарат магния), поликарбонаты (линейные полиэфиры карбоновой кислоты, в которых карбонатные группы повторно встречаются в полимерной цепи), и комбинации, содержащие два или более из указанных выше модифицирующих высвобождение агентов.

Задерживающий высвобождение материал может также включать выпускной элемент, включающий по меньшей мере один канал, отверстие или тому подобный элемент. Канал может иметь любую форму, такую как круглая, треугольная, квадратная или эллиптическая. Такой выпускной элемент может использоваться в составах типа осмотического насоса, которые подробнее описаны в настоящем документе.

В дополнение к указанным выше ингредиентам, композиции по изобретению могут также содержать подходящие количества других материалов, например разбавителей, смазывающих веществ, связывающих агентов, агентов содействия гранулированию, красящих веществ, ароматизаторов и глянцевателей, которые обычно применяются в фармацевтической области.

Примеры пригодных смазывающих веществ включают стеариновую кислоту, стеарата магния, глицерилбегенат, тальк и минеральное масло (в PEG (полиэтиленгликоле)). Примеры подходящих связывающих агентов включают растворимые в воде полимеры, такие как модифицированный крахмал, желатин, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и т.д. Примеры подходящих наполнителей включают лактозу и микрокристаллическую целлюлозу. Примером глянцевателя является диоксид кремния.

Композиции по изобретению могут включать один или несколько субстратов, содержащих соединение (I). Такие субстраты могут быть покрыты покрытием пролонгированного, и/или отсроченного, и/или длительного высвобождения, содержащим задерживающий высвобождение материал. Такие композиции могут использоваться в системе, состоящей из множества частиц, таких как крупинки, шарики из ионообменных смол, сфероиды, микросферы, зерна, пеллеты, матрицы, гранулы и другие системы, состоящие из множества частиц, для получения желательного контролируемого высвобождения соединения (I). Система, состоящая из множества частиц, может быть представлена в капсуле или другой стандартной лекарственной форме, такой как таблетка или саше.

В определенных случаях могут использоваться несколько систем, состоящих из множества частиц, причем каждая из них проявляет различные характеристики, такие как pH-зависимое высвобождение, время для высвобождения в различных средах (например, кислотной, основной, имитированной кишечной жидкости), высвобождение *in vivo*, размер и композиция.

В некоторых случаях могут использоваться эксципиенты, способствующие сферонизации, вместе с активным ингредиентом для образования сфероидов. Примерами таких сферонизирующих агентов являются микрокристаллическая целлюлоза и тонкоизмельченная водная лактоза. Дополнительно (или альтернативно), сфероиды могут содержать нерастворимый в воде полимер, предпочтительно акриловый полимер, акриловый сополимер, такой как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата, или этилцеллюлозу. В таком составе любое присутствующее покрытие пролонгированного высвобождения может включать нерастворимый в воде материал, такой как воск, или отдельно, или в смеси с жирным спиртом, шеллак или зеин.

Сфероиды или крупинки, покрытые активным ингредиентом, могут быть получены, например, растворением соединения (I) в воде и затем напылением раствора на субстрат, такой как сахарная сфера. Необязательно, дополнительные ингредиенты могут добавляться перед покрытием крупинки для содействия связывания активного ингредиента с субстратами и/или для окрашивания раствора и т.д. Полученный материал из субстрата и активного вещества может быть поверх покрыт барьерным материалом для отделения соединения (I) от следующего покрытия материала, например задерживающего высвобождения материала. Барьерный материал может представлять собой материал, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу. Однако может использоваться любой образующий пленку материал, известный в данной области. Предпочтительно барьерный материал увеличивает устойчивость во время переработки и/или хранения, не воздействуя на скорость растворения конечного продукта.

Для достижения желательных характеристик высвобождения соединения (I) может быть покрыто некоторым количеством задерживающего высвобождения материала, достаточным для получения уровня прибавки массы от примерно 1 до примерно 80% (например, от примерно 2 до примерно 40%); однако может использоваться большее или меньшее количество задерживающего высвобождения материала, в зависимости, например, от желательной скорости высвобождения. Кроме того, в покрытии может использоваться несколько задерживающих высвобождения материалов, а также различные другие фармацевтические эксципиенты.

Задерживающий высвобождение материал может быть представлен в форме пленочного покрытия, содержащего дисперсию гидрофобного полимера. Растворители, обычно используемые для нанесения задерживающего высвобождения покрытия, включают фармацевтически приемлемые растворители, такие как вода, спирты (например, метанол или этанол), метилхлорид и комбинации, содержащие один или несколько указанных выше растворителей.

Профиль высвобождения композиции по изобретению *in vivo* и/или *in vitro* может быть изменен; например профиль высвобождения может быть оптимизирован использованием нескольких задерживающих высвобождения материалов путем изменения толщины задерживающего высвобождения материала, замены конкретного используемого задерживающего высвобождения материала, изменения относительного количества задерживающего высвобождения материала, изменения способа добавления любого пластификатора, изменения количества пластификатора относительно задерживающего материала, включая дополнительные ингредиенты или эксципиенты, изменения способа получения или комбинацией указанных выше приемов.

В дополнение или вместо присутствия в матрице, задерживающий высвобождение агент может быть представлен в форме покрытия. Необязательно, сердцевина может быть покрыта или желатиновая капсула может быть дополнительно покрыта покрытием пролонгированного, и/или отсроченного, и/или

длительного высвобождения, таким как покрытия, описанные в настоящем документе. Покрытия могут включать достаточное количество гидрофобного материала для получения увеличения массы лекарственной формы от примерно 1 до примерно 80% (например, от примерно 2 до примерно 40%), покрытие может увеличить массу лекарственной формы на больший процент, в зависимости, наряду с другими параметрами, от желательной скорости высвобождения.

Композиции по изобретению предпочтительно высвобождают соединение (I) медленно, например, при приеме внутрь и воздействии желудочных жидкостей и затем кишечных жидкостей. Профиль контролируемого высвобождения составов может быть изменен, например, варьированием количества задерживающего высвобождение агента, например гидрофобного материала, варьированием количества любого присутствующего пластификатора относительно гидрофобного материала, путем включения дополнительных ингредиентов или эксципиентов, путем изменения способа производства или комбинациями указанных выше приемов.

Композиции по изобретению могут быть получены таким образом, чтобы соединение (I) присутствовало в аморфной форме или кристаллической форме. Термин "аморфные" предназначен для обозначения веществ, состоящих из беспорядочных расположений молекул, которые не имеют различимую кристаллическую решетку. Типичный способ для образования композиции, содержащей аморфное соединение (I), включает смешивание соединения (I) с водой и фармацевтически приемлемым полимерным носителем и сушку смеси для образования композиции, содержащей аморфное соединение (I) и полимерный носитель.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, например, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, ацетатфталат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, гидроксиэтилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, полипропилен, декстран, декстрины, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, хитозан, лактидо/гликолидные сополимеры, полиортоэфир, полиангидрат, поливинилхлорид, поливинилацетат, этиленвинилацетат, лектины, карбополи, силиконовые эластомеры, полиакриловые полимеры, мальтодекстрины, лактозу, фруктозу, инозит, трегалозу, мальтозу, раффинозу, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG) и альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины и комбинации указанных выше носителей.

Предпочтительными полимерными носителями являются один или несколько из поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, блоксополимеров этиленоксида и пропиленоксида и полиэтиленгликоля. Поливинилпирролидон (PVP) обычно имеет среднюю молекулярную массу от примерно 2500 до примерно 3000000; например, от примерно 10000 до примерно 450000.

Полимерный носитель предпочтительно является (i) смешиваемым со свободным основанием соединения (I) и с его фармацевтически приемлемыми солями (в частности, с гидрохлоридом); (ii) способным удерживать соль в состоянии однородной, некристаллической, твердофазной дисперсии после удаления воды выпариванием; (iii) химически инертным в отношении соединения (I) и (iv) по меньшей мере частично растворимым в воде, а предпочтительнее является полностью растворимым в воде.

Соединение (I), полимерный носитель и вода могут комбинироваться в любом порядке. Обычно они объединяются таким образом, чтобы образовать раствор соединения (I) и полимерного носителя. При образовании раствора полимерного носителя и воды нагревание раствора в целом необязательно при более низких концентрациях; однако оно предпочтительно при более высоких концентрациях при условии, что температура не приводит к разрушению каких-либо материалов. Для образования прозрачного раствора предпочтительно добавление соединения (I) после растворения полимерного носителя в воде, соответственно при температуре от примерно 25 до примерно 100°C; например, от примерно 45 до примерно 80°C.

Отношение соединения (I) к полимерному носителю может варьироваться в зависимости, например, от точного требуемого профиля высвобождения. Типичные массовые отношения полимерного носителя к соединению (I) находятся в диапазоне от примерно 100:1 до примерно 0,5:1, предпочтительно от примерно 50:1 до примерно 1:1; например, от примерно 20:1 до примерно 2:1 (например, примерно 5:1).

После образования (предпочтительно прозрачного) раствора способ может выполняться извлечением воды для образования твердофазной дисперсии соединения (I) в полимерном носителе. Может использоваться любой способ удаления воды, который обеспечивает получение однородной твердофазной дисперсии; подходящие способы включают выпаривание в вакууме и распылительную сушку. Способы выпаривания в вакууме включают выпаривание в роторном испарителе, статическую вакуумную сушку и их комбинацию. Специалист в области фармацевтических составов может легко определить целесообразную температуру, при которой может быть удалена вода, при условии, что температура не настолько велика, чтобы вызвать порчу или разрушение материалов. Обычно испарение происходит при температуре от примерно 25 до примерно 100°C. Испарение воды должно обеспечить твердофазную дисперсию, которая является однородной и по существу не содержит воду. Фраза "по существу не содержит воду" предназначена для обозначения того, что твердофазная дисперсия обычно содержит менее чем 20 мас.%, остаточной воды, предпочтительно менее чем 10%, предпочтительнее менее чем 5%, наиболее предпочтительно менее чем 1%.

Любой подходящий фармацевтически приемлемый эксципиент может добавляться к композиции по изобретению.

Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают разбавители, основы для соединения (I), связывающие агенты, разрыхлители, глянцеватели, подсластители, добавки для содействия прессованию, красящие агенты, ароматизирующие агенты, суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, вещества, образующие пленку, печатные краски, смазывающие вещества и/или консерванты. Эти эксципиенты могут использоваться обычным образом и отдельно или в любой комбинации.

Фармацевтическая композиция может состояться обычными способами смешивания, такими как перемешивание, заполнение, гранулирование и прессование. Прямое прессование и влажное гранулирование представляют собой два примера способов, которые могут использоваться для составления композиции по изобретению. Эти и другие способы более подробно описываются и/или иллюстрируются далее в настоящем документе.

Эксципиенты могут добавляться по многочисленным причинам, например для облегчения производства, повышения устойчивости, контрольного высвобождения, улучшения характеристик продукта, повышения биодоступности, повышения приемлемости для пациентов и их комбинаций.

Иллюстративные связывающие агенты, которые могут использоваться для содействия удерживанию лекарственной формы вместе, включают поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, сахара и их комбинации. Разрыхлители (такие как кроскармеллоза натрия) расширяются при смачивании, вызывая разрушение таблеток. Смазывающие вещества обычно содействуют обработке порошковых материалов. Иллюстративные смазывающие вещества включают стеарат кальция, глицерил бегенат, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, растительное масло, стеарат цинка и их комбинации. Примером глянцевателя является диоксид кремния.

Составы, описанные в настоящем документе, могут содержать наполнитель, такой как нерастворимый в воде или растворимый в воде наполнитель или их комбинацию. Типичные нерастворимые в воде наполнители включают диоксид кремния, диоксид титана, тальк, оксид алюминия, крахмал, каолин, поллакритин калия, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их комбинации. Типичные растворимые в воде наполнители включают растворимые в воде сахара и сахарные спирты, предпочтительно лактозу, глюкозу, фруктозу, сахарозу, маннозу, декстрозу, галактозу, соответствующие сахарные спирты и другие сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, ксилит и их комбинации.

Соединение (I) и любые необязательные добавки могут быть получены в виде субъединиц или в виде пеллет; например, технологией гранулирования расплава. При этой технологии соединение (I) в тонко измельченной форме объединяют со связывающим агентом и другими необязательными инертными ингредиентами и затем смесь гранулируют, например, механической обработкой смеси в мешалке с высоким усилием сдвига для образования пеллет. В термин "пеллеты" включаются пеллеты, гранулы, сферы и шарики. Затем пеллеты могут просеиваться для получения пеллет требуемого размера.

Материал связывающего агента может быть также представлен в форме частиц и обычно имеет точку плавления выше примерно 40°C. Подходящие связывающие вещества включают гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, другие гидрогенизированные жиры, жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот и их комбинации.

Пероральные лекарственные формы могут быть получены для включения эффективного количества субъединиц, содержащих соединение (I) и, необязательно, другие активные агенты в форме множественных частиц или множественных пеллетов внутри капсулы. Например, множество агентов в форме множественных частиц могут быть помещены в желатиновую капсулу в количестве, достаточном для обеспечения профиля высвобождения, определенного выше.

Субъединицы (например, в форме множественных частиц) могут прессоваться в пероральную таблетку с использованием обычного таблетировочного оборудования и стандартных технологий. Таблеточный состав может включать эксципиенты, такие как инертный разбавитель (например, лактозу); гранулирующие и разрыхляющие агенты (например, кукурузный крахмал); связывающие агенты (например, крахмал) и смазывающие вещества (например, стеарат магния).

Альтернативно, субъединицы, содержащие соединение (I) и, необязательно, дополнительные активные агенты, могут быть подвергнуты процессу экструзии, причем полученный экструдат затем профилируется в таблетки способами, известными в данной области. Диаметр отверстия экструдера или выпускного канала может быть подобран для варьирования толщины экструдированных прядей. Кроме того, выпускной канал экструдера может иметь любую подходящую форму, например, круглую, продолговатую или прямоугольную. Выходящие пряди могут быть уменьшены до частиц с использованием любого подходящего способа; например, резчиком горячей проволоки или гильотиной.

Полученная экструзией расплава система в виде множественных частиц может быть представлена, например, в форме гранул, сфероидов, пеллетов или т.п., в зависимости от выходного отверстия экструдера. Термины "полученный(е) экструзией расплава материал(ы) в виде множественных частиц", "полученная(ые) экструзией расплава система(ы) в виде множественных частиц" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и обычно включают множество субъединиц, предпочтительно одинакового

размера и/или формы. Полученные экструзией расплава материалы в виде множественных частиц обычно имеют длину от примерно 0,1 до примерно 12 мм и диаметр от примерно 0,1 до примерно 5 мм. Кроме того, полученные экструзией расплава материалы в виде множественных частиц могут иметь любую геометрическую форму в пределах этого диапазона размеров. Альтернативно, экструдат может быть просто разрезан на желательные отрезки и разделен на стандартные дозы соединения (I) без необходимости стадии гранулирования.

Многие из пероральных лекарственных форм, описанных в настоящем документе, содержат соединение (I) и, необязательно, дополнительные активные агенты в форме частиц. Такие частицы могут прессоваться в таблетку; могут присутствовать в сердцевинном элементе покрытой лекарственной формы, такой как лекарственная форма с маскировкой вкуса, лекарственная форма с покрытием, нанесенным прессованием, или лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием; или может содержаться в капсуле, лекарственной форме в виде осмотического насоса или другой лекарственной форме.

Для частиц (например, частиц порошка), присутствующих в сердцевинном элементе покрытой лекарственной формы, частицы могут иметь размер частиц от примерно 1 до примерно 250 мкм, предпочтительно от примерно 25 до примерно 200 мкм, предпочтительнее от примерно 35 до примерно 150 мкм. Сердцевинный элемент обычно имеет распределение размера частиц с медианой примерно 100 мкм.

Различия размера и формы могут привести к неравномерному покрытию. Когда частицы, содержащие соединение (I), имеют различный размер и форму, то материалы полимерного покрытия, такие как этилцеллюлоза, могут неодинаково откладываться на каждой частице. Поэтому предпочтительно, чтобы для покрытых лекарственных форм большинство, если не все частицы лекарственной формы имели по существу одинаковый размер и форму с тем, чтобы процесс покрытия лучше контролировался и поддерживался.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть покрыты материалом покрытия. Покрытие обычно содержит от примерно 0 до примерно 90 мас.% композиции. Материал покрытия обычно включает полимер, предпочтительно образующий пленку полимер, например метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксibuтилметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, ацетатпропионат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, триацетат целлюлозы, натриевую соль сульфата целлюлозы, поли(метилметакрилат), поли(этилметакрилат), поли(бутилметакрилат), поли(изобутилметакрилат), поли(гексилметакрилат), поли(фенилметакрилат), поли(метилакрилат), поли(изопропилакрилат), поли(изобутилакрилат), поли(октадецилакрилат), полиэтилен высокой или низкой плотности, полипропилен высокой или низкой плотности, поли(этиленгликоль), поли(этиленоксид), поли(этилентерефталат), поли(виниловый спирт), поли(винилизобутиловый эфир), поли(винилацетат), поли(винилхлорид), поливинилпирролидон и их комбинации.

Материал покрытия может быть растворимым в воде и нерастворимым в воде. Для определенных видов применения, таких как маскировка вкуса, предпочтительно использование нерастворимого в воде полимера. Подходящие нерастворимые в воде полимеры включают этилцеллюлозу или дисперсии этилцеллюлозы; полимеры сложных эфиров акриловой и/или метакриловой кислот; ацетаты, бутираты или пропионаты целлюлозы, или сополимеры акрилатов или метакрилатов, имеющие низкое содержание четвертичного аммония, и комбинации указанных выше полимеров.

Предпочтительные гидрофобные или нерастворимые в воде полимеры для использования в композиции по изобретению включают, например, сложные эфиры метакриловой кислоты, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сополимеры поливинилового спирта-малеинового ангидрида, β -пиненовые полимеры, глицериловые сложные эфиры древесных смол и комбинации указанных выше полимеров.

Покрытие может также включать один или несколько мономерных материалов, таких как сахара (например, лактозу, сахарозу, фруктозу и маннит), соли (например, хлорид натрия и хлорид калия), и органические кислоты (например, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту и молочную кислоту). Покрытие может также включать наполнитель, такой как описан выше.

Композиция покрытия может включать добавки, которые улучшают физические свойства пленки покрытия. Например, композиция покрытия может содержать пластификатор. Например, поскольку этилцеллюлоза имеет относительно высокую температуру стеклования и не образует гибкие пленки в обычных условиях покрытия, может быть предпочтительным добавление пластификатора к этилцеллюлозе перед его использованием в качестве материала покрытия. В целом количество пластификатора, включенного в раствор покрытия, основано на концентрации полимера, обычно в диапазоне от 0 до примерно 50 мас.% композиции покрытия. Подходящие концентрации пластификатора можно определить обычным экспериментированием.

Примеры пластификаторов для этилцеллюлозы и других целлюлоз включают такие пластификаторы как дибутилсебкат, диэтилфталат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры фталевой кислоты и их комбинации.

Примеры пластификаторов для акриловых полимеров включают сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтилцитрат, трибутилцитрат, дибутилфталат, 1,2-пропиленгликоль, полиэтиленгликоли,

пропиленгликоль, диэтилфталат, касторовое масло, триацетин, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры фталевой кислоты, касторовое масло и их комбинации.

Обычное покрытие содержит (a) слабодопроницаемый компонент, такой как алкилцеллюлоза (например, этилцеллюлоза), такая как AQUACOAT (30% раствор) или SURELEASE (25% раствор); и (b) растворимый в воде компонент, например агент, который может образовывать каналы через слабодопроницаемый компонент после гидратации или растворения растворимого компонента.

Предпочтительно растворимый в воде компонент (b) представляет собой полимерный материал с низкой молекулярной массой; например гидроксиалкилцеллюлозу, гидроксиалкил(алкилцеллюлозу), карбоксиметилцеллюлозу или их соли. Конкретные примеры этих растворимых в воде полимерных материалов включают гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, METHOCEL), карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и их комбинации. Растворимый в воде компонент (b) предпочтительно имеет относительно низкую молекулярную массу, предпочтительно менее чем примерно 25000, предпочтительно менее чем примерно 21000.

В покрытии массовое отношение растворимого в воде компонента (b) к слабодопроницаемой части (a) составляет обычно от примерно 1:4 до примерно 2:1, например, от примерно 1:2 до примерно 1:1; например, примерно 2:3. Покрытие обычно составляет от примерно 1 до примерно 90 мас.%, например, от примерно 2 до примерно 50%; например, от примерно 5 до примерно 30 мас.% всей композиции.

Предпочтительно покрытие может представлять собой по существу непрерывное покрытие и по существу не имеет отверстий. Это, в частности, предпочтительно, например, когда покрытие обеспечивает маскировку вкуса. Фраза "по существу непрерывное покрытие" предназначена для включения покрытия, которое сохраняет гладкий и непрерывный вид при увеличении в 1000 раз под сканирующим электронным микроскопом, и где нет очевидных отверстий или разломов покрытия. Обычно покрытие имеет толщину от примерно 0,005 до примерно 25 мкм, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 5 мкм.

Одно или несколько покрытий, описанных в настоящем документе, могут использоваться в композициях по настоящему изобретению. Если присутствуют два или более покрытия, то материал покрытия, используемый для каждого покрытия, может быть одинаковым или различным.

Для нанесения покрытия может использоваться любой подходящий способ. Способы, которые могут использоваться, включают простую или сложную коацервацию, межповерхностную полимеризацию, жидкую сушку, термическое и/или ионное желатинирование, распылительную сушку, распылительное охлаждение, покрытие в псевдооживленном слое, покрытие в дражировочном котле и электростатическое осаждение. По существу непрерывное покрытие может быть достигнуто, например, распылительной сушкой из суспензии или дисперсии соединения (I) в растворе композиции покрытия, включающей полимер в растворителе, в сушащем газе, имеющем низкую точку росы.

Когда растворитель используется для нанесения покрытия, то растворитель представляет собой предпочтительно органический растворитель, который является пригодным растворителем для материала покрытия и непригодным растворителем для соединения (I). Хотя соединение (I) может частично растворяться в растворителе, предпочтительно, чтобы активный ингредиент выпадал в осадок из растворителя во время процесса распылительной сушки быстрее, чем материал покрытия. Растворитель может быть выбран из спиртов, таких как метанол и этанол; галоидированных углеводородов, таких как дихлорметан (метилхлорид); углеводородов, таких как циклогексан, и их комбинаций.

Концентрация полимера в растворителе в норме составляет менее чем примерно 75 мас.%, обычно от примерно 10 до примерно 30 мас.%. После покрытия покрытым лекарственным формам обычно дают возможность подвергнуться отверждению в течение от примерно 1 до примерно 2 ч при температуре от примерно 50 до примерно 60°C.

Лекарственная форма (например, таблетка) может быть получена различными обычными технологиями смешивания, измельчения и изготовления, вполне очевидными для специалистов в области химии лекарственных составов. Примерами таких технологий являются прямое прессование (с использованием соответствующих штампов и головок экструдера, установленных на подходящий роторный таблетировочный пресс), инъекционная формовка или формовка прессованием с использованием подходящих пресс-форм, установленных в прессовочный агрегат, гранулирование с последующим прессованием и экструзией в пресс-форму или в экструдат, подлежащий разрезанию на отрезки.

Когда частицы или таблетки получают прямым прессованием, то добавление смазывающих веществ к частицам/таблеткам может быть полезным и иногда важным для содействия потоку порошка для предотвращения кэппинга частиц (отламывания части частицы), когда давление снижается. Может использоваться любое из смазывающих веществ, ранее описанных в настоящем документе. Предпочтительные смазывающие вещества включают стеарат магния и/или стеарилфумарат натрия (обычно в концентрации от примерно 0,1 до примерно 10%; например, от примерно 0,25 до примерно 3 мас.% в порошковой смеси) и гидрогенизированное растительное масло; например гидрогенизированные и рафинированные триглицериды стеариновой и пальмитиновой кислот могут использоваться в количестве от примерно 1 до примерно 5 мас.% в порошковой смеси. Могут быть добавлены дополнительные эксципи-

енты для повышения текучести порошка и снижения прилипаемости. Композиции по изобретению, полученные прямым прессованием, более подробно описаны в разделе "Примеры".

Пероральные лекарственные формы могут быть получены включением эффективного количества полученных экструзией расплава субъединиц в форме множественных частиц внутри капсулы. Например, большое количество полученных экструзией расплава материалов в форме множественных частиц может быть помещено в желатиновую капсулу в количестве, достаточном для обеспечения желательного профиля высвобождения при пероральном введении. Альтернативно, композиция может быть представлена в форме микротаблеток, заключенных внутрь желатиновой капсулы. Микротаблетки обычно имеют размер от 0,5 до 7 мм в их самом большом размере, например, от 1 до 6 мм; например, от 3 до 4 мм.

Ряд составов описаны ниже как имеющие предпочтительные компоненты. Следует понимать, что любой из компонентов, описанных как используемые в одном типе состава, может также использоваться в другом типе состава, даже хотя такие компоненты могут не быть перечислены как используемые в другом составе. Кроме того, описанные ниже составы могут также содержать любой из описанных выше эксципиентов или фактически любой из эксципиентов, известных в данной области.

Композиции по изобретению могут быть представлены в форме воскового состава. Восковой состав представляет собой твердую лекарственную форму, содержащую соединение (I), в восковидной матрице.

Восковой материал, используемый в композиции по изобретению, может представлять собой, например, аморфный воск, анионный воск, анионный эмульгирующий воск, отбеленный воск, воск карнаубы, цетилэфирный воск, пчелиный воск, касторовый воск, эмульгирующий воск, такой как катионный эмульгирующий воск, цетримидный эмульгирующий воск или неионный эмульгирующий воск, глицерол бегенат, микрокристаллический воск, неионный воск, парафин, петролатумный воск, спермацетный воск, белый воск и комбинации одного или нескольких из указанных выше восков.

Цетилэфирный воск, подходящий для использования в изобретении, обычно имеет молекулярную массу от примерно 470 до примерно 490 и представляет собой смесь, содержащую прежде всего сложные эфиры насыщенных жирных спиртов и насыщенных жирных кислот. Восковая матрица, подходящая для использования в композиции по изобретению, содержит воск карнаубы без другого восковидного материала. Другая подходящая восковая матрица включает воск карнаубы и глицерол бегенаты. Восковые матрицы, подходящие для использования в изобретении, могут использоваться с покрытием и без покрытия.

Восковой материал может использоваться в диапазоне от примерно 30 до примерно 95%, предпочтительно от 40 до примерно 85%, предпочтительнее от примерно 45 до примерно 80%, наиболее предпочтительно от примерно 50% до примерно 75 мас.% от общей массы матричного материала. Остальная часть матричного материала представляет собой обычно соединение (I), хотя могут также присутствовать другие необязательные компоненты (например, мыла жирных кислот; см. ниже). Когда используется комбинация восков, то компонентные воски могут использоваться в любом подходящем соотношении. Например, используется комбинация воска карнаубы и глицерил бегенат, то относительные количества каждого воска составляют обычно примерно от 99 до 60 частей воска карнаубы (например, от 99 до примерно 85 частей) и от примерно 1 до примерно 40 частей глицерил бегената (например, от 1 до примерно 15 частей). В составах, которые имеют комбинацию воска карнаубы и касторового воска, относительные количества каждого воска составляют обычно примерно от 99 до 60 частей воска карнаубы (например, от 99 до примерно 85 частей), и от примерно 1 до примерно 40 частей касторового воска (например, от 1 до примерно 15 частей). Когда присутствуют воск карнаубы, глицерил бегенат и касторовый воск, то воск обычно составляет по меньшей мере примерно 85% присутствующего воскообразного материала, причем остальная часть составлена из комбинации глицерил бегената и касторового воска.

В лекарственной форме могут присутствовать жирные кислоты и мыла жирных кислот. В некоторых случаях жирные кислоты и/или мыла жирных кислот могут замещать часть воскового материала. Эти необязательные жирные кислоты и мыла жирных кислот могут представлять собой те, которые в целом используются в фармацевтической промышленности в качестве смазывающих веществ при таблетировании. Такие жирные кислоты и мыла жирных кислот включают твердые жирные кислоты (например, жирные кислоты, имеющие от примерно 16 до примерно 22 атомов углерода), их соли щелочноземельных металлов (в частности, соли магния и кальция) и комбинации указанных выше соединений.

Например, жирная кислота может представлять собой стеариновую кислоту. Необязательные жирные кислоты и мыла жирных кислот, в случае их присутствия, обычно используются в количествах до примерно 10% общей массы матричного материала, такого как от примерно 1 до примерно 9%; например, от примерно 2 до примерно 8%, или от примерно 3 до примерно 6% от общей массы матричного материала.

Для получения воскового состава воск или воски могут расплавляться и использоваться для гранулирования соединения (I) с использованием технологий гранулирования расплава. Грануляту может быть предоставлена возможность охладиться и затем его измельчают до нужного размера. Гранулят предпочтительно измельчают до среднего размера частиц от примерно 75 до примерно 850 мкм, предпочтительно от примерно 150 до примерно 425 мкм. Молотый гранулят может смешиваться с необязательными вспомогательными веществами, используемыми в производственном процессе. Вспомогательные веще-

ства, используемые в производственном процессе, включают, например, гидрофобный коллоидный диоксид кремния. Гидрофобный диоксид кремния может обычно использоваться в количествах менее чем или равных примерно 0,5 мас.% матричного материала; однако при необходимости отдельные составы могут варьироваться. Смесь воскообразного гранулята и вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, если они присутствуют, могут прессоваться, и затем на них может необязательно наноситься покрытие.

Восковой состав может состояться в любую подходящую лекарственную форму, например покрытые (например, функциональной композицией покрытия или композицией покрытия, не связанной с функцией) или непокрытые таблетки, прессованные гранулы, содержащиеся в капсулах, или капсулы, заполненные рыхлым порошком или обычным порошком.

Когда композиция покрытия представляет собой функциональную композицию покрытия, то она обычно содержит нерастворимый в воде компонент и растворимый в воде компонент. Когда композиция покрытия представляет собой нефункциональную композицию покрытия, то она обычно содержит растворимый в воде компонент, предпочтительно в отсутствие нерастворимого в воде компонента. Композиция покрытия может содержать фармацевтически приемлемые красители, пигменты или их смеси.

Как описано выше, композиции по изобретению могут содержать один или несколько активных агентов в дополнение к соединению (I). Поэтому восковой состав в дополнение к соединению (I) может также включать в матрице активный агент.

Восковые составы, описанные в настоящем документе, могут быть получены расплавлением воскообразного материала для образования расплава и гранулированием соединения (I) расплавом для образования гранулята. Затем гранулят обычно измельчают и прессуют для образования матрицы. Способ может, кроме того, включать смешивание гранулята со вспомогательным веществом, используемым в производственном процессе, перед прессованием гранулята для образования матрицы. Способ может, кроме того, включать покрытие матрицы функциональным и/или нефункциональным покрытием.

Композиции по изобретению могут быть представлены в виде составов с нанесенным прессованием покрытием. Такие составы включают сердцевинную композицию, содержащую соединение (I) с композицией покрытия, нанесенной прессованием на сердцевину. Сердцевинная композиция обычно включает воскообразный материал, содержащий соединение (I). Композиция покрытия обычно включает гидрофильный полимер и, необязательно, соединение (I).

Воскообразный материал сердцевинной композиции представляет собой обычно гидрофобный воскообразный материал, способный обеспечить контролируемое высвобождение соединения (I). Такие воскообразные материалы могут представлять собой, например, воск карнаубы, трибегенин, жирные спирты (в частности те, которые имеют 12-24 атомов углерода, такие как лауриловый спирт, миристиловый спирт, стеариловый спирт, пальмитиловый спирт и т.д.), жирные кислоты (в частности, те, которые имеют 12-24 атомов углерода, такие как лауриловая кислота, миристиловая кислота, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и т.д.), полиэтилены, касторовый воск, триглицериды C_{16-30} жирных кислот, пчелиный воск и комбинации одного или нескольких из указанных выше восков.

Гидрофильный полимер композиции покрытия обычно выбирается так, чтобы содействовать контролируемому высвобождению соединения (I). Примером такого гидрофильного полимера является образующий пленку полимер, такой как гидрофильный полимер целлюлозы, в частности полимер гидроалкилцеллюлозы. Примеры таких гидроксиалкилцеллюлозных полимеров включают гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилэтилцеллюлозу (HPEC), гидроксипропилпропилцеллюлозу (HPPC), гидроксипропилбутилцеллюлозу (HPBC) и комбинации одного или нескольких из указанных выше полимеров.

И сердцевинная композиция, и композиция покрытия могут независимо включать наполнитель, такой как растворимый или нерастворимый в воде наполнитель, или их смесь. Примеры нерастворимых в воде наполнителей включают тальк и соли кальция, такие как фосфат кальция, например дикальций фосфат. Если в композиции покрытия содержится наполнитель, то это может быть такой же наполнитель, как наполнитель в сердцевинной композиции, если он вообще присутствует, или другой. Например, сердцевинная композиция может включать растворимый в воде наполнитель, в то время как композиция покрытия может включать нерастворимый в воде наполнитель.

Необязательные эксципиенты могут также присутствовать в сердцевинной композиции и/или композиции покрытия. Такие эксципиенты включают смазывающие вещества (такие как тальк и стеарат магния), глянцеватели (такие как белая сажа или коллоидный диоксид кремния), модификаторы pH (такие как кислоты, основания и буферные системы), фармацевтически полезные вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, и комбинации одного или нескольких из указанных выше эксципиентов. Эксципиенты в композициях могут быть такими же, как эксципиенты в сердцевинных композициях, или другими.

Для получения составов с нанесенным прессованием покрытием компоненты сердцевинной композиции (соединение (I), воскообразный материал и необязательные эксципиенты) обычно смешиваются вместе и прессуются в подходящие сердцевинки. Смешивание может происходить в подходящем порядке добавления. Сердцевинные композиции могут смешиваться, начиная с компонента с самым маленьким

объемом и затем последовательно добавляя компоненты с большим объемом. Альтернативным способом является расплавление воска и вмешивание соединения (I) и эксципиентов в расплавленный воск. Альтернативно, соединение (I), воск и любой из необязательных эксципиентов могут вмешиваться вместе и затем подвергаться нагреванию при температуре, при которой воск расплавится. После охлаждения отвержденная масса может измельчаться в гранулы для прессования в сердцевину.

Обычно на сердцевинную композицию прессованием наносится композиция покрытия для образования таблетки. Таблетки могут быть, кроме того, покрыты необязательными дополнительными покрытиями. Дополнительные покрытия могут быть pH-зависимыми или pH-независимыми, эстетическими или функциональными и могут содержать соединение (I) или другое активное средство.

Если соединение (I) присутствует в композиции покрытия, то молярное отношение соединения (I) в сердцевине к соединению (I) в композиции покрытия составляет от примерно 500:1 до примерно 1:10, например, от примерно 100:1 до примерно 1:5; например, от примерно 10:1 до примерно 1:1.

Предпочтительный состав с нанесенным прессованием покрытием включает сердцевинную композицию, содержащую соединение (I), покрытую композицией покрытия, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). Сердцевинная композиция необязательно содержит один или несколько воскообразных материалов, например воск карнаубы; а композиция покрытия необязательно содержит соединение (I). Такие составы с нанесенным прессованием покрытием могут быть получены нанесением прессованием композиции покрытия на сердцевинную композицию.

Композиции по изобретению могут состояться с использованием технологии осмотического насоса. В технологии осмотического насоса используется осмотическое давление для доставки соединения (I) с контролируемой скоростью. Составы с дозированной подачей лекарственного вещества с использованием технологии осмотического насоса обычно включают полупроницаемую мембрану, окружающую сердцевину, которая содержит по меньшей мере два компонента, причем один компонент включает соединение (I), а другой включает осмотический выталкивающий слой (осмотически активный расширяемый приводной элемент), такой как осмотически активный полимер. После проглатывания лекарственной формы вода поступает в мембрану со скоростью, в первую очередь определяемой природой мембраны. Это вызывает набухание выталкивающего слоя, высвобождая соединение (I) с контролируемой скоростью через выпускное средство, включающее канал или отверстие (например, отверстие, просверленное лазером), под действием осмотически активного приводного элемента.

Состав с осмотическим насосом обычно включает полупроницаемую мембрану, например капсулу, таблетку или другую лекарственную форму, обычно имеющую наружную стенку, содержащую селективно полупроницаемый материал. Селективно проницаемый материал предпочтительно имеет следующие характеристики: (i) он не оказывает неблагоприятных воздействий на организм человека или животного; (ii) он проницаем для прохождения внешней водной жидкости, такой как вода или биологические жидкости, в то же время оставаясь по существу непроницаемым для прохождения соединения (I); (iii) он по существу нерастворим в биологических жидкостях, (iv) он нетоксичен; и (v) он не подвергается эрозии в среде, которая на него воздействует.

Репрезентативные материалы для образования селективно полупроницаемой стенки включают полупроницаемые гомополимеры и сополимеры. Подходящие материалы включают, например, сложные эфиры целлюлозы, простые моноэфиры целлюлозы, сложные диэфиры целлюлозы, сложные триэфиры целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, сложные-простые эфиры целлюлозы и их комбинации. Эти целлюлозные полимеры имеют степень замещения (DS) на их ангидроглюкозном звене от более чем 0 до примерно 3. "Степень замещения" представляет собой среднее число гидроксильных групп, первоначально присутствующих на ангидроглюкозном звене, которые были замещены замещающей группой или превращены в другую группу. Ангидроглюкозное звено может быть частично или полностью замещено образующими полупроницаемый полимер группами, такими как ацил, алканоил, ароил, алкенил, алкок-си, галоген, карбоалкил, алкилкарбамат, алкилкарбонат, алкилсульфонат и алкилсульфамат.

Другие селективно полупроницаемые материалы включают, например, ацилат целлюлозы; диацилат целлюлозы; триацилат целлюлозы; ацетат целлюлозы; диацетат целлюлозы; триацетат целлюлозы; моно-, ди- и триалканилаты целлюлозы; моно-, ди- и триалкенилаты целлюлозы; моно-, ди- и триароилаты целлюлозы и комбинации указанных выше материалов. Иллюстративные полимеры включают ацетат целлюлозы, имеющий DS от 1,8 до 2,3, и содержание ацетила от примерно 32 до примерно 40%; диацетат целлюлозы, имеющий DS от 1 до 2, и содержание ацетила от примерно 21 до примерно 35%; и триацетат целлюлозы, имеющий DS от 2 до 3 и содержание ацетила от примерно 34 до примерно 45%. Другие примеры целлюлозных полимеров включают пропионат целлюлозы, имеющий DS 1,8, и содержание пропионила примерно 38,5%; ацетатпропионат целлюлозы, имеющий содержание ацетила от примерно 1,5 до примерно 7%, и содержание пропионила от примерно 39 до примерно 42%; и ацетатпропионат целлюлозы, имеющий содержание ацетила от примерно 2,5 до примерно 3%, среднее содержание пропионила от примерно 39 до примерно 45% и содержание гидроксила от примерно 2,8 до примерно 5,4%. Дополнительные иллюстративные целлюлозные полимеры включают ацетатбутират целлюлозы, имеющий DS 1,8, содержание ацетила от примерно 13 до примерно 15% содержание бутирила от примерно 34 до примерно 39% и ацетатбутират целлюлозы, имеющий содержание ацетила от примерно 2 до примерно

29,5%, содержание бутирила от примерно 17 до примерно 53% и содержание гидроксила от примерно 0,5 до примерно 4,7%. Еще одни примеры подходящих целлюлозных полимеров включают триацилаты целлюлозы, имеющие DS от 2,9 до 3, такие как тривалерат целлюлозы, трилаурат целлюлозы, трипальмитат целлюлозы, триоктаноат целлюлозы и трипропионат целлюлозы; сложные диэфиры целлюлозы, имеющие DS от 2,2 до 2,6, такие как дисукцинат целлюлозы, дипальмитат целлюлозы, диоктаноат целлюлозы и дикаприлат целлюлозы; смешанные сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетатвалерат целлюлозы, ацетатсукцинат целлюлозы, пропионатсукцинат целлюлозы, ацетатоктаноат целлюлозы, валератпальмитат целлюлозы и ацетатгептаноат целлюлозы и комбинации указанных выше целлюлозных полимеров.

Другие потенциально подходящие полупроницаемые полимеры включают, например, ацетальдегид ацетата диметилцеллюлозы, ацетатэтилкарбамат целлюлозы, ацетатметилкарбамат целлюлозы, диметиламиноацетат целлюлозы, полупроницаемые полиамиды, полупроницаемые полиуретаны, полупроницаемые полисульфаны, полупроницаемые сульфонированные полистиролы, поперечно сшитые селективно полупроницаемые полимеры, образованные копреципитацией полианиона и поликатиона, полупроницаемые силиконовые каучуки, полупроницаемые производные полистирола, полупроницаемый поли(стиролсульфонат натрия), полупроницаемые полимеры поли(винилбензилтриметил)аммоний хлорида и комбинации, содержащие указанные выше полимеры, включая комбинации с одним или несколькими из селективно проницаемых материалов, перечисленных в предыдущем абзаце.

Осмотически расширяемый приводной элемент (или осмотический выталкивающий слой) лекарственной формы с осмотическим насосом представляет собой обычно набухаемый и расширяемый внутренний слой. Материалы, подходящие для образования слоя осмотического насоса, включают полимерные материалы и/или полимерные материалы, смешанные с осмотическими агентами, которые оба обычно взаимодействуют с водой или биологической жидкостью, абсорбируют жидкость и набухают или расширяются до равновесного состояния в присутствии жидкости без растворения. Предпочтительно полимер должен проявлять способность удерживать значительную фракцию абсорбированной жидкости в полимерной молекулярной структуре. Такие полимеры могут представлять собой гелевые полимерные системы, которые могут набухать или расширяться в очень высокой степени; например проявляющие от примерно 2-кратного до примерно 50-кратного увеличение объема.

Подходящие набухаемые, гидрофильные полимеры, также известные как осмополимеры, могут быть не поперечно сшитыми или слегка поперечно сшитыми. Поперечные швы могут представлять собой ковалентные или ионные связи с полимером. Полимер может быть растительного, животного или синтетического происхождения. Полимерные материалы, используемые с настоящей целью, включают поли(гидроксикалкиметакрилат), имеющий молекулярную массу от примерно 5000 до примерно 5000000; поливинилпирролидон, имеющий молекулярную массу от примерно 10000 до примерно 360000; анионные и катионные гидрогели; поли(электролитные) комплексы; поли(виниловый спирт), имеющий низкий остаточный ацетат; набухаемую смесь агара и карбоксиметилцеллюлозы; набухаемую композицию, включающую метилцеллюлозу, смешанную с умеренно поперечно сшитым агаром; набухаемый в воде сополимер, получаемый диспергированием тонко измельченного сополимера малеинового ангидрида со стиролом, этиленом, пропиленом или изобутиленом; набухаемые в воде полимеры N-виниллактамов и комбинации указанных выше полимеров.

Другие желатинируемые, абсорбирующие жидкость и удерживающие полимеры, полезные для образования осмотического выталкивающего слоя, включают пектины, имеющие молекулярную массу в диапазоне от примерно 30000 до примерно 300000; полисахариды, такие как агар, акация, карая, трагакант, альгины и гуар; поли(карбоновые кислоты) и их солевые производные; полиакриламиды; набухаемые в воде полимеры инденмалеиновых ангидридов; полиакриловую кислоту, имеющую молекулярную массу от примерно 80000 до примерно 200000; полимеры полиэтиленоксида, имеющие молекулярную массу от примерно 100000 до примерно 5000000 (но может быть выше); графтсополимеры крахмала, полианионные и поликатионные обменные полимеры, сополимеры крахмала с полиакрилонитрилом, акрилатные полимеры со способностью абсорбции воды, превышающей их первоначальную массу от примерно 100 до примерно 600 раз; сложные диэфиры полиглюкана; смесь поперечно сшитого поливинилового спирта и поли(N-винил-2-пирролидона); зеин (доступный в виде проламина); поли(этиленгликоль), имеющий молекулярную массу от примерно 4000 до примерно 100000, и комбинации указанных выше полимеров.

Осмотически расширяемый приводной слой лекарственной формы в виде осмотического насоса может дополнительно содержать осмотически эффективное соединение (осмагент), которое может использоваться само по себе или однородно смешиваться с обсужденным выше набухаемым полимером. Такие осмагенты являются обычно эффективными растворенными веществами, которые растворимы в жидкости, абсорбированной в набухаемый полимер, и проявляют градиент осмотического давления по обе стороны полупроницаемой стенки против внешней жидкости.

Подходящие осмагенты включают, например, твердые соединения, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, сульфат натрия, маннит, мочевины, сорбит, инозит, сахароза, глюкоза и их комбинации. Осмотическое давление осмагента составляет обычно от примерно 0 до примерно 500 атм, но может быть выше.

Набухаемый, расширяемый полимер осмотически расширяемого приводного слоя может, в дополнение к обеспечению приводного источника для доставки соединения (I) из лекарственной формы, также функционировать в качестве поддерживающей матрицы для осмотически эффективного соединения (или осмагента). Осмотическое соединение может однородно или гетерогенно смешиваться с полимером для получения желательной расширяемой стенки или расширяемого кармана. Типичная лекарственная форма в виде осмотического насоса может содержать от примерно 20 до примерно 90 мас.%, полимера и от примерно 80 до примерно 10 мас.% осмотического соединения, предпочтительно от примерно 35 до примерно 75 мас.% полимера и от примерно 65 до примерно 25 мас.% осмотического соединения на основании общей массы состава.

Соединение (I) в лекарственной форме в виде осмотического насоса может включаться в состав любым подходящим образом, например в виде термореактивного состава, в котором соединение (I) диспергировано в термореактивной композиции. Альтернативно, лекарственная форма в виде осмотического насоса может содержать термореактивный элемент, включающий термореактивную композицию на поверхности раздела между осмотическим проталкивающим слоем и композицией соединения (I). Репрезентативными термореактивными композициями (включая их точки плавления в скобках) являются масло какао (32-34°C); масло какао и 2% пчелиный воск (35-37°C); пропиленгликоля моностеарат и дистеарат (32-35°C); гидрогенизированные масла, такие как гидрогенизированное растительное масло (36-37,5°C); 80% гидрогенизированного растительного масла и 20% сорбитана монопальмитата (39-39,5°C); 80% гидрогенизированного растительного масла и 20% полисорбата 60 (36-37°C); 77,5% гидрогенизированного растительного масла, 20% сорбитана триолеата, 2,5% пчелиного воска и 5,0% дистиллированной воды (37-38°C); моно-, ди- и триглицериды кислот, имеющих 8-22 атомов углерода, включая насыщенные и ненасыщенные кислоты, такие как пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая и арахидоновая; триглицериды насыщенных жирных кислот с моно- и диглицеридами (34-35,5°C); пропиленгликоль моно- и дистеараты (33-34°C); частично гидрогенизированное масло хлопковых семян (35-39°C); блок-сополимеры полиоксиалкилена и пропиленгликоля; блок-сополимеры 1,2-бутиленоксида и этиленоксида; блок-сополимеры пропиленоксида этиленоксида, отвержденные жирные спирты и жиры (33-36°C); гексадиенол и водный ланолин триэтанолламин глицерил моностеарат (38°C); эвтектические смеси моно-, ди- и триглицеридов (35-39°C); WITEPSOL H15, триглицерид насыщенной растительной жирной кислоты с моноглицеридами (33,5-35,5°C); WITEPSOL H32, не содержащий гидроксильные группы (31-33°C); WITEPSOL W25, имеющий величину сапонификации 225-240 (33,5-35,5°C); WITEPSOL E75, имеющий величину сапонификации 220-230 (37-39°C); полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль 1000; линейный полимер этиленоксида (38-41°C); полиэтиленгликоль 1500 (38-41°C); полиэтиленгликоль моностеарат (39-42,5°C); 33% полиэтиленгликоля 1500, 47% полиэтиленгликоля 6000 и 20% дистиллированной воды (39-41°C); 30% полиэтиленгликоля 1500, 40% полиэтиленгликоля 4000 и 30% полиэтиленгликоля 400 (33-38°C); смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот, имеющих от 11 до 17 атомов углерода (33-35°C); и смеси указанных выше соединений.

Считается, что термореактивные композиции, включая термореактивные носители, могут использоваться для хранения соединения (I) в твердой композиции при температуре от примерно 20 до примерно 33°C, поддерживая несмешиваемую границу на поверхности раздела набухаемой композиции и подавая средство в набухаемой композиции при температуре более чем примерно 33°C, предпочтительно от примерно 33 до примерно 40°C.

Когда используются содержащие соединение (I) термореактивные составы, описанные выше, то целостность полупроницаемой мембраны, которая также присутствует в таких составах в виде осмотического насоса, предпочтительно не повреждается (например, не подвергается расплавлению или эрозии) присутствием термореактивных составов.

Соединение (I) в лекарственной форме в виде осмотического насоса может состояться в состав любыми подходящими технологиями, известными в данной области; например влажным гранулированием или гранулированием в псевдооживленном слое, как более подробно описано ниже.

Во-первых, соединение (I) и ингредиенты, содержащие слой соединения (I), смешивают, используя органический растворитель, такой как изопропиловый спирт-этилендихлорид 80:20 об./об. (объем:объем), в качестве грануляционной жидкости. С этой целью могут использоваться другие гранулирующие жидкости, такие как 100% денатурированный спирт. Ингредиенты, образующие слой соединения (I), отдельно пропускают через ситовый фильтр, такой как сито с ячейками 40 меш, и затем тщательно смешивают в мешалке. Затем другие ингредиенты, содержащие слой соединения (I), растворяют в порции грануляционной жидкости. Затем последнюю из указанных влажную смесь медленно добавляют к смеси соединения (I) при непрерывном перемешивании в мешалке. Гранулирующую жидкость добавляют до получения влажной смеси, влажную массу которой затем принудительно пропускают через ситовый фильтр, такой как сито с ячейками 20 меш, и затем на печные полки. Затем смесь сушат в течение от примерно 18 до примерно 24 ч при температуре от примерно 30 до примерно 50°C. Затем сухие гранулы отделяют по размеру ситовым фильтром, таким как сито с ячейками 20 меш. Затем смазывающее вещество пропускают через ситовый фильтр, такой как сито с ячейками 80 меш, и добавляют к сухой смеси гранул. Смесь помещают в вибрационную мельницу и смешивают в вибрационной мельнице в течение

от примерно 1 до примерно 15 мин. Проталкивающий слой может также быть получен такими же технологиями влажного гранулирования. Композиции прессуют в их отдельные слои в слоевом прессе KIL-IAN.

Другой способ изготовления, который может использоваться для получения слоя соединения (I) и осмотически расширяемого приводного слоя, включает смешивание порошкообразных ингредиентов для каждого слоя независимо в грануляторе в псевдооживленном слое. После того как порошкообразные ингредиенты смешиваются в сухом виде в грануляторе, гранулирующую жидкость (например, поли(винилпирролидон) в воде, денатурированный спирт, 95:5 этиловый спирт/вода или смеси этанола и воды) распыляют на порошки. Необязательно, ингредиенты могут быть растворены или суспендированы в гранулирующей жидкости. Обычно порошки с нанесенным покрытием затем сушат в грануляторе. Этот способ гранулирует присутствующие в нем ингредиенты при добавлении гранулирующей жидкости. После сушки гранул в гранулятор добавляют смазывающее вещество, такое как стеариновая кислота или стеарат магния. Затем гранулы для каждого отдельного слоя могут прессоваться методом, описанным выше для способа влажного гранулирования.

Состав соединения (I) с осмотическим проталкиванием и осмотическим проталкивающим слоем лекарственной формы с осмотическим проталкиванием может также быть получен смешиванием соединения (I) с образующими композицию ингредиентами и прессованием композиции в твердую пластину. В дополнительном альтернативном способе получения соединения (I) и любые другие образующие композицию ингредиенты и растворитель обычно примешиваются к твердому веществу или полутвердому веществу такими способами, как помол в шаровой мельнице, каландрование, перемешивание или дробление на валковой дробилке и затем прессование в предварительно выбранную образующую слой форму. Затем слой композиции, содержащей осмополимер и необязательный осмагент, обычно помещается в контакт со слоем, содержащим соединение (I). Наслаивание первого слоя, содержащего соединение (I), и второго слоя, содержащего композицию осмополимера и необязательного осмагента, может осуществляться использованием обычной технологии слоевого прессования.

Полупроницаемая стенка может наноситься формовкой, распылением или погружением профилей, полученных прессованием бислойа, в образующие стенку материалы. Процедура нанесения покрытия воздушно-суспензионным методом, которая включает суспендирование и галтование двух слоев в воздушном потоке до тех пор, пока образующая стенку композиция не окружит слои, может также использоваться для образования полупроницаемой стенки осмотических составов.

Раздаточное устройство лекарственной формы в виде осмотического насоса может быть представлено, например, в форме твердой или мягкой капсулы. Капсула может также быть осмотической.

Твердая капсула может быть составлена из двух частей, колпачка и корпуса, которые обычно соединяются друг с другом после того как корпус (который в целом больше, чем колпачок) заполняется соединением (I). Твердая капсула может скрепляться скользящим вставлением или телескопированием колпачковой секции по корпусной секции, таким образом полностью окружая и инкапсулируя соединение (I).

Мягкая капсула лекарственной формы в виде осмотического насоса может представлять собой моноблочную мягкую капсулу. Обычно мягкая капсула включает герметично укупоренную конструкцию, инкапсулирующую соединение (I). Капсула может быть изготовлена различными способами, такими как плакирование, ротационная штамповка, возвратно-поступательная штамповка и непрерывный способ.

Материалы, которые могут использоваться для образования капсулы лекарственной формы в виде осмотического насоса, могут представлять собой материалы, имеющиеся в продаже, включая желатин (обычно имеющий вязкость от примерно 5 до примерно 30 миллипуаз и прочность студня по Блуму до примерно 150 г; или желатин, имеющий величину Блума от примерно 150 до примерно 250), композицию, содержащую желатин, глицерин, воду и оксид титана; композицию, содержащую желатин, эритрозин, оксид железа и диоксид титана; композицию, содержащую желатин, глицерин, сорбит, сорбат калия и диоксид титана; композицию, содержащую желатин, акацию, глицерин и воду; и их комбинации. Могут также использоваться имеющиеся в продаже желатиновые капсулы (например, CAPSUGEL).

Композиция, образующая полупроницаемую стенку, может наноситься на содержащий соединение (I) компонент и/или на внешнюю поверхность капсулы послойно формовкой, воздушным напылением, погружением или кистевой намазкой. Альтернативные технологии, которые могут использоваться для нанесения полупроницаемой стенки, включают воздушно-суспензионные процедуры и процедуры нанесения оболочки. Например, воздушно-суспензионная процедура включает суспендирование и галтование капсульной конструкции в потоке воздуха и образующей полупроницаемую стенку композиции до тех пор, пока стенка не окружит и не покроет капсулу. Процедура может повторяться с использованием другой образующей полупроницаемую стенку композиции для образования полупроницаемой ламинированной стенки.

Иллюстративные растворители, подходящие для получения полупроницаемой стенки, включают инертные неорганические и органические растворители, которые не оказывают неблагоприятное, повреждающее воздействие на материалы, используемые в составах в виде осмотического насоса, например стенку капсулы, соединение (I), термореактивную композицию, расширяемый элемент или конечный

раздатчик. Такие растворители включают водные растворители, спирты, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, алифатические углеводороды, галогенированные растворители, циклоалифатические соединения, ароматические соединения, гетероциклические растворители и их комбинации. Конкретные растворители включают ацетон, диацетоновый спирт, метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, метилизобутилкетон, метилпропилкетон, н-гексан, н-гептан, простой моноэтиловый эфир этиленгликоля, моноэтилацетат этиленгликоля, метилендихлорид, этилендихлорид, пропилендихлорид, тетрачлорид углерода, нитроэтан, нитропропан, тетрачлорэтан, простой этиловый эфир, простой изопропиловый эфир, циклогексан, циклооктан, бензол, толуол, лигроин, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, воду и их смеси, такие как ацетон и вода, ацетон и метанол, ацетон и этиловый спирт, метилендихлорид и метанол и этилендихлорид, метанол, и комбинации указанных выше растворителей.

Выпускное средство или отверстие в составах в виде осмотического насоса для высвобождения соединения (I) может быть получено во время производства или при применении. Например, выпускное средство или отверстие может быть образовано механическим или лазерным сверлением или эрозией в стенке эродируемого элемента, такого как желатиновая пробка. Выходной канал может представлять собой полимер, вставленный в полупроницаемую стенку, причем полимер представляет собой (микро)пористый полимер, который обычно имеет по меньшей мере одну (микро)пору.

Примером состава для контролируемого высвобождения соединения (I) в желудке и желудочно-кишечном тракте является тот, в котором соединение (I) диспергировано в полимерной матрице, которая является разбухаемой в воде, а не просто гидрофильной. Такие разбухаемые в воде матрицы обычно также имеют скорость эрозии, которая по существу медленнее, чем скорость их набухания, и высвобождают соединение (I) в первую очередь путем диффузии.

Скорость диффузии соединения (I) из матрицы может модифицироваться варьированием многочисленных характеристик состава. Например, скорость диффузии соединения (I) может замедляться увеличением размера частиц соединения (I), выбором полимера, используемого в матрице, и/или выбором молекулярной массы полимера. Матрица представляет собой обычно полимер с относительно высокой молекулярной массой, который набухает при приеме внутрь, предпочтительно до размера, который по меньшей мере примерно вдвое больше его объема в не набухом состоянии; и это может к тому же действовать удерживанию в желудке. После набухания матрица может превратиться в течение продолжительного периода времени (такого как от примерно 1 до примерно 48 ч; например, от примерно 2 до примерно 24 ч или от примерно 3 до примерно 12 ч) из стеклянистого или кристаллического полимера в полимер, который имеет каучукоподобную консистенцию.

Обычно проникающая жидкость вызывает высвобождение соединения (I) постепенным и продолжительным образом процессом диффузии раствора, т.е. растворения соединения (I) в проникающей жидкости и диффузии растворенного лекарственного средства назад из матрицы.

Обычно сама матрица является твердой перед введением и после введения остается нерастворенной (т.е., не подвергается эрозии) в желудочной жидкости в течение периода времени, достаточного для обеспечения возможности высвобождения большей части соединения (I) контролируемым образом (определяемым описанным выше профилями высвобождения) диффузией раствора. Поэтому считается, что ограничивающим скорость фактором при высвобождении соединения (I) скорее является контролируемое диффузии соединения (I) из матрицы, а не эрозии, растворения или химического разрушения матрицы.

Набухаемый в воде полимер, который образует матрицу, представляет собой полимер, который является нетоксичным, набухает неограниченным по размерам образом после абсорбции воды (и/или других жидкостей) и обеспечивает пролонгированное высвобождение включенного соединения (I). Примеры подходящих полимеров включают, например, полимеры целлюлозы и их производные (такие как гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и микрокристаллические целлюлозы); полисахариды и их производные; полиалкиленоксиды, полиэтиленгликоли, хитозан, поли(виниловый спирт), полисахаридные смолы, сополимеры малеинового ангидрида, поли(винилпирролидон), полимеры крахмалов и на основе крахмалов, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(этиленмин), гидрогели полиуретана, поперечно сшитые полиакриловые кислоты и их производные; сополимеры указанных выше полимеров, включая блок-сополимеры и графт-полимеры (например, PLURONIC и TECTONIC, которые представляют собой блок-сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида), и их смеси.

Пока нет иных указаний, используемые в настоящем описании термины "целлюлозы" и "целлюлозные" обозначают линейный полимер ангидроглюкозы. Подходящие целлюлозные полимеры включают, например, алкилзамещенные целлюлозные полимеры, которые в конечном счете растворяются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) прогнозируемо отсроченным образом. Определенными примерами являются метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза. Вязкость подходящих алкилзамещенных целлюлозных полимеров составляет обычно от примерно 100 до примерно 110000 сантипуаз в виде 2% водного раствора при 20°C или от примерно 1000 до примерно 4000 сантипуаз в виде 1% водного рас-

творя при 20°C. Иллюстративными алкилзамещенными целлюлозами являются гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Определенным примером гидроксиэтилцеллюлозы является НА-ТРАСОЛ 250НХ NF (по Национальной Фармакопее).

Подходящими полиалкиленоксидами являются те, которые имеют описанные выше свойства для алкилзамещенных полимеров целлюлозы. Примером полиалкиленоксида является поли(этиленоксид) (РЕО), термин, используемый в настоящем описании для обозначения линейного полимера незамещенного этиленоксида. Подходящие полимеры РЕО обычно имеют молекулярные массы более чем примерно 4000000, предпочтительно от примерно 4500000 до примерно 10000000, предпочтительнее от примерно 5000000 до примерно 8000000. Предпочтительными полиэтиленоксидами являются те, которые имеют средневзвешенную молекулярную массу в диапазоне от примерно 1×10^5 до примерно 1×10^7 , предпочтительно от примерно 9×10^5 до примерно 8×10^6 . Подходящие РЕО обычно имеют вязкость от примерно 50 до примерно 2000000 сантипуаз в виде 2% водного раствора при 20°C. Двумя определенными примерами РЕО являются POLYOX NF, осадитель сорта WSR (растворимых в воде смол), молекулярная масса 5000000; и сорта WSR 303, молекулярная масса 7000000.

Примерами подходящих полисахаридных смол являются натуральные и модифицированные (полусинтетические) полисахаридные смолы, такие как декстран, ксантановая смола, геллановая камедь, велановая смола и рамсановая смола.

Подходящие поперечно сшитые полиакриловые кислоты включают те, свойства которых такие же или аналогичные свойствам, описанным выше для алкилзамещенных полимеров целлюлозы и полиалкиленоксида. Обычно такие поперечно сшитые полиакриловые кислоты имеют вязкость от примерно 4000 до примерно 40000 сантипуаз в виде 1% водного раствора при 25°C. Тринадцать определенными примерами являются КАРБОПОЛ NF сортов 971Р, 974Р и 934Р. Дополнительные примеры включают полимеры, известные как полимеры WATER LOCK, которые представляют собой сополимеры крахмала/акрилатов/акриламида.

Как указано выше, гидрофильность и способность набухать в воде обсужденных выше полимеров вызывает разбухание с увеличением размеров содержащих соединение (I) матриц в полости желудка вследствие поступления воды и/или других жидкостей. Это набухание содействует удерживанию матриц в желудке во время фазы приема пищи. Гидрофильность и способность набухать в воде также вызывают развитие свойства скольжения матриц, которое обеспечивает устойчивость к перистальтике и дополнительно содействует их удерживанию в желудке.

Скорость высвобождения соединения (I) из матрицы в первую очередь зависит от скорости поглощения воды и скорости, с которой соединение (I) растворяется и диффундирует из набухшего полимера, которая, в свою очередь, связана с растворимостью и скоростью растворения соединения (I), размера частиц соединения (I) и концентрации соединения (I) в матрице. Кроме того, поскольку эти образующие матрицу полимеры обычно растворяются очень медленно в желудочной жидкости, то матрица сохраняет свою физическую целостность в течение по меньшей мере существенного периода времени, обычно в течение по меньшей мере 70 или 80% периода между введениями и во многих случаях по меньшей мере 90% и даже более 100% периода между введениями. В целом, частицы затем медленно растворяются или разрушаются. Полное растворение или разрушение может не происходить до 24 ч или более после введения; хотя во многих случаях полное растворение или разрушение происходит в пределах от 10 до 24 ч после введения.

Набухаемая матрица лекарственных форм может включать добавки, которые придают небольшую степень гидрофобного характера, для дополнительного замедления скорости высвобождения соединения (I) в желудочную жидкость. Примеры таких ингибиторов скорости высвобождения являются глицерилмоностеарат, жирные кислоты и соли жирных кислот (например, миристал натрия). Обычно массовое отношение добавки к соединению (I) находится в диапазоне от примерно 1:10 до примерно 10:1; например, от примерно 1:5 до примерно 5:1.

Количество полимера относительно соединения (I) может варьироваться в зависимости от точной природы желательного профиля высвобождения, его молекулярной массы и эксципиентов, которые могут присутствовать в составе. Однако количество полимера достаточно для того, чтобы полимерная матрица оставалась по существу интактной до тех пор, пока не высвободится все соединение (I). Термин "по существу интактной" используется в настоящем описании для обозначения полимерной матрицы, в которой полимерная часть по существу сохраняет свой размер и форму без порчи вследствие солубилизации в желудочной жидкости или вследствие разрушения на фрагменты или мелкие частицы.

Набухаемые в воде полимеры могут использоваться отдельно или в комбинации. Определенные комбинации часто обеспечивают более контролируемое высвобождение соединения (I), чем их компоненты при отдельном использовании. Такие комбинации включают полимеры на основе целлюлозы (например, гидроксиэтилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза) или поли(этиленоксид) в комбинации со смолами (например, ксантановой смолой).

Преимущества лекарственной формы с набухаемой матрицей обычно достигаются в широком диапазоне загрузок соединением (I); например массовых отношениях соединения (I) к полимеру от пример-

но 0,001:1 до примерно 10:1. Обычные загрузки (выраженные в пересчете на мас.% соединения (I) относительно комбинации соединения (I) и полимера) составляют от примерно 0,001 до примерно 50%, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 40%, например, от примерно 0,1 до примерно 30%; например, от примерно 1 до примерно 20%.

Составы с набухаемой матрицей также находят значительное использование при введении индивиду, который находится в состоянии переваривания пищи (также именуемом состоянием после приема пищи или режимом "сытости"). Состояние после приема пищи отличается от режима между перевариваниями пищи (или "натошак") определенными типами гастродуоденальной двигательной активности, которые определяют время удерживания в желудке или время прохождения через желудок содержимого желудка.

Таким образом, введение состава во время приема пищи приводит к локализации высвобождения соединения (I) в желудке и тонком кишечнике и снижает и/или предотвращает существенное разрушение, инактивацию или потерю биодоступности в толстом кишечнике.

Малолетние и пожилые пациенты часто требуют применения лекарственных форм, которые легко проглатываются, например, для снижения риска поперхивания после введения и/или для улучшения соблюдения пациентом назначенной схемы введения. Композиции по изобретению могут быть представлены в форме легко вводимых лекарственных форм, делая их более подходящими для соблюдения пациентом назначенной схемы введения. Такие легко вводимые составы включают, например, лекарственные формы в виде заполненных гранулами капсул, лекарственные формы с маскировкой вкуса, быстрорастворимые лекарственные формы и жевательные лекарственные формы.

Следует понимать, что любая из легко вводимых лекарственных форм, описанных ниже, может содержать любой из описанных выше составов для получения композиции, которая имеет желательный профиль высвобождения соединения (I) в соответствии с обсуждаемым изобретением.

Примером жевательной лекарственной формы является жевательная таблетка, содержащая соединение (I). Такая жевательная таблетка содержит жевательную основу и, необязательно, подсластитель. Жевательная основа обычно содержит эксципиент, такой как маннит, сорбит, лактоза или их комбинация. Необязательный подсластитель, используемый в жевательной лекарственной форме, может представлять собой, например, сахарозу, жидкую глюкозу, сорбит, декстрозу, изомальт, жидкий мальтитол, аспартам, лактозу или их комбинацию. В определенных случаях жевательная основа и подсластитель могут представлять собой один и тот же компонент. Жевательная основа и необязательный подсластитель обычно составляют от примерно 50 до примерно 90 мас.% от общей массы жевательной лекарственной формы.

Жевательная лекарственная форма может дополнительно содержать консерванты, агенты, которые ингибируют и/или предотвращают адгезию к ротовой полости и кристаллизацию сахаров, ароматизаторов, подкислителей, красящих агентов и комбинаций одного или нескольких из указанных выше агентов. Глицерин, лецитин, гидрогенизированное пальмовое масло или глицерилмоностеарат могут использоваться в качестве защитного агента от кристаллизации сахаров обычно в количестве от примерно 0,01 до примерно 2 мас.% от общей массы ингредиентов. Такие защитные агенты помогают предотвратить адгезию к ротовой полости и улучшить мягкость или возможность жевания лекарственной формы. Дополнительно или альтернативно, изомальт или жидкий мальтитол могут использоваться для улучшения жевательных свойств жевательной лекарственной формы.

Способ получения жевательной лекарственной формы, содержащей описанное выше соединение (I), аналогичен способу, используемому для получения мягких кондитерских изделий. Такой способ обычно включает составление смеси кипяченого сахара-кукурузного сиропа, к которой добавляют смесь замороженного фруктового сока. Смесь кипяченого сахара-кукурузного сиропа может быть получена из сахара и кукурузного сиропа, смешанных частями в массовом отношении от 90:10 до 10:90. Эта смесь может нагреваться до температур выше 120°C для удаления воды и образования расплавленной массы. Смесь замороженного фруктового сока может быть получена из желатина, яичного альбумина, молочных белков, таких как казеин, растительных белков, таких как соевый белок, и т.п., которые добавляют к раствору желатина и быстро смешивают при окружающей температуре для образования аэрированной, подобной губке массы. Затем смесь замороженного фруктового сока добавляют к расплавленной леденцовой основе и смешивают до получения однородной смеси обычно при температурах от 60 до примерно 120°C. Затем к смеси можно добавить матрицу, таблетку или другой состав, содержащий соединение (I), при температуре от примерно 60 до примерно 90°C, после чего можно добавить дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, красящие агенты и консерванты. Затем состав обычно охлаждают и формуют в элементы желательных размеров.

Быстрорастворимые лекарственные формы могут содержать микрочастицы и один или несколько выделяющих газ агентов, обеспечивающих возможность лекарственным формам быстро разрушаться в ротовой полости, в то же время обеспечивая адекватную маскировку вкуса. Альтернативно, быстрорастворимые лекарственные формы могут содержать активное средство и матрицу, которая включает не включаемый в состав прямым прессованием наполнитель и смазывающее вещество. В патенте США № 5178878 и патенте США № 6221392 описаны основные положения, относящиеся к быстрораствори-

мым лекарственным формам.

Типичные быстрорастворимые лекарственные формы для применения в настоящем изобретении включают смесь, включающую активизируемый водой и/или слюной выделяющий газ агент, разрыхлитель и микрочастицы. Микрочастицы обычно включают соединение (I) вместе с защитным материалом, по существу окружающим соединение (I). Термин "по существу окружающий" означает, что защитный материал по существу ограждает соединение (I) от контакта с внешней средой микрочастицы. Таким образом, каждая микрочастица может включать дискретную массу соединения (I), покрытую покрытием из защитного материала, и в этом случае микрочастица может именоваться "микрокапсулой" или "микротаблеткой". Альтернативно или дополнительно, каждая микрочастица может иметь соединение (I), диспергированное или растворенное в матрице защитного материала, необязательно покрытого композицией покрытия, как описано в настоящем документе.

Смесь, включающая микрочастицы и выделяющий газ агент, обычно представлена в виде таблетки, имеющей размер и форму, адаптированные для непосредственного введения в ротовую полость пациента. Таблетка может по существу полностью разрушаться при воздействии воды и/или слюны. Выделяющий газ разрыхлитель присутствует в количестве, эффективном для содействия разрушению таблетки и для обеспечения отчетливого ощущения выделения газа, когда таблетка помещается в ротовую полость пациента.

Ощущение выделения газа обычно не только приятно для пациента, но также имеет тенденцию стимуляции выработки слюны, посредством этого обеспечивая дополнительную воду для содействия дополнительному действию выделения газа. Таким образом, после помещения таблетки в ротовую полость пациента она в целом быстро и по существу полностью разрушится без какого-либо произвольного действия, предпринимаемого пациентом. Таким образом, даже если пациент не разжевывает таблетку, должно быстро происходить ее разрушение. После разрушения таблетки микрочастицы высвобождаются, и их можно проглотить в виде кашицеобразной массы или суспензии микрочастиц. Таким образом, микрочастицы переносятся в желудок пациента для растворения в пищеварительном тракте и системном распределении соединения (I).

Термины "выделяющий газ агент" и "разрыхлитель" включают соединения, которые выделяют газ. Такие агенты могут выделять газ посредством химических реакций, которые происходят при воздействии на них воды и/или слюны в ротовой полости. Реакция, генерирующая образование пузырьков или газа, чаще всего является результатом взаимодействия растворимого источника кислоты и источника карбоната (щелочного металла). Взаимодействие этих двух общих классов соединений продуцирует газообразный диоксид углерода после контакта с водой в слюне.

Такие активизируемые слюной/водой материалы должны содержаться в целом в безводном состоянии при небольшом количестве или отсутствующей абсорбированной влаге или в устойчивой, гидрированной форме, поскольку воздействие воды вызывает преждевременное разрушение таблетки. Например, лекарственная форма может перед введением храниться по существу в герметичной упаковке.

Источник кислоты может представлять собой любой источник кислоты, который безопасен для употребления человеком, и может в целом включать пищевые кислоты, ангидриды кислот и соли кислот. Пищевые кислоты включают лимонную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, фумаровую кислоту, адипиновую кислоту, янтарную кислоту и т.д. Поскольку эти кислоты непосредственно принимаются внутрь, их общая растворимость в воде менее важна, чем если бы составы были предназначены для растворения в стакане с водой. Могут также использоваться ангидриды и соли описанных выше кислот. Соли кислот могут включать дигидрофосфат натрия, динатрий дигидропирофосфат, цитраты кислот и кислый сульфит натрия.

Источник карбоната включает сухие твердые карбонаты и бикарбонаты, такие как бикарбонат натрия, карбонат натрия, бикарбонат калия и карбонат калия, карбонат магния и сесквикарбонат натрия, глицинкарбонат натрия, карбонат L-лизина, аргининкарбонат, аморфный карбонат кальция и их комбинации.

Хотя выделяющий газ разрыхлитель представляет собой обычно агент, который после реакции образует диоксид углерода, это не имеет существенного значения. Могут также использоваться выделяющие газ разрыхлители, которые выделяют кислород или другие газы.

Когда выделяющий газ агент включает два взаимно реактивных компонента, такие как источник кислоты и источник карбоната, предпочтительно, чтобы оба компонента взаимодействовали по существу полностью. Поэтому предпочтительно эквимольное соотношение источников кислоты и карбоната. Например, если используемая кислота является двухосновной, то для осуществления полной нейтрализации следует использовать или вдвое большее молярное количество моно-реакционноспособного карбонатного основания, или равное молярное количество ди-реакционноспособного основания. Однако количество источника, или кислоты, или карбоната может превышать количество другого компонента. Это может быть полезно для усиления вкуса и/или эффективности таблетки, содержащей избыток любого компонента. В таких случаях приемлемо, чтобы дополнительное количество любого компонента оставалось не вступившим в реакцию.

Быстрорастворимые лекарственные формы (например, таблетки) обычно содержат некоторое количество выделяющего газ разрыхлителя, эффективное для содействия быстрому и полному разрушению таблетки при пероральном введении. Под "быстрым" подразумевается, что таблетки должны разрушаться в ротовой полости пациента менее чем за 10 мин, например, от примерно 15 с до примерно 7 мин; например, от примерно 30 с до примерно 5 мин. Время разрушения в ротовой полости можно измерить наблюдением времени разрушения таблетки в воде примерно при 37°C. Таблетку погружают в воду без принудительного перемешивания. Время разрушения представляет собой время от момента погружения по существу до полной дисперсии таблетки, по данным определения визуальным наблюдением. Используемый в настоящем описании термин "полное разрушение" таблетки не требует растворения или разрушения микрокапсул или других дискретных включений.

Для достижения такого разрушения количество выделяющего газ агента или разрыхлителя в быстрорастворимых лекарственных формах составляет от примерно 5 до примерно 50 мас.% конечной композиции, предпочтительно от примерно 15 до примерно 40 мас.%, предпочтительнее от примерно 20 до примерно 30 мас.%.

Описанные выше таблетки могут быть изготовлены хорошо известными процедурами таблетирования.

Как указано выше, каждая микрочастица обычно включает соединение (I) в сочетании с защитным материалом. Микрочастица может быть представлена в виде микрокапсулы, микротаблетки или микрочастицы матричного типа. Микрокапсулы могут включать дискретную массу соединения (I), окруженную дискретным, отдельно наблюдаемым покрытием из защитного материала. Напротив, в частице матричного типа соединение (I) растворено, суспендировано или иным образом диспергировано по всему защитному материалу. Определенные микрочастицы могут включать атрибуты и микрокапсул, и частиц матричного типа. Например, микрочастица может включать сердцевину, включающую дисперсию соединения (I) в первом защитном материале, и покрытие второго защитного материала, который может быть таким же или отличным от первого защитного материала, окружающего сердцевину. Альтернативно, микрочастица может включать сердцевину, состоящую по существу из соединения (I), и покрытия, включающего защитный материал, причем само покрытие имеет некоторое количество соединения (I), диспергированного в нем. Микрочастицы обычно имеют средний диаметр от примерно 75 до примерно 600 мкм, предпочтительно от примерно 150 до примерно 500 мкм; например, от примерно 200 до примерно 450 мкм. Микрочастицы могут иметь размер, обеспечивающий их прохождение через сита с ячейками от примерно 200 до примерно 30 меш (стандарт размера США); например, от примерно 100 до примерно 35 меш.

Защитные материалы, подходящие для использования в быстрорастворимых лекарственных формах, описанных выше, обычно включают полимеры, которые обычно используются при образовании микрочастиц, таких как микрочастицы, микротаблетки и микрокапсулы матричного типа. Среди них имеются целлюлозные материалы, такие как естественно встречающиеся целлюлозы, синтетические производные целлюлозы, акриловые полимеры и виниловые полимеры. Могут также использоваться другие простые полимеры, такие как белковые материалы (например, желатин, полипептиды), и натуральные и синтетические шеллаки и воски. Защитные полимеры могут также включать этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и материал из акриловой смолы.

Когда покрытие используется в указанных выше быстрорастворимых лекарственных формах, то оно обычно составляет по меньшей мере примерно 5 мас.%, на основании общей массы полученных частиц, предпочтительно по меньшей мере примерно 10 мас.%. Верхний предел используемого материала защитного покрытия в целом менее критичен. В определенных вариантах осуществления возможно использование покрытия, которое составляет более 100 мас.% сердцевины, обеспечивая относительно толстое покрытие. Однако количество материала покрытия не должно быть настолько большим, чтобы оно ингибировало высвобождение терапевтически эффективного количества соединения (I) перед дефекацией лекарственной формы.

Примером быстрорастворимой лекарственной формы является твердая, прессованная, быстрорастворимая лекарственная форма, приспособленная для прямого перорального введения. Такая лекарственная форма обычно включает соединение (I), часто в форме защищенной частицы, и матрицу. Матрица обычно включает наполнитель и смазывающее вещество; однако она может включать другие дополнительные ингредиенты. Хотя лекарственная форма приспособлена для быстрого растворения в ротовой полости пациента, она имеет истираемость примерно 2% или менее при тестировании в соответствии с Фармакопией США. В целом лекарственная форма имеет также твердость по меньшей мере примерно 1,5 или 2,0 кП. Лекарственная форма не только быстро растворяется, но она это делает так, что обеспечивает пациенту положительное органолептическое ощущение. В частности, лекарственная форма растворяется при минимальном неприятном ощущении "крупного песка" в ротовой полости, которое тактильно очень, не соответствует органолептическому ощущению, вызываемому лекарственной формой.

Наполнитель обычно содержит наполнитель для непрямого прессования. Иллюстративные наполнители включают, например, сахара для непрямого прессования и сахарные спирты. Такие сахара и сахарные спирты включают декстрозу, маннит, сорбит, лактозу и сахарозу. Декстроза, например, может

существовать в виде или сахара для непрямого прессования, т.е. сахара, который был модифицирован для увеличения его способности к прессованию, или сахара для непрямого прессования. Процентная доля наполнителя обычно составляет величину в диапазоне от примерно 25 до примерно 98 мас.% микро-частиц, предпочтительно от примерно 50 до примерно 95%; например, от примерно 60 до примерно 90%.

В обсужденных выше быстрорастворимых лекарственных формах обычно используется относительно высокая пропорция смазывающего вещества. Смазывающие вещества, в частности гидрофобные смазывающие вещества, такие как стеарат магния, могут использоваться в количестве от примерно 0,25 до примерно 5 мас.% состава, предпочтительно от примерно 1 до примерно 3 мас.%, например, от примерно 1,5 до примерно 2 мас.%. Несмотря на использование этого относительно высокого массового процента смазывающего вещества, составы обычно проявляют высокую способность прессования, твердость и быстрое растворение внутри ротовой полости.

Гидрофобные смазывающие вещества включают, например, стеараты щелочноземельных металлов, стеариновую кислоту, минеральные и растительные масла, глицерилбегенат, стеарилфумарат натрия и их комбинации. Могут также использоваться гидрофильные смазывающие вещества.

Твердые, прессованные, быстрорастворимые лекарственные формы обычно имеют твердость по меньшей мере примерно 1,5 кП и предназначены для спонтанного и быстрого растворения в ротовой полости пациента менее чем примерно за 90 с для освобождения посредством этого частиц. Предпочтительно лекарственная форма растворяется менее чем примерно за 60 с и еще предпочтительнее в течение периода от примерно 30 до примерно 45 с. Этот показатель твердости основан на использовании небольших таблеток диаметром менее чем примерно 0,25 дюймов (~0,6 мм). Для более крупных таблеток предпочтительна толщина по меньшей мере примерно 2,0 кП. Для формирования этих таблеток предпочтительны технологии прямого прессования.

Лекарственные формы в виде капсул, заполненных покрытыми частицами или гранулами, представляют собой другую форму легко вводимых составов в композиции по изобретению. Лекарственные формы в виде капсул, заполненных покрытыми частицами или гранулами, обычно содержат соединение (I) в форме пеллет, гранул, микро таблеток или микрокапсул, необязательно имеющих функциональные или не функциональные покрытия. При применении пациент или осуществляющее за ним уход лицо могут высыпать дозу в виде частиц/гранул в питье или на мягкую пищу. Лекарственная форма в виде капсул, заполненных покрытыми частицами или гранулами, может содержать частицы, имеющие средний диаметр от примерно 10 до примерно 100 мкм в их основном размере; например, от примерно 50 до 70 мкм.

Пример лекарственной формы в виде капсул, заполненных покрытыми частицами или гранулами, представляет собой легко открываемую капсулу, включающую множество содержащих соединение (I) микропеллет. Каждая из микропеллет обычно содержит зерно, покрытое первой смесью покрытия из соединения (I) и поливинилпирролидона; и вторую смесь покрытия, составляющую от примерно 90 до примерно 70 мас.% смеси не гидрофильного полимера (например, этилцеллюлозы) и от примерно 10 до примерно 30 мас.% смеси гидрофильного полимера (например, гидроксипропилметилцеллюлозы). Например, вторая смесь покрытия может содержать примерно 3 части этилцеллюлозы и примерно 1 часть гидроксипропилцеллюлозы. Масса второй смеси покрытия составляет примерно 5-10 мас.% микропеллет перед нанесением второго покрытия. Необязательно, второе покрытие содержит соединение (I).

Поливинилпирролидон, используемый в первом покрытии, обычно имеет молекулярную массу от примерно 30000 до примерно 50000, например, примерно 40000. Зерно лекарственной формы в виде капсул, заполненных покрытыми частицами или гранулами, может представлять собой сахарное зерно и имеет размер, обеспечивающий прохождение через сито с ячейками 60/80 меш.

Лекарственные формы с замаскированным вкусом представляют собой другую форму легко вводимых составов, которые могут применяться в композициях по изобретению. Лекарственная форма с замаскированным вкусом может быть жидкой или твердой.

Твердая лекарственная форма с замаскированным вкусом обычно содержит зерновой элемент, включающий соединение (I) и материал покрытия, окружающий зерновой элемент. Зерновой элемент, содержащий соединение (I), обычно представлен в форме (микро)частицы, (микро)таблетки, (микро)капсулы, аморфного твердого вещества, пеллета, гранулы, порошка или матрицы. Зерновой элемент может включать носители или эксципиенты, наполнители, ароматизирующие агенты, стабилизирующие агенты и/или красители, в дополнение к соединению (I).

Лекарственная форма с замаскированным вкусом обычно включает от примерно 50 до примерно 99 мас.%, предпочтительно от примерно 65 до примерно 95 мас.%, например, от примерно 80 до примерно 90 мас.% содержащего соединение (I) элемента на основании общей массы лекарственной формы. Лекарственная форма с замаскированным вкусом обычно включает от примерно 1 до примерно 50 мас.%, предпочтительно от примерно 5 до примерно 35 мас.%; например, от примерно 10 до примерно 20 мас.% материала покрытия, окружающего зерновой элемент, на основании общей массы лекарственной формы.

Зерновой элемент обычно включает от примерно 20 до примерно 90 мас.% дополнительного компонента, выбранного из восков, нерастворимых в воде полимеров, энтеросолюбильных полимеров и частично растворимых в воде полимеров, других подходящих фармацевтических эксципиентов и их комбинаций.

Зерновой элемент необязательно включает носители или эксципиенты, наполнители, ароматизирующие агенты, стабилизирующие агенты, красители и их комбинации. Подходящие наполнители включают, например, нерастворимые материалы, такие как диоксид кремния, диоксид титана, тальк, оксид алюминия, крахмал, каолин, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу и микрокристаллическую целлюлозу, и комбинации, содержащие один или несколько из указанных выше наполнителей. Растворимые наполнители включают, например, маннит, сахарозу, лактозу, декстрозу, хлорид натрия, сорбит и комбинации, включающие один или несколько из указанных выше наполнителей. Наполнитель может присутствовать в количествах до примерно 75 мас.% на основании общей массы лекарственной формы.

Зерновой элемент может быть представлен в форме порошка, например, имеющего размер частиц в диапазоне от примерно 35 до примерно 125 мкм. Такой маленький размер частиц способствует по существу отсутствующему "песочному" ощущению в ротовой полости. Мелкий размер частиц также минимизирует разрушение частиц в ротовой полости, например, зубами. Когда лекарственная форма с замаскированным вкусом представлена в форме порошка, то ее можно вводить непосредственно в ротовую полость или смешивать с носителем, таким как вода или полужидкие композиции, такие как сиропы, йогурт и т.п. Однако соединение (I) с замаскированным вкусом может быть представлено в любой стандартной лекарственной форме.

Материал покрытия состава с замаскированным вкусом может принимать форму, которая обеспечивает по существу непрерывное покрытие, которое обеспечивает маскировку вкуса. Покрытие может также обеспечивать контролируемое высвобождение соединения (I). Полимер, используемый в лекарственной форме с замаскированным вкусом, может представлять собой нерастворимый в воде полимер, такой как, например, этилцеллюлоза. Материал покрытия лекарственной формы с замаскированным вкусом может дополнительно включать пластификатор.

Способ получения фармацевтических составов с замаскированным вкусом, таких как порошковые составы, обычно включает смешивание сердцевинного элемента и материала покрытия в разбавителе и распылительную сушку смеси для образования состава с замаскированным вкусом. Распылительная сушка фармацевтически активного ингредиента и полимера в растворителе обычно включает распыление потока воздуха в тонко измельченную суспензию, необязательно в сушильной камере, вызывая испарение растворителя и оставляя соединение (I), покрытое полимерным материалом покрытия.

Для растворителя, такого как метилхлорид, концентрация в сушильной камере обычно поддерживается на уровне от примерно 40000 до примерно 100000 частей/млн органического растворителя. Процесс распылительной сушки для таких растворителей может проходить при температуре от примерно 5 до примерно 35°C. Распылительную сушку лекарственных форм можно предпринимать с использованием или роторных, пневматических или напорных распылителей и их вариантов. Сушащий газ может нагреваться или охлаждаться для регулирования скорости сушки. Может использоваться температура ниже точки кипения растворителя. Температура на впуске может составлять от примерно 40 до примерно 120°C, и температура на выпуске может составлять примерно от 5 до 35°C.

Состав с покрытием может быть оптимизирован для удовлетворения потребностей материала или применения. Регулирование параметров способа, таких как температура, концентрация растворителя, емкость распылительной сушки, давление распыляющего воздуха, размер капелек, вязкость и общее давление воздуха в устройстве и системе растворителя обеспечивают возможность образования диапазона покрытий от плотных, непрерывных, непористых покрытий до более пористых микрокапсул/полимерных матриц.

Стадия после обработки может использоваться для удаления любого остаточного растворителя. Стадия после обработки может включать стадию после сушки, включающую сушку конечного продукта на лотке и/или при температуре слоя, достаточной для удаления избыточного растворителя, но не разрушающей соединение (I). Температура сушки находится предпочтительно в диапазоне от примерно 35 до примерно 40°C. После завершения сушки продукт можно собрать подходящим способом, таким как сбор чулковыми фильтрами или циклонный сбор.

Иллюстративная жевательная лекарственная форма с замаскированным вкусом содержит микрокапсулу диаметром от примерно 10 мкм до примерно 1,5 мм, имеющую сердцевину, содержащую соединение (I), и покрытие полимерной смесью, имеющее достаточную эластичность для устойчивости к жеванию. Покрытие полимерной смесью обычно содержит от примерно 30 до примерно 70 мас.% полимера, который образует полимерную пленку при температурах по меньшей мере примерно 30°C (например, этилцеллюлозы), и от примерно 30 до примерно 70 мас.% сополимера, который образует полимерную пленку при температурах менее чем примерно 25°C. Покрытие из полимерной смеси подбирается так, чтобы лекарственная форма проявляла профили высвобождения, обсужденные ранее в настоящем описании.

Сополимер, который образует полимерную пленку при температурах менее чем примерно 25°C, представляет собой обычно сополимер сложного эфира метакриловой кислоты (имеющий, например, средневзвешенную молекулярную массу примерно 800000) или сополимер стиролакрилата.

Сердцевина лекарственной формы соединения (I) с замаскированным вкусом, описанной выше, может содержать разбавитель и/или пластификатор. Подходящие пластификаторы включают без ограничения полиэтиленгликоль, триацетин, винилпирролидон, диэтилфталат, дибутилсебакат, сложный эфир лимонной кислоты и их комбинации.

Твердые лекарственные формы с замаскированным вкусом (например, порошок соединения (I) с полимерным покрытием) могут ресуспендироваться в жидком носителе, таком как вода, перед применением. Это имеет преимущество в том, что ресуспендируемые твердые лекарственные формы с замаскированным вкусом обычно имеют более длительные сроки хранения, чем многие жидкие лекарственные формы с замаскированным вкусом, и суспензии с восстановленным влагосодержанием имеют адекватную маскировку вкуса.

Настоящее изобретение относится к применению перорально доставляемой фармацевтической композиции, как описано в формуле изобретения, для лечения неврологического и/или психиатрического состояния.

В термин "неврологическое и/или психиатрическое состояние" авторы изобретения включают все состояния, связанные с патологией нервной системы. Конкретные примеры таких состояний более подробно описаны ниже.

Фраза "лечение неврологического и/или психиатрического состояния" предназначена для включения применения для неотложного, хронического и/или профилактического лечения неврологического, нейропсихиатрического и нейродегенеративного заболевания.

Соответственно, существуют многочисленные состояния, которые можно лечить введением или применением композиции по изобретению.

Настоящее изобретение можно использовать по поводу нарушений, выбранных из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, соматоформного нарушения, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, нарушения потребления пищи, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, ангедонии, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного рефракторной, неизлечимой или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения (аутизма), нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде СДВГ, нарушения поведения и синдрома Дауна.

Композиции по изобретению могут содержать один или несколько активных агентов, в дополнение к соединению (I).

Например, композиции по изобретению могут содержать другие атипичные антипсихотические средства (например, арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, амисульприд, клозапин, хлорпромазин или галоперидол деканоат), средства против паркинсонизма (например, L-DOPA, агонисты допамина), седативные средства (например, бензодиазепиновое седативное средство или не барбитуратное седативное средство), анксиолитические средства (например, бензодиазепины, такие как лоразепам, хлордиазепоксид, оксазепам, хлоразепат, диазепам и алпрозолам), антидепрессанты и стабилизаторы настроения (например, ламотригин, литий, вальпроат, карбамазепин и оксакарбазепин).

Средства против паркинсонизма могут применяться для лечения поздней дискинезии, связанной с применением нейролептиков. Средства против паркинсонизма, также называемые "медикаментозным лечением побочных эффектов", показаны, когда мышечные побочные эффекты атипичных антипсихотических средств против паркинсонизма создают дискомфорт для пациентов. Средства против паркинсонизма представляют собой обычно антихолинергические лекарственные средства, примеры которых включают бензтропин мезилат, тригексифенидил, проциклидин и амантадин.

Подходящие антидепрессанты включают трициклические антидепрессанты (такие как амитриптилин, имипрамин, доксепин и кломипрамин), ингибиторы моноаминоксидазы А или В (такие как фенелзин и транилципромин), тетрациклические антидепрессанты (например, мапротилин) и ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, ципрамил, S-ципрамил, пароксетин и сертралин гидрохлорид, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как венлафаксин и дулоксетин, ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как ребоксетин и виллоксазин и все другие классы антидепрессантов.

Конечно, составы соединения (I), описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения многочисленных других состояний, кроме шизофрении. Такие состояния могут потребовать лечения дополнительными активными средствами (дополнение к соединению (I)), отличными от средств, опи-

санных выше, в отношении лечения шизофрении.

Теперь изобретение будет иллюстрировано следующими не ограничивающими примерами.

Пример 1. Композиции соединения (I).

Таблетки контролируемого высвобождения по 30 мг получают прямым прессованием (DC) и влажным гранулированием (WG), как описано ниже.

Таблетки, полученные прямым прессованием.

Ингредиенты, представленные в табл. 3, смешивают вместе в планетарной мешалке в течение 5 мин. Смесь прессуют в роторной таблетировочной машине, используя круглые непокрытые (п/с) штампы диаметром 7,0 мм. Предел прочности таблетки на разрыв составляет от 2,5 до 3,5 кП.

Таблица 3

Композиция для прямого прессования

Ингредиент	%	Таблетка мг	Партия г
Соединение (I)	20	30	100
Метоцел (зарегистрированная торговая марка) K4M	35	52,5	175
Авицел (зарегистрированная торговая марка) PH 200	44	66	220
Стеарилфумарат натрия	1	1,5	5
	100	150	500

Таблетки, полученные влажным гранулированием.

Ингредиенты, представленные в табл. 4, за исключением стеарилфумарата натрия, смешивают вместе в планетарной мешалке в течение 5 мин перед влажным гранулированием очищенной водой. Влажные порошки сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре на впуске 70°C в течение 15 мин. Высушенная гранула имеет величину потери массы после сушки 2,5 мас./мас.%. Гранулы просеивают через сито с отверстиями 850 мкм и смешивают в течение 1 мин со стеарилфумаратом натрия. Смесь прессуют в таблетки по 150 мг в роторной таблетировочной машине, используя круглые непокрытые (п/с) штампы. Предел прочности таблетки на разрыв составляет от 5,0 до 6,0 кП.

Таблица 4

Композиция для влажного гранулирования

Ингредиент	%	Таблетка мг	Партия г
Соединение (I)	20	30	100
Метоцел (зарегистрированная торговая марка) K4M	35	52,5	175
Авицел (зарегистрированная торговая марка) PH 200	39	58,5	195
PVPK30	5	7,5	25
Стеарилфумарат натрия	1	1,5	5
	100	150	500

PVPK30: поливинилпирролидон K30.

Содержание любой публикации, приведенной в настоящем описании, включая патенты и патентные заявки, полностью включены в него путем ссылки в той степени, как если бы они были описаны в настоящем документе.

Заявка на данное изобретение основана на временных заявках на патенты США № 61/471911 и 61/580540, содержание которых полностью включено в настоящее описание путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащее

соединение (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль; и

по меньшей мере одно лекарственное средство (II), выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства,

где лекарственное средство содержит указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) в одном препарате;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина,

сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

2. Лекарственное средство для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, которое содержит

композицию, содержащую соединение (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-он или его соль; и

композицию, содержащую по меньшей мере одно лекарственное средство (II), выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства,

причем композиция указанного соединения (I) применяется в комбинации с композицией указанного лекарственного средства (II), которые включены состав в виде отдельных лекарственных средств;

при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

3. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, где указанное лекарственное средство (II) представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина.

4. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, где указанное лекарственное средство (II) представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина.

5. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, где указанное лекарственное средство (II) представляет собой анксиолитическое лекарственное средство.

6. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, где заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины, ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, нарушения поведения и синдрома Дауна.

7. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащая лекарственное средство по любому из пп.1-5 и по меньшей мере один фармакологически приемлемый носитель.

8. Способ получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, включающий смешивание лекарственного средства по любому из пп.1-5 с фармакологически приемлемым носителем.

9. Набор для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы, содержащий:

(I) лекарственное средство, содержащее соединение, которое представляет собой

7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль; и

(II) лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства,

при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам и его соль.

10. Способ профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы у млекопитающего, включающий

введение млекопитающему эффективного количества соединения (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль; и

введение млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного лекарственного средства (II), выбранного из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства,

где указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) включены в состав в виде части одного лекарственного средства или включены в состав в виде отдельных лекарственных средств для введения одновременно или в различные точки времени;

при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

11. Применение соединения (I), которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и по меньшей мере одного лекарственного средства (II), выбранного из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства, для получения лекарственного средства для комбинированного лечения заболевания центральной нервной системы с использованием указанного лекарственного средства (II) вместе с соединением (I), причем указанное соединение (I) и указанное лекарственное средство (II) включены в состав в виде части одного лекарственного средства или включены в состав в виде отдельных лекарственных средств для введения одновременно или в различные точки времени;

при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

12. Применение по п.11, где заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины,

ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде СДВГ, нарушения поведения и синдрома Дауна.

13. Применение лекарственного средства, содержащего соединение, которое представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутоксигруппы]-1Н-хинолин-2-он или его соль, для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, которому вводится по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина и анксиолитического лекарственного средства,

при этом указанный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из флуоксетина, флувоксамина, пароксетина, сертралина, эсциталопрама и их солей;

указанный ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, десвенлафаксина и их солей; и

указанное анксиолитическое лекарственное средство представляет собой диазепам или его соль.

14. Применение по п.13, где заболевание центральной нервной системы представляет собой заболевание центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из шизофрении, устойчивой к лечению, рефракторной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, нарушения настроения, биполярного нарушения, выбранного из группы, состоящей из биполярного нарушения I типа и биполярного нарушения II типа, мании, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и устойчивой к лечению депрессии, дистимического нарушения, циклотимического нарушения, тревожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из панической атаки, панического нарушения, агорафобии, социальной фобии, навязчиво-компульсивного нарушения, посттравматического стрессового нарушения, генерализованного тревожного нарушения и острого стрессового нарушения, соматоформного нарушения, выбранного из группы, состоящей из истерии, соматизационного нарушения, конверсионного нарушения, болевого нарушения и ипохондрии, симулятивного нарушения, диссоциативного нарушения, сексуального нарушения, выбранного из группы, состоящей из сексуальной дисфункции, нарушения сексуального желания, нарушения сексуального возбуждения и эректильной дисфункции, нарушения потребления пищи, выбранного из группы, состоящей из невротической анорексии и невротической булимии, нарушения сна, нарушения адаптации, нарушения, связанного с вызывающими зависимость веществами, выбранного из группы, состоящей из алкоголизма, алкогольной интоксикации и лекарственной зависимости, интоксикации стимуляторами и наркомании, ангедонии, выбранной из группы, состоящей из ятрогенной ангедонии, ангедонии психогенной причины, ангедонии, связанной с депрессией, и ангедонии, связанной с шизофренией, делирия, когнитивного нарушения, когнитивного нарушения, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения, вызванного болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и связанных с ними нейродегенеративными заболеваниями, когнитивного нарушения при шизофрении, когнитивного нарушения, вызванного устойчивой к лечению рефракторной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания при езде в транспорте, ожирения, мигрени, боли, задержки психического развития, аутистического нарушения, аутизма, нарушения Туретта, тикового нарушения, нарушения в виде СДВГ, нарушения поведения и синдрома Дауна.

