

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091127** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.30

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ САФИНАМИД**

(31) **102017000124545**

(72) Изобретатель:

(32) **2017.11.02**

Моретто Альберто, Де Лаззари

(33) **IT**

Алессандра, Маззара Фабияна (IT)

(86) **PCT/EP2018/079635**

(87) **WO 2019/086408 2019.05.09**

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Виноградов С.Г. (BY)

ЗАМБОН С.П.А. (IT)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим сафинамид, и, в частности, к маскирующим вкус частицам, содержащим указанный активный ингредиент или его фармацевтически приемлемые соли, к лекарственным формам для перорального применения, включающим указанные частицы, и к способам их изготовления.

A1

202091127

202091127

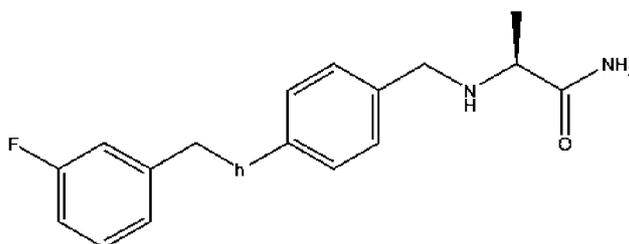
A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ САФИНАМИД

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим сафинамид, и, в частности, к частицам, маскирующим вкус, содержащим указанный активный ингредиент или его фармацевтически приемлемые соли, к лекарственным формам для перорального применения, включающим указанные частицы, и к способам их изготовления.

10 ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Сафинамид (2S)-2-[[4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]метиламино]пропанамид, описанный нижеприведенной формулой,



является высоко селективным и обратимым ингибитором MAO-B, вызывающим повышение экстрацеллюлярных уровней дофамина в стриатуме. Механизм действия сафинамида включает зависящее от состояния ингибирование потенциал-зависимых натриевых каналов (Na⁺) и модуляцию стимулированного высвобождения глутамата.

Метансульфонат сафинамида является активным ингредиентом одобренного ЕМА лекарственного средства (препарат Xadago[®]), вводимого в организм пациента в виде 20 таблеток для перорального приема.

Препарат Xadago[®] показан для лечения взрослых пациентов, пораженных идиопатической болезнью Паркинсона, в качестве дополнительной терапии к неизменной дозе препарата Леводопа (L-dopa), применяемого самостоятельно или в комбинации с другими лекарственными продуктами для лечения болезни Паркинсона для 25 флуктуирующих пациентов на средней и поздней стадиях заболевания; эффект сафинамида можно отнести на счет двойного механизма действия препарата, направленного как на дофаминергические, так и на недофаминергические пути.

В настоящее время на рынке имеются в продаже покрытые пленочной оболочкой таблетки метансульфонат сафинамида для перорального приема (проглатывания) 30 дозировкой 50 мг и 100 мг.

Указанные таблетки характеризуются профилем немедленного высвобождения

лекарственного вещества.

Ввиду того, что таблетки предназначены для проглатывания, необходимо, чтобы при прохождении курса лечения пациенты были способны правильно выполнять приемы проглатывания препарата.

Тем не менее, у некоторых категорий пациентов могут возникнуть трудности глотания, например, у пациентов старшей возрастной группы или у пациентов, неадекватно взаимодействующих с младшим медицинским персоналом, в частности, ввиду ускорения патологического процесса инвалидизирующих осложнений, таких как болезнь Паркинсона.

При возникновении такой клинической ситуации пациент сталкивается с трудностями, т.е. с дисфагией, при координации движений, необходимых для выполнения глотания, в процессе которого следует закрыть голосовую щель при одновременном сокращении мышц гортани, которые должны продвинуть целую таблетку в пищевод.

В таких случаях было бы предпочтительно заменить таблетки, которые необходимо глотать, запивая водой, другими лекарственными формами для перорального применения, при приеме которых облегчается процесс глотания.

В патенте EP1613296 (Newron Pharmaceuticals S.p.A.) приведено описание новых композиций и методов лечения болезни Паркинсона и, в частности, методов лечения болезни Паркинсона путем введения сафинамида в комбинации с препаратом Леводопа.

В указанном патенте приведено описание генерических фармацевтических лекарственных форм, включающих активный ингредиент, *inter alia*, лекарственных форм для перорального введения, таких как таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и пероральные суспензии.

Изобретение, раскрытое в международной заявке на патент WO 2011/098456 (Merck Serono SA) относится к лечению и профилактике дискинезии, предпочтительно, к дискинезии, связанной с дофаминергической терапией. В заявке раскрывается композиция таблетки, включающей ядро, содержащее сафинамид, связующее вещество и иные вспомогательные вещества, а также оболочку из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

Наличие частиц в ядре таблетки однозначно не раскрыто.

В изданном ЕМА документе о государственной регистрации, относящемся к препарату Хадого®, приведено описание таблетки, покрытой плёночной оболочкой, диаметром 7 мм, круглой формы, двояковогнутой, от оранжевого до медного цвета, с металлическим блеском, на одной стороне которой проштампована величина дозы,

составляющая «50» мг (или 100 мг, другого цвета), количественный состав которой приведен в Таблице 1 ниже:

5 Таблица 1

Ядро таблетки	Пленочная оболочка
Метансульфонат сафинамида	Гипромеллоза
Микрокристаллическая целлюлоза	Полиэтиленгликоль 6000
Кросповидон, тип А	Двуокись титана (E171)
Стеарат магния	Красный оксид железа (E172)
Коллоидный диоксид кремния	Слюда (E555)

Производственный процесс предусматривает следующие этапы: сухое компактирование активного ингредиента, смешанного со вспомогательными веществами (внутренняя фаза), смешивание уплотненного материала с дополнительными
10 вспомогательными веществами (внешняя фаза), прессование готовой смеси для формирования таблеток и нанесение оболочки на последнюю в виде цветной полимерной пленки.

В китайской заявке на патент CN106983730 (Foshan City Hongtai Pharmaceutical R&D CO LTD) раскрывается таблетка сафинамида в форме микропеллет и способ ее
15 изготовления, при котором сафинамид изготавливают в виде желудочно-растворимых покрытых оболочкой микропеллет, используя технологию нанесения покрытия в псевдооживленном слое, и затем преобразуют их в проглатываемую таблетку с пленочным покрытием с применением технологии сухого таблетирования. Полученная таблетка может быть предназначена для непосредственного проглатывания либо она может быстро
20 распадаться в воде на микропеллеты, в результате чего обеспечивается их прием пациентами, сталкивающимися с трудностями при глотании, в частности, детьми.

В заявке не указывается, какой желудочно-растворимый образующий оболочку полимер следует использовать с целью повышения стабильности лекарственного препарата и увеличения срока его хранения.

25 В китайской заявке на патент CN 104546747 (Xiamen Meijisi Pharmaceutical Co., Ltd.) приведено описание фармацевтической композиции, включающей метансульфонат сафинамида, с заявленным удовлетворительным профилем растворения, полученным путем модулирования пропорций вспомогательных веществ и, главным образом, путем контролирования размера частиц активного ингредиента, который был микронизирован
30 (D90: 5-50 мкм); в общем и целом, указанная композиция содержит мезилат сафинамида, а также гидрофильный разбавитель, водорастворимое полимерное связующее вещество,

разрыхлитель, ароматизирующее вещество и лубрикант, при этом процентное содержание активного ингредиента в композиции составляет приблизительно 20-30 массовых %.

В частности, в Примере 5 приведено описание перорально распадающейся таблетки, содержащей 50 мг метансульфонат сафинамида, качественный и количественный состав которой приведен в Таблице 2 ниже:

Таблица 2

Ядро таблетки	%
Метансульфонат сафинамида	20,0
Маннитол	50,5
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	8,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5
Стеарат магния	1,0
Всего	100,0

В соответствии с вышеприведенным описанием, в частности, при возникновении клинических ситуаций, таких как болезнь Паркинсона, для лечения которой показан препарат Xadago[®], было бы целесообразно заменить таблетки, которые необходимо глотать, запивая их водой, другими лекарственными формами для перорального применения, облегчающими процесс глотания.

Указанные пероральные формы облегчают процесс глотания препаратов пациентом, однако им присуща потенциальная техническая проблема, заключающаяся в том, что они могут способствовать созданию контакта между молекулами активного ингредиента и вкусовыми рецепторами языка пациента и другими рецепторами ротовой полости, способствующими достижению общего эффекта вкусовой привлекательности.

Ввиду указанной причины, пероральные формы должны быть рецептурно разработаны и изготовлены таким образом, чтобы пациент не воспринимал вкус активного ингредиента, и чтобы они не вызывали неблагоприятные сенсорные эффекты, например, раздражение слизистой оболочки полости рта; в действительности, некоторые фармацевтические молекулы характеризуются очень неприятным вкусом, и в худшем случае также вызывают раздражение языка и неба.

Насколько известно изобретателям, не похоже на то, что проблема, связанная с органолептическими характеристиками активного ингредиента сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, когда-либо была раскрыта в рамках предшествующего уровня техники.

В вышеприведенной заявке на патент CN106983730 указывается на тот факт, что

сафинамид обладает предполагаемым горьким вкусом, который может быть замаскирован внешней пленочной оболочкой таблеток для проглатывания.

5 В частности, в вышеупомянутой заявке на патент CN 104546747 приведены примеры изготовления таблеток для рассасывания, в которой, по всей вероятности, не изложены какие-либо попытки модификации органолептических характеристик активного ингредиента.

10 Авторы настоящего изобретения отмечают, что сафинамид в форме свободного основания и (или) его фармацевтически приемлемая соль, в частности, метансульфонат сафинамида, представляет собой молекулу, характеризующуюся исключительно неприятным вкусом и содержащую компонент, отличающийся сильной горечью и вяжущим вкусом и, более того, ярко выраженной тенденцией к раздражению слизистой оболочки переднего отдела ротовой части глотки.

15 С целью предотвращения отказа со стороны пациента от курса лечения сафинамидом, исключительно важно полностью замаскировать вкус активного ингредиента при приеме препарата. Составление рецептуры таблетки, отличающейся быстрым распадом в полости рта без маскирования вкуса и без ощущения во рту вкуса сафинамида, приведет к полному восприятию неприятных органолептических ноток активного ингредиента пациентом с утратой приемлемости лекарственной формы и
20 приверженности лечению с последующим ухудшением клинической картины.

Кроме известных трудностей технологического характера, неприемлемые органолептические характеристики некоторых активных фармацевтических ингредиентов создают одну из основных проблем, с которой сталкиваются при разработке рецептуры лекарственных форм для перорального применения, которые не создадут трудности при
25 их проглатывании пациентом.

Способы, обычно используемые при попытке обеспечить эффективное маскирование вкуса, включают различные процессы химико-физического характера, в которых в обязательном порядке необходимо учитывать характеристики специфического активного ингредиента, а также особенности одобренных лекарственных форм.

30 Фактически, специалистам в данной области техники хорошо известны ограничения в области составления рецептур, которые обусловлены внутренними органолептическими свойствами, размерами, формой, гранулометрическим составом и растворимостью активного ингредиента, который предусматривается включить в выбранную лекарственную форму.

35 С целью маскирования указанных неудовлетворительных органолептических

характеристик, общепринятая практика составления рецептур, известная специалистам в данной области техники, предусматривает включение ароматизаторов и подсластителей в составы препаратов, чтобы замаскировать неприятные нотки активных ингредиентов.

5 Более того, из предшествующего уровня техники известно, что существует возможность снизить или даже полностью устранить раздражающее действие некоторых активных ингредиентов путем изменения значения рН фармацевтического препарата в приемлемом диапазоне.

10 В патенте EP 2594266 от имени того же заявителя приведено описание, каким образом соответствующее изменение значения рН позволяет устранить раздражающее действие ибупрофена или его фармацевтически приемлемых солей.

15 В конкретном случае, относящемся к метансульфонат сафинамиду, практика использования подсластителей и ароматизаторов даже при их приемлемой комбинации не обеспечивала эффективного маскирования его органолептических характеристик; более того, попытки изменения значения рН фармацевтического препарата не приводили к
уменьшению раздражающего действия в полости рта.

20 Указанный результат создает дискомфорт для пациента в том случае, когда метансульфонат сафинамида включают в лекарственные формы для перорального применения для облегчения процесса проглатывания, т.к. это приводит к тому, что пациент поневоле ощущает неприятный вкус и раздражающее действие активного
ингредиента в полости рта.

25 Указанные трудности маскирования вкуса метансульфонат сафинамида обусловлены, в первую очередь, тем фактом, что сафинамид включает компонент, отличающийся сильной горечью в сочетании с таким же сильным вяжущим вкусом и тенденцией к раздражению языка и неба; более того, поскольку метансульфонат сафинамида растворим в слюне, пациент незамедлительно ощущает его вкус.

Зачастую фармацевтические молекулы, обладающие сильной горечью, фактически характеризуются низкой растворимостью в слюне, и восприятие вкуса не является мгновенным, как в случае с сафинамидом.

30 Альтернативные способы маскирования вкуса предусматривают использование физических барьеров между активным ингредиентом и слизистой оболочкой полости рта (высоковязкие коллоидальные системы), снижение его растворимости путем изменения, например, значения рН фармацевтического препарата или путем инкапсулирования (грануляция, нанесение оболочки, микроинкапсулирование и т.д.); более того,
35 специалисту в данной области техники известны иные способы маскирования вкуса,

основанные на химическом взаимодействии активного компонента с молекулами, способными исключительно сильно взаимодействовать с ним (ионообменные смолы), или на создании обратимых комплексов между молекулами активных компонентов и молекулами со свойствами циклического полиола (циклодекстрины).

Тем не менее, многие из вышеупомянутых подходов предусматривают более или менее существенное химическое и (или) физическое изменение фармацевтически активного ингредиента, которое будет оказывать влияние на устойчивость, лекарственную форму и, в первую очередь, на начало действия лекарства и его биодоступность.

10

ЦЕЛЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя известны различные способы изготовления лекарственных форм для облегчения процесса глотания, возникла необходимость в изучении инновационных способов, позволяющих разрабатывать фармацевтические композиции, включающие сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль, способные быстро распадаться в полости рта, сохраняя при этом превосходные органолептические свойства и способные обеспечить высвобождение активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с кинетикой, эквивалентной кинетике лекарственных форм, имеющихся в настоящее время на рынке лекарственных средств.

20

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что путем преобразования сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, метансульфонат сафинамида, во множество твердых частиц методом агломерации и путем нанесения покрытия из полимерных композиций на каждую частицу, могут быть устранены недостатки, связанные с исключительно неудовлетворительными органолептическими характеристиками активного ингредиента.

При приеме перорального фармацевтического препарата, предназначенного для более легкого проглатывания, указанные частицы, образующие предмет настоящего изобретения, способны пройти через ротовую полость пациента и не вызвать восприятие неприятных органолептических свойств сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, и достижение такого значимого результата позволяет пациентам, испытывающим трудности глотания, максимально повысить эффект медикаментозного лечения.

35

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и к способам их изготовления, при которых сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно метансульфонат сафинамида, в целях облегчения процесса проглатывания включают в лекарственные формы для перорального применения, такие как, например, таблетки, быстро распадающиеся в полости рта, перорально диспергируемые пленки, жевательные таблетки, перорально диспергируемые микропланкетки, шипучие таблетки, водно-диспергируемые таблетки, перорально диспергируемые порошки, водно-диспергируемые порошки и аналогичные лекарственные формы; в указанных препаратах сафинамид или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в таких формах, которые полностью обеспечивают маскирование исключительно неудовлетворительных органолептических свойств активного ингредиента, не ухудшая при этом профиль кинетики высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, настоящее изобретение относится к множеству частиц, каждая из которых включает:

- a. ядро, содержащее сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль;
- b. маскирующую вкус полимерную композицию, образующую оболочку, покрывающую ядро;

при этом указанное ядро включает инертную частицу, покрытую слоем сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли с использованием связующего вещества.

Частицы в соответствии с настоящим изобретением состоят в основном из ядра, включающего активный ингредиент, на который приемлемым способом нанесена маскирующая вкус полимерная композиция, способная маскировать органолептические свойства последнего.

Указанные частицы в основном имеют средние размеры, составляющие не более 500 мкм, в целях предотвращения возникновения неприятных сенсорных восприятий при их введении в ротовую полость как отдельно, так и в виде части выбранной фармацевтической лекарственной формы.

Ядро в соответствии с настоящим изобретением содержит инертную частицу, на которую нанесен слой сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли с использованием связующего вещества, и опционально одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ; при этом ядро изготавливают, в общих

чертах, с использованием общепринятых способов наслоения для получения гранул, шариков, сфероидов, микропеллет и аналогичных лекарственных форм.

В целом размеры указанного ядра находятся в пределах 150-500 мкм, которое
5 предпочтительно не является полидисперсным; предпочтительно, чтобы в соответствии с настоящим изобретением размер частицы ядра находился в пределах 200-450 мкм.

Сафинамид предпочтительно используют в кристаллической твердой форме, при этом средний размер частиц находится в пределах 5-50 мкм.

Фармацевтически приемлемые соли сафинамида в соответствии с настоящим
10 изобретением включают соли присоединения с неорганическими кислотами, например, азотной, соляной, серной, перхлорной и фосфорной кислотой или с органическими кислотами, например, уксусной, пропионовой, гликолиевой, молочной, щавелевой, малоновой, яблочной, винной, лимонной, бензойной, коричной, миндальной, метансульфоновой и салициловой кислотой, при этом метансульфонат сафинамида
15 является предпочтительной солью.

Предпочтительно, чтобы частицы, составленные по рецептуре и изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, включали от 10 до 80 массовых % основания сафинамида, более предпочтительно от 20 до 60 массовых % сафинамида или эквивалентную дозу его соли.

Предпочтительно, чтобы лекарственные формы, включающие частицы,
20 составленные по рецептуре и изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, включали дозу основания сафинамида в количестве 50 или 100 мг или эквивалентную дозу его соли.

Термин «инертная частица» в соответствии с настоящим изобретением означает
25 микросферу постоянного диаметра, на поверхность которой нанесен слой одного или более активных ингредиентов.

Инертная частица может быть водорастворимой или водонерастворимой с более или менее гладкой поверхностью и характеризоваться наличием высокой устойчивости к истиранию и высокой плотностью, позволяющей ей противостоять механической
30 нагрузке, возникающей во время процессов, обычно используемых для наслоения активного ингредиента.

Указанные инертные частицы характеризуются распределением
гранулометрического состава, исключая их диспергирование, и частицы
35 опционально имеются в продаже, начиная от размера, составляющего приблизительно 50 мкм.

Неограничивающим примером подходящих фармацевтически приемлемых инертных частиц в соответствии с настоящим изобретением являются частицы микрокристаллической целлюлозы (например, Vivapur® микрокристаллическая целлюлоза, производимая компанией «JRS»), сахарозы (например, Suglets, производимая компанией «Cologon»), крахмала (например, Nonpareil-101, производимый компанией «Freund»), маннитола (например, Nonpareil-108, производимый компанией «Freund»), диоксида кремния (например, AS Sprayspheres™, производимый компанией «Umang»), карбоната кальция (например, CS Sphere Sprayspheres™, производимый компанией «Umang») и частицы других вспомогательных веществ.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения указанные инертные частицы представляют собой частицы микрокристаллической целлюлозы, крахмала и сахарозы; причем микрокристаллическая целлюлоза является еще более предпочтительной.

Размер указанных инертных частиц находится в пределах 50-400 мкм, предпочтительно, чтобы размер частиц находился в диапазоне 100-200 мкм.

В еще более предпочтительном аспекте указанные инертные частицы представляют собой частицы микрокристаллической целлюлозы, размер которых находится в диапазоне 100-200 мкм.

Термин «связующее вещество» в соответствии с настоящим изобретением означает фармацевтическое вспомогательное вещество, приемлемое для связывания кристаллов сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли на поверхности инертных частиц.

Неограничивающие примеры «связующего вещества» в соответствии с настоящим изобретением включают, например, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль (PEG), метилцеллюлозу (MC), повидон (PVP), полиэтиленоксид (PEO), поливиниловый спирт (PVA), модифицированные крахмалы и другие вещества, используемые самостоятельно или в комбинации.

Предпочтительные связующие вещества в соответствии с настоящим изобретением выбраны из повидона (PVP), полиэтиленгликоля (PEG), клейстеризованного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и микрокристаллической целлюлозы.

Ядро частицы в соответствии с настоящим изобретением включает связующее вещество, массовая доля которого предпочтительно находится в диапазоне 0,5-40 массовых %; еще более предпочтительно в диапазоне 2-10 массовых %.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества которые могут

дополнительно содержаться в ядре частицы в соответствии с настоящим изобретением включают: разбавители, например, микрокристаллическую целлюлозу (микрокристаллическая целлюлоза), лактозу, безводную или моногидрат лактозу, 5 клейстеризованный крахмал, маннитол, изомальт, сорбитол и аналогичные углеводы, дикальция фосфат, безводный или дигидрат, мальтодекстрины и иные вещества; разрыхлители, например: кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмалгликолят, частично клейстеризованный крахмал и иные вещества; антиагреганты, например, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трисиликат магния, тальк и другие 10 вещества; и пластификаторы, например, триэтилцитрат (ТЕС), дибутилсебакат, моностеарат глицерина, полиэтиленгликоль (PEG) и другие вещества.

Указанные дополнительные вспомогательные вещества частиц в соответствии с настоящим изобретением включены в ядро и в процентном выражении находятся предпочтительно в пределах 0-10 массовых %; еще более предпочтительно в пределах 0-5 15 массовых %.

В предпочтительном аспекте ядро частиц в соответствии с настоящим изобретением включает одно или более связующих веществ и одно или более антиагрегантов.

В другом предпочтительном аспекте ядро частиц в соответствии с настоящим изобретением характеризуется объемной плотностью в пределах 0,50-0,90 г/мл, круглой 20 формой с гладкой поверхностью; еще более предпочтительно объемной плотностью в пределах 0,60-0,80 г/мл.

Ядра сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли получают с использованием известных способов наслоения, при которых на инертные частицы 25 наносят слои с использованием гранулирующего раствора.

В одном аспекте настоящего изобретения ядра сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли изготавливали с использованием способа влажного наслоения; данный процесс предусматривает нанесение слоя на инертные частицы с использованием гранулирующего раствора, включающего активный ингредиент, 30 растворенный или диспергированный в подходящем жидком растворителе, в присутствии, по меньшей мере, одного связующего вещества, как указано выше.

Неограничивающие жидкие растворители включают воду, водный буферный раствор, органический растворитель, подходящий для фармпроизводства, такие как, например, спирты (метанол, этанол, изопропанол) и апротонные растворители, такие как 35 ацетон и его смеси.

Предпочтительным жидким растворителем является жидкий водный растворитель, такой как вода или смесь воды со спиртами и кетонами, предпочтительно, с ацетоном.

5 Количество массы твердых веществ, включенных в гранулирующий раствор, составляет предпочтительно, 15-30 массовых % указанных веществ, при этом из них предпочтительно 0,5-10 массовых % составляет связующее вещество и 0,5-2,0 массовых % - антиагрегант.

10 Специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что для различных жидких растворителей требуются технические средства с целью обеспечения оптимальной эффективности процесса наслоения, являющегося предметом настоящего изобретения.

15 Таким образом, например, при использовании воды в качестве жидкого растворителя гранулирующего раствора рекомендуется нагревать и выдерживать раствор при температуре не ниже 27° С в течение всего процесса наслоения для поддержания активного ингредиента полностью в растворенном состоянии в растворе.

20 Вышеуказанный способ обеспечивает значительно более высокую концентрацию активного ингредиента, растворенного в гранулирующем растворе, по сравнению с его содержанием, достигаемом при комнатной температуре; благодаря этому существует возможность значительно сократить время, необходимое для проведения процесса наслоения, увеличить выход продукта, а также сократить количество воды, требуемое для приготовления гранулирующего раствора.

25 Вместе с тем, при использовании водного буферного раствора было бы целесообразно достичь приемлемого значения рН, составляющего предпочтительно приблизительно 7,0 с целью поддержания активного ингредиента в полностью диспергированном состоянии в гранулирующем растворе.

30 В альтернативном аспекте настоящего изобретения ядра сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли изготавливают с использованием способа известного как сухое наслоение; при проведении указанного процесса, активный ингредиент наносят слоем на инертные частицы путем прямого осаждения сухого порошка, при этом гранулирующий раствор содержит, по меньшей мере, одно связующее вещество, растворенное или диспергированное в подходящем жидком растворителе, как указано выше.

35 При этом, по меньшей мере, одно связующее вещество находится в растворе при концентрации, составляющей приблизительно 0,5-10 массовых %, предпочтительно 0,5-5 массовых %, и опционально, как указывалось выше, в растворе содержится антиагрегант

при концентрации, составляющей 0,2-2,0 массовых % от массы раствора.

5 Маскирующая вкус полимерная композиция, образующая оболочку, покрывающую ядро в соответствии с настоящим изобретением, может включать водорастворимый полимер, водонерастворимый полимер или их смесь.

10 Приемлемыми полимерами в соответствии с настоящим изобретением являются полимеры с рН-зависимой растворимостью в воде и водорастворимые и водонерастворимые целлюлозы, такие как, например, основной бутилированный полиметакрилат, этилцеллюлоза, используемая самостоятельно или в смеси с гидроксипропилметилцеллюлозой, и этилцеллюлоза, смешанная с основным бутилированным полиметакрилатом.

Указанные маскирующие вкус полимерная композиция может быть использована непосредственно в виде порошков, водных дисперсий или в форме растворов в приемлемых органических растворителях.

15 Некоторые поставляемые на рынок композиции, которые могут являться предметом настоящего изобретения, включают сополимеры метакриловой кислоты и целлюлозы, продаваемые под торговым названием Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L30D, Eudragit E100, Eudragit EPO (Evonik), Kollicoat Smartseal 30 D, Kollicoat IR, Kollicoat MAE 30D, Aquacoat ECD, Aquacoat ARC, Aquacoat CPD (FMC), Surelease (Colorcon), метоцел и подходящие композиции.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения полимерная пленка, наносимая на ядра, состоит из смеси нерастворимых и растворимых в воде полимеров на основе целлюлозы; при этом последние, как правило, известны специалистам в данной области техники как модуляторы высвобождения.

25 В соответствии с еще более предпочтительным аспектом настоящего изобретения вышеуказанная смесь состоит из этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, выступающих в качестве модулятора высвобождения; при этом содержание последней предпочтительно, составляет 5-40 массовых % и еще более предпочтительно 10-30 массовых % от полимерной пленки, наносимой на ядра сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В практическом аспекте настоящего изобретения полимерная смесь диспергирована в воде или в органических растворителях.

35 Предусматривается включение в первую смесь растворимого полимера и его полная сольubilизация во всем объеме воды при комнатной температуре при непрерывном перемешивании. Далее добавляют нерастворимый полимер и гомогенно

диспергируют его в растворе с помощью планетарной мешалки и иных имеющихся в наличии функциональных вспомогательных веществ. В процессе нанесения на ядра оболочки метансульфоната сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли
5 необходимо непрерывно перемешивать полимерную суспензию.

При приготовлении второй смеси предусматривается использование органического растворителя, такого как этанол или водные смеси этанола в качестве жидкого растворителя, добавление водорастворимых и нерастворимых полимеров при непрерывном перемешивании при комнатной температуре до их полной солюбилизации
10 при выборочном использовании функциональных вспомогательных веществ, в случае необходимости.

Указанная маскирующая вкус полимерная композиция также может включать одно или более функциональных вспомогательных веществ для формирования оболочки, выбранных из пластификаторов, глидантов и антиагрегантов.

15 В предпочтительном аспекте настоящего изобретения полимерная оболочка включает вспомогательное вещество с функцией пластификатора.

Введение указанного вспомогательного вещества обеспечивает частичное деформирование частиц в процессе изготовления таблеток без их повреждения, тем самым обеспечивая достижение высоко значимого эффекта маскирования вкуса.

20 Неограничивающие примеры вспомогательных веществ-пластификаторов включают: полиэтиленгликоль (PEG) различных молекулярных весов, триэтилцитрат (ТЕС), дибутилсебакат (DBS) и аналогичные вещества.

Доля пластификатора составляет 0-20 массовых % от композиции частицы, содержащей сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В предпочтительном аспекте настоящего изобретения концентрация пластификатора находится в диапазоне 2-10 массовых % от массы такой частицы.

Ввиду того, что пластификатор, содержащийся в пленочной оболочке может вызвать изменение профиля высвобождения активного ингредиента из частиц метансульфоната сафинамида, специалистам в данной области техники должно быть
30 абсолютно очевидно, что необходимо обеспечить полную совместимость типа вспомогательного вещества с функцией пластификатора с качественно-количественными составом полимерной пленки оболочки с целью обеспечения высвобождения эквивалента активного ингредиента из таблеток Xadago для перорального приема.

35 Содержание композиции, маскирующей вкус полимерной оболочки, в целом находится в диапазоне 10-70 массовых % и предпочтительно в диапазоне 20-40 массовых

% от массы частиц.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения частицы в соответствии с настоящим изобретением имеют качественно-количественный состав, указанный в
5 нижеприведенной Таблице 3:

Таблица 3

Компонент	%
Ядро	30-90
Полимерная композиция	10-70
Всего	100

10

В другом предпочтительном аспекте частицы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются объемной плотностью в диапазоне 0,40-0,80 г/мл; еще более предпочтительно объемной плотностью в диапазоне 0,50-0,70 г/мл.

15

Частицы в соответствии с настоящим изобретением изготавливают способом, включающим следующие этапы:

а. нанесение слоя активного фармацевтического ингредиента на инертную частицу для формирования ядра;

б. нанесение на ядро оболочки из маскирующей вкус полимерной композиции.

20

Указанные частицы в соответствии с настоящим изобретением изготавливают с использованием известных способов наслоения и нанесения покрытий, применение которых в отношении специфического активного ингредиента сафинамида с учетом его физико-химических свойств оказалось актуальным, что выходит далеко за рамки обычной работы специалистов в данной области техники.

25

Технология наслоения напылением активного ингредиента на инертные частицы для формирования ядер сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли была разработана с применением известных способов, основанных на технологии нанесения покрытий в псевдооживленном слое. Благодаря проведению большого объема экспериментальных работ изобретатели смогли применить различные методики, такие как влажное наслоение, в соответствии с которыми активный ингредиент растворяют или
30 диспергируют в гранулирующем растворе, или сухое наслоение, предусматривающее непосредственное использование активного ингредиента в виде порошка.

Изобретатели наносили оболочку на основе полимерного материала на ядро настоящего изобретения для обеспечения маскирования вкуса активного вещества.

35

Маскирующая вкус полимерная композиция может быть нанесена на ядро в соответствии с настоящим изобретением с помощью стандартных способов формирования

оболочек, применяемых в фармацевтической промышленности, включающих, в частности, напыление в псевдооживленном слое, дражжирование и напыление оболочки распылением.

5 Для нанесения образующих оболочку полимеров авторы настоящего изобретения предпочтительно использовали технологию псевдооживленного слоя, хорошо известную специалистам в данной области техники; ввиду большого объема выполненных экспериментальных работ, авторы настоящего изобретения четко определили
10 качественно-количественные композиции маскирующей вкус полимерной оболочки для нанесения на ядра сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли с целью достижения надлежащего маскирования его органолептических характеристик.

Нанесение композиции маскирующей вкус полимерной оболочки на ядра, содержащие активный ингредиент, представляет собой способ, известный специалистам в данной области техники.

15 Важно отметить тот факт, что в случае использования метансульфонат сафинамида, лекарственные формы для перорального применения, предназначенные для облегчения процесса глотания, должны предпочтительно иметь профиль растворимости, эквивалентный профилю проглатываемых таблеток, уже имеющихся на рынке лекарственных препаратов; указанный профиль растворимости характеризуется высокой
20 скоростью и, таким образом, необходимо наносить такой тип пленочной оболочки, который сохраняется лишь несколько минут, в результате чего оболочка выполняет свое предназначение только при прохождении лекарственного средства через ротовую полость и незамедлительно распадается после проглатывания для обеспечения эквивалентности профиля высвобождения, соотносимого с таблетками, предназначенными для
25 перорального приема.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения процесс наслоения, а также нанесения оболочки из маскирующей вкус полимерной композиции проводят на одном и том же оборудовании, предпочтительно, в псевдооживленном слое.

В этом случае, в первую очередь инертные частицы псевдооживляют до нанесения
30 на них распылением слоя агломерирующего раствора, включающего сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль (влажное наслоение); в альтернативном варианте процесс наслоения может быть проведен путем нанесения на вращающиеся в псевдооживленном слое инертные частицы сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли непосредственно в виде порошка (сухое наслоение) при одновременном
35 распылении гранулирующего раствора, как указано выше.

Полученные таким способом ядра выгружают, дополнительно просеивают для достижения требуемой гранулометрической фракции и повторно подают в псевдооживленный слой; на ядра напыляют оболочку путем распыления маскирующей
5 вкус полимерной композиции с последующим этапом сушки.

Указанные частицы приемлемы для их включения во все лекарственные формы для перорального применения, в которых предусматривается или не предусматривается их прессование; частицы такого типа легко изготовить, и они характеризуются псевдосферической формой и отличной текучестью.

10 Фактически, предпочтительно, чтобы частицы такого типа обладали конкретными физическими характеристиками в целях предотвращения их деформирования и (или) разламывания в процессе компактирования и утраты необходимой защиты, обеспечиваемой пленочной оболочкой; более того, для создания эффективной оболочки частиц, включающей маскирующую вкус полимерную систему, было бы также
15 целесообразно использовать способы наслоения, позволяющие создавать ядра, обладающие исключительно гладкой поверхностью и сферической формой.

Авторы настоящего изобретения получили указанный оптимальный тип частиц путем применения способа наслоения сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, являющегося предметом настоящего изобретения, позволяющего придать высокую
20 плотность ядрам, характеризующимся при этом приемлемой формой, для нанесения на них необходимой оболочки из маскирующей вкус полимерной композиции.

Способ нанесения слоя на инертные частицы, являющийся предметом настоящего изобретения, позволяет достичь большой выход продукта в плане содержания активного ингредиента, требуемого размера и формы частиц, изготовленных таким способом.

25 В еще более предпочтительном аспекте ядра частиц в соответствии с настоящим изобретением имеют композицию, приведенную в Таблице 4:

Таблица 4

Компонент	%
Основание сафинамида	50-80
Инертная частица	8-30
Связующее вещество	2-20
Добавки	0-10
Всего	100

30 В практическом неограничивающем варианте осуществления настоящего изобретения способ влажного наслоения предусматривает следующее: инертные частицы загружают в соответствующее оборудование, предпочтительно, с псевдооживленным

слоем; отдельно приготавливают гранулирующий раствор, содержащий опциональные вспомогательные вещества, и к указанному раствору добавляют сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль. Способ предусматривает псевдооживление инертных частиц и нанесение на них распылением гранулирующего раствора, содержащего сафинамид, с использованием пистолета-распылителя, снабженного форсункой: указанный пистолет-распылитель может быть размещен в псевдооживленном слое в качестве устройства нанесения покрытия посредством верхнего или нижнего распыления. По завершению процесса влажного наложения активного ингредиента ядра, изготовленные по такой технологии, выгружают и высушивают.

В альтернативном варианте активный ингредиент может быть использован в твердой форме (сухое наложение) без диспергирования активного ингредиента в гранулирующем растворе.

В практическом неограничивающем варианте осуществления настоящего изобретения указанный способ предусматривает использование оборудования с псевдооживленным слоем в роторной конфигурации; сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль добавляют непосредственно в виде порошка к инертным частицам, псевдооживленным вращающимся ротором, при одновременном нанесении распылением гранулирующего раствора. По завершению процесса сухого нанесения слоя активного ингредиента полученные таким способом ядра высушивают и разгружают из оборудования.

С технологической точки зрения вышеуказанный процесс наложения гарантирует формирование ядер, характеризующихся высокой плотностью и правильной формой, что является исключительно приемлемым при проведении последующих этапов формирования оболочки и опционального компактирования.

Нанесение слоя активного вещества на инертные частицы в соответствии с описанием, приведенным изобретателям, обеспечивает ряд преимуществ по сравнению со стандартными способами изготовления микрочастиц, содержащих активный ингредиент (такими как гранулирование или дражжирование); основные преимущества относятся к процессу выхода продукта, который является исключительно высоким в плане осажденного активного вещества и достигнутого размера частиц и их сферичности.

Более того, полученные частицы являются исключительно гомогенными. Производственный процесс оказывается значительно более воспроизводимым по сравнению с вышеуказанными процессами, тем самым обеспечивая высокое качество изготовленных частиц.

Способ нанесения слоя метансульфоната сафинамида на инертные частицы, описанный изобретателями, позволяет сократить количество полимерных материалов, наносимых на поверхность для формирования маскирующей вкус оболочки; ввиду
5 практически абсолютной сферичности и однородности предусматривается существенное снижение неизбежных потерь полимерного материала, возникающих в процессе формирования оболочки.

Снижение количества маскирующих вкус полимерных материалов означает сокращение времени и стоимости процесса формирования оболочки, а также снижение
10 массы частиц; это является исключительно предпочтительным при включении частиц в перорально диспергируемые таблетки. Благодаря этому при постоянном дозировании лекарственного средства обеспечивается ограничение массы и размера таблеток в интересах соблюдения пациентами инструкций по приему препарата.

Также существует возможность обеспечить создание большего объема для
15 функциональных вспомогательных веществ перорально распадающейся таблетки (с частицами экстрадисперсного размера), что позволит повысить уровень защиты полимерной пленки в процессе таблетирования, тем самым гарантируя эффект маскирования вкуса во рту пациента.

Наконец, вышеупомянутый процесс наслоения оказался исключительно
20 эффективным в плане сохранения кристаллической структуры и стабильности активного ингредиента сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В практическом неограничивающем варианте осуществления указанный способ маскирующей вкус полимерной оболочки ядер настоящего изобретения предусматривается, что указанные ядра метансульфоната сафинамида псевдооживали
25 воздухом в приемлемом оборудовании, предпочтительно с псевдооживленным слоем; отдельно приготавливали водную суспензию, включающую полимеры для формирования оболочки, такие как этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и вспомогательные вещества с функцией пластификатора, и наносили распылением на ядра с помощью пистолета-распылителя, снабженного форсункой, при этом указанный пистоле-
30 распылитель может быть размещен в псевдооживленном слое в качестве устройства нанесения покрытия посредством верхнего или нижнего распыления. По завершению процесса нанесения оболочки частицы метансульфонат сафинамида высушивали и выгружали.

Следует отметить, что было продемонстрировано, что вышеупомянутые
35 характеристики частиц в соответствии с настоящим изобретением, т.е. компактное ядро и

эффективно маскирующая вкус оболочка приемлемого состава, абсолютно совместимы с требуемыми характеристиками растворимости.

5 В соответствии с вышеприведенным описанием частицы в соответствии с настоящим изобретением могут быть в дальнейшем использованы как таковые в фармацевтических лекарственных формах для облегчения их проглатывания, таких как, например, перорально диспергируемые или водно-диспергируемые саше.

10 Предпочтительно, чтобы частицы в соответствии с настоящим изобретением были включены как таковые или опционально в смеси с соответствующими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в лекарственных формах для облегчения процесса глотания, например, в диспергируемых в ротовой полости саше.

15 В альтернативном варианте частицы в соответствии с настоящим изобретением могут быть включены в более сложные лекарственные формы для облегчения процесса глотания при их быстрой распадаемости, например, перорально распадающиеся таблетки, жевательные таблетки, таблетки для рассасывания, микротаблетки, водно-диспергируемые шипучие таблетки и диспергируемые в ротовой полости пленки.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению множества частиц в соответствии с вышеприведенным описанием при изготовлении лекарственной формы для перорального применения.

20 Предпочтительные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением представляют собой перорально распадающиеся таблетки.

25 Термин «перорально распадающиеся таблетки» в соответствии с настоящим изобретением означает таблетки, диспергируемые в полости рта, представляющие собой непокрытые оболочкой таблетки, предназначенные для помещения в ротовую полость, в которой они быстро распадаются до проглатывания в соответствии с определением Ph. Eur.

30 Таким образом, в примере практического осуществления настоящего изобретения сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль наносят слоем, по меньшей мере, с одним гранулирующим раствором с использованием влажного процесса или предпочтительно с использованием сухого процесса; далее полученное в результате этого процесса ядро покрывают маскирующей вкус приемлемой полимерной композицией; и частицы в соответствии с настоящим изобретением затем смешивают обычным способом с приемлемыми вспомогательными веществами и преобразуют в перорально распадающиеся таблетки, обладающие маскирующими вкус свойствами даже после 35 длительного периода хранения.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к использованию маскирующих вкус частиц, полученных в соответствии с вышеприведенным описанием при изготовлении перорально распадающихся таблеток.

5 Указанные частицы обладают хорошими свойствами, а именно, устойчивостью к слеживанию и текучестью и могут быть использованы непосредственно при изготовлении лекарственных форм для перорального применения, опционально после смешивания с приемлемыми фармацевтическими вспомогательными веществами.

10 Вспомогательные вещества, имеющие экстрадисперсный размер частиц, которые могут содержаться в лекарственных формах в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой разбавители, например, маннитол, лактозу, изомальт, сорбитол, ксилитол, крахмал, мальтодекстрины и их комбинации; связующие вещества, например, микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, оливинилпирролидон, полиэтиленгликоль среднего молекулярного веса, лактозу, 15 дикальция фосфат, альгиновую кислоту и их комбинации; разрыхлители, например, кросповидон, натрия крахмалгликолят, кроскармелозу и аналогичные вещества; лубриканты, например, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, бензоат натрия и аналогичные вещества.

20 В предпочтительном аспекте настоящего изобретения разбавители выбраны из маннитола, изомальты, ксилитола, крахмала и их смесей; связующие вещества выбраны из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, полиэтиленгликоля среднего молекулярного веса и альгиновой кислоты; разрыхлители выбраны из кросповидона и кроскармелозы; лубриканты выбраны из стеарата магния, стеарилфумарат натрия и полиэтиленгликоля.

25 В предпочтительном аспекте настоящего изобретения перорально распадающиеся таблетки в соответствии с настоящим изобретением имеют качественный и количественный состав, приведенный в Таблице 5 ниже:

Таблица 5

30

Компонент	%
Частицы	20-70
Разбавитель	20-40
Связующее вещество	2-20
Разрыхлитель	7-16
Лубрикант	1-4
Всего	100

35 Композиция в Таблице 5 получена в результате проведенного изобретателями глубокого исследования, в ходе которого была проведена оценка различных эффектов,

относящихся к качественно-количественному составу перорально распадающейся таблетки, воздействующему на целостность частицы настоящего изобретения во время процесса таблетирования.

5 В ходе исследования было обнаружено, что для сохранения неповрежденной маскирующей вкус полимерной пленки для покрытия частиц в процессе изготовления перорально распадающихся таблеток, целесообразней использовать соответствующую комбинацию вспомогательных веществ, имеющих экстрадисперсный размер частиц с хрупкими, пластичными и упругими свойствами.

10 Предпочтительные разбавители, обладающие преимущественно хрупкими свойствами, включают, например, маннитол, изомальту и ксилитол; преимущественно пластичными свойствами, например, обладает крахмал.

Предпочтительные связующие вещества, обладающие преимущественно упругими свойствами включают, например, среднемолекулярный полиэтиленгликоль и альгиновую
15 кислоту.

Более того, во избежание риска повреждения частиц метансульфонат сафинамида в процессе таблетирования предпочтительным является наличие вспомогательного вещества с функцией пластификатора в маскирующей вкус полимерной пленке, предпочтительно наносимой на ядра в количестве не менее 2% по весу по отношению к
20 весу частицы.

Предпочтительные пластификаторы в соответствии с настоящим изобретением включают триэтилцитрат (ТЕС) и полиэтиленгликоль (РЕG).

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения перорально распадающиеся таблетки в соответствии с настоящим изобретением имеют качественный и
25 количественный состав, приведенный в Таблице 5bis:

Таблица 5bis

	Компонент	%
30	Частицы	40-65
	Разбавитель, хрупкий/ пластичный	23-30
	Связующее вещество, эластичное	2-12
	Разрыхлитель	8-14
	Лубрикант	2-4
35	Всего	100

В соответствии с вышеприведенным описанием, в частности, при клинически наблюдаемых симптомах, таких как болезнь Паркинсона, для лечения которой показан препарат Хадaго[®], было бы предпочтительно заменить таблетки, которые необходимо

глотать, запивая водой, другими лекарственными формами для перорального применения, при приеме которых облегчается процесс глотания.

Насколько известно авторам настоящего изобретения, судя по всему, проблема, связанная с органолептическими характеристиками активного ингредиента сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли никогда не была определена в рамках известного уровня техники.

Настоящее изобретение позволяет изготовить частицы, включающие сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль и создать фармацевтические композиции, способные быстро распадаться в полости рта, с отличными органолептическими свойствами и способные высвободить активный ингредиент в желудочно-кишечном тракте с кинетикой, эквивалентной так называемому немедленному высвобождению.

Имеется множество недостатков, с которыми сталкивается специалист в данной области техники при составлении рецептуры лекарственных форм для рассасывания, в частности, если указанные формы должны включать активные фармацевтические ингредиенты, обладающие неудовлетворительными физико-химическими и (или) органолептическими свойствами.

До настоящего времени в данной области техники отсутствовала какая-либо универсальная технология, приемлемая в отношении любого активного ингредиента.

В частности, выбранные способы маскирования вкуса должны удовлетворять ряду критериев, связанных с процессом изготовления и, главным образом, с конкретным продуктом; устойчивость активного ингредиента, размер и форма частиц, механические и физические характеристики, а также качественный и количественный состав системы маскирующей вкус полимерной оболочки являются лишь некоторыми из бесчисленных переменных, которые необходимо принимать во внимание и которые необходимо контролировать при подходе к технологии изготовления лекарственного препарата.

При использовании большого количества твердых частиц, описанных в настоящем изобретении, существует возможность изготовить лекарственные формы для перорального применения, предназначенные для облегчения процесса глотания, которые при приеме лекарственного препарата пациентом обеспечивают абсолютно полное маскирование неудовлетворительного органолептического профиля сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно метансульфонат сафинамида, без изменения его требуемого профиля растворимости.

Таким образом, очевидно, что композиция в соответствии с настоящим изобретением обладает преимуществами по сравнению с композициями, описание

которых уже содержится в литературе.

В этом контексте таблетки в соответствии с настоящим изобретением имеют физические характеристики, удовлетворяющие требованиям Официальной фармакопеи; например, время быстрой распадаемости составляет менее 1 минуты *in vivo*.

Более того, таблетки, заявляемые в настоящем документе, имеют характеристики растворимости *in vitro*, сравнимые с характеристиками таблеток с немедленным высвобождением, имеющих в настоящее время на рынке лекарственных препаратов.

Была проведена оценка кинетических свойств немедленного высвобождения в желудке частиц в соответствии с настоящим изобретением и перорально распадающихся таблеток, включающих указанные частицы, путем определения высвобождения активного ингредиента в процентном отношении в ходе эксперимента по измерению растворимости лекарственной формы в искусственном желудочном соке или 0,1N соляной кислоты; высвобождение, превышающее 80% дозы через приблизительно 30 минут считается удовлетворительным.

Наконец, была проведена оценка маскирующих вкус свойств частиц в соответствии с настоящим изобретением и перорально распадающихся таблеток, включающих указанные частицы, путем определения высвобождения активного ингредиента в процентном отношении в ходе эксперимента по измерению растворимости лекарственной формы в искусственной слюне при значении pH, составляющем приблизительно 6,8; высвобождение не более 10% дозы через 1 минуту считается удовлетворительным.

С целью лучшей иллюстрации настоящего изобретения ниже приведены следующие неограничивающие примеры.

25

Пример 1

Изготовление ядер: влажное наслоение

а псевдооживленный слой (вставное распылительное устройство для нанесения покрытия посредством верхнего распыления):

Гранулирующий раствор приготавливали путем введения наполнителя, представляющего собой связующее вещество, в воду при 30° С при непрерывном перемешивании; по завершению полного растворения в смесь загружали метансульфонат сафинамида и затем антиагрегант.

Тем временем инертные частицы помещали в псевдооживленный слой (устройство GPCG 1,1; Glatt); и псевдооживляли при скорости потока воздуха 50 м³/ч, при этом

35

повышая температуру до приблизительно 40-45° С.

По достижению указанной температуры с помощью пистолета-распылителя, снабженного форсункой диаметром 1,0 мм, напыляли распылением гранулирующий раствор, включающий метансульфонат сафинамида, при расходе приблизительно 10 г/мин. По завершению этапа наслоения ядра нагревали в течение 30 мин при 45° С, затем охлаждали до комнатной температуры и выгружали.

В конце этапа сушки продукт выгружали и просеивали, получая размер фракций в диапазоне от 200 до 450 мкм.

С помощью вышеописанного процесса изготавливали ядра, имеющие нижеприведенную композицию:

Ядро 1

Метансульфонат сафинамида	68,6%
Микрокристаллическая целлюлоза100	25,0%
15 Поливинилпирролидон К30	4,3%
Тальк	2,1%

Ядро 2

Метансульфонат сафинамида	70,1%
Микрокристаллическая целлюлоза100	24,0%
20 Прежелатинизированный крахмал RX 1500	3,8%
Тальк	2,1%

Ядро 3

Метансульфонат сафинамида	69,2%
Микрокристаллическая целлюлоза100	24,0%
25 ПЭГ 6000	4,5%
Тальк	2,3%

б псевдооживленный слой (вставное распылительное устройство для нанесения покрытия посредством нижнего распыления):

Гранулирующий раствор изготавливали путем введения связующего вещества в воду при 30° С при непрерывном перемешивании; по завершению полного растворения загружали метансульфонат сафинамида и затем антиагрегант.

Тем временем инертные частицы помещали в псевдооживленный слой (GPCG 1,1; Glatt); и псевдооживляли при расходе воздуха 50 м³/ч, при этом повышая температуру до приблизительно 40-45° С.

По достижению указанной температуры с помощью пистолета-распылителя, снабженного форсункой диаметром 1,0 мм, распыляли гранулирующий раствор, включающий метансульфонат сафинамида, при расходе приблизительно 15 г/мин. По
5 завершению этапа наслоения ядра нагревали в течение 30 минут при 45° С, затем охлаждали до комнатной температуры и выгружали.

В конце этапа сушки продукт выгружали и просеивали, получая размер фракций в диапазоне от 200 до 450 мкм.

С помощью вышеописанного процесса изготавливали ядра, имеющие
10 нижеприведенную композицию:

Ядро 4

	Метансульфонат сафинамида	68,7%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	24,8%
	Поливинилпирролидон К90	4,3%
15	Тальк	2,2%

Ядро 5

	Метансульфонат сафинамида	70,9%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	23,0%
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	4,0%
20	Тальк	2,1%

Ядро 6

	Метансульфонат сафинамида	69,5%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	24,1%
	ПЭГ 6000	4,4%
25	Тальк	2,0%

Пример 2

Изготовление ядер: сухое наслоение

а псевдооживленный слой (ротор):

30 Гранулирующий раствор приготавливали путем введения связующего вещества в воду при комнатной температуре при непрерывном перемешивании до полного растворения. Инертные частицы помещали в псевдооживленный слой (система VFC-LAB3 для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, оборудованная вставным роторным блоком GXR-35 Freund Vector) и включали систему со скоростью 350 об. /мин, при этом
35 температуру частиц поддерживали на уровне комнатной температуры. Метансульфонат

сафинамида помещали в пневматическую систему дозирования порошка K-Trop и подавали в псевдооживленный слой при расходе приблизительно 25 г/мин.; одновременно распыляли гранулирующий раствор при расходе приблизительно 15 г/мин.; по завершению процесса полученные таким способом ядра высушивали при 60° С в течение приблизительно 30 минут. В конце этапа сушки продукт выгружали и просеивали, получая размер фракций в диапазоне от 200 до 450 мкм. С помощью вышеописанного процесса изготавливали ядра, имеющие ниже приведенную композицию:

Ядро 10

10	Метансульфонат сафинамида	67,2%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	26,0%
	ПЭГ 6000	4,8%
	Тальк	2,0%

Ядро 11

15	Метансульфонат сафинамида	68,0%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	25,0%
	Поливинилпирролидон К30	4,3%
	Тальк	2,7%

Ядро 12

20	Метансульфонат сафинамида	67,8%
	Микрокристаллическая целлюлоза100	24,9%
	Крахмал RX1500	5,2%
	Тальк	2,1%

25 **Пример 3**

Нанесение оболочки на ядра

а полимерная композиция оболочки: рН-зависимая

Ядра метансульфоната сафинамида, изготовленные в соответствии с идеей Примеров 1 и 2, подавали в систему псевдооживленного слоя (Ghibli Lab; IMA), и наносили покрытие с использованием суспензии Eudragit EPO и функциональных вспомогательных веществ. При проведении этапа нанесения оболочки температуру ядер поддерживали на уровне приблизительно 30-35°С при расходе распыляемого вещества 4-5 мл/мин и при давлении распыления 2,0 бара. По завершению этапа осаждения покрытия частицы высушивали в течение приблизительно 30 минут в псевдооживленном слое при 45-50° С.

Таблица 6а: Композиция ядер, покрытых оболочкой из полимера Eudragit EPO

5

Компонент	Массовый %
Ядро	40-70
Полимерная композиция	30-60
Всего	100

b полимерная композиция оболочки: целлюлозы

Ядра метансульфоната сафинамида, изготовленные в соответствии с идеей Примеров 1 и 2, подавали в систему псевдооживленного слоя (Ghibli Lab; IMA), и наносили покрытие с использованием суспензии этилцеллюлозы /гидроксипропилметилцеллюлозы (Surelease Clear/Methocel E5). На этапе нанесения оболочки температуру ядер поддерживали на уровне приблизительно 44-48° С при расходе распыляемого вещества 5-7 мл/мин и при давлении распыления 2,0 бара. По завершению этапа нанесения покрытия частицы высушивали в течение приблизительно 30 минут в псевдооживленном слое при 40° С.

10

15

Таблица 6б: Композиция ядер, покрытых оболочкой из этилцеллюлозы

20

Компонент	Массовый %
Ядро	60-90
Полимерная композиция	10-40
Всего	100

Пример 4

25

В соответствии с процессом, описание которого приведено в Примере 3, изготавливали частицы настоящего изобретения, имеющие нижеприведенную композицию:

Частицы 1

30

Ядро 1	52,5%
Eudragit EPO	31,5%
Лаурилсульфат натрия	2,5%
Стеариновая кислота	3,5%
Тальк	10,0%

Частицы 2

35

Ядро 1	68,4%
Surelease clear	26,9%
Methocel E5	4,7%

Частицы 3

	Ядро 1	63,9%
	Surelease Clear	27,3%
5	Methocel E5	4,8%
	ТЕС (триэтилцитрат)	4,0%

Частицы 4

	Ядро 5	63,7%
	Surelease clear	22,5%
10	Methocel E5	9,7%
	ТЕС (триэтилцитрат)	4,1%

Частицы 5

	Ядро 11	66,2%
	Surelease clear	25,1%
15	Methocel E5	4,4%
	ПЭГ 6000	4,3%

Частицы 6

	Ядро 1	80,0%
	Surelease Clear	12,4%
20	Methocel E5	5,3%
	ТЕС (триэтилцитрат)	2,3%

Частицы 7

	Ядро 11	80,1%
	Surelease Clear	15,0%
25	Methocel E5	2,7%
	ТЕС (триэтилцитрат)	2,2%

Частицы 8

	Ядро 4	81,6%
	Surelease Clear	15,6%
30	Methocel E5	2,8%

Пример 5

Изготовление перорально распадающихся таблеток, включающих множество частиц в соответствии с настоящим изобретением

35 Частицы, включающие метансульфонат сафинамида и изготовленные в

соответствии с идеей в Примере 4, и приемлемые вспомогательные вещества, содержащие частицы экстрадисперсного размера, смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей (Cyclops Lab; IMA) в течение 20 минут; далее в емкость миксера вводили лубрикант, и полученную таким образом смесь перемешивали дополнительно в течение 3 минут. Далее смесь помещали в автоматическую роторную таблеточную машину EA8 (Ronchi) и получали двояковыпуклые таблетки диаметром 11 мм круглой формы. Усилие прессования устанавливали на значении 10 кН и скорость вращения - на уровне 45 об/мин.

10

Таблица 7: Композиция перорально распадающихся таблеток, включающая метансульфонат сафинамида

15

Компонент	Количество (мг)	Массовый %
Частицы	100-350	20-70
Разбавитель	100-200	20-40
Связующее вещество	10-100	2-20
Разрыхлитель	35-80	7-16
Лубрикант	5-20	1-4
Всего	500	100

20

Пример 6

В соответствии с процессом, описание которого приведено в Примере 5, изготавливали перорально распадающиеся таблетки, имеющие нижеприведенную композицию:

25

Таблетки 1

Частицы 2	57,6%
Маннитол	21,8%
Крахмал	4,4%
ПЭГ 6000	3,7%
Кросповидон	10,0%
Стеарат магния	2,5%

30

Таблетки 2

Частицы 3	56,0%
Маннитол	23,5%
Крахмал	4,8%

35

ПЭГ 6000	3,2%
Кросповидон	10,0%
Стеарат магния	2,5%

5 **Таблетки 3**

Частицы 5	58,6%
Маннитол	20,0%
Крахмал	4,3%
ПЭГ 6000	3,8%

10 Кросповидон	10,0%
Стеарат магния	2,5%

Таблетки 4

Частицы 8	53,8%
Маннитол	25,1%
15 Крахмал	5,1%
ПЭГ 6000	4,0%
Кросповидон	9,6%
Стеарат магния	2,4%

20 **Пример 7**

Изготовление порошков, диспергируемых в полости рта, включающих множество частиц в соответствии с настоящим изобретением

Частицы, изготовленные в соответствии с процессом, описание которого приведено в Примере 4, использовали для заполнения саше, получая растворимые в ротовой полости лекарственные формы для перорального применения метансульфонат сафинамида. Порошки загружали в лабораторный смеситель с вращающейся чашей Cyclops Lab (IMA), перемешивали с приемлемыми вспомогательными веществами, содержащими частицы экстрадисперсного размера, в течение 15 минут и затем распределяли по саше, при этом вес нетто порошка в саше составлял 1,0 грамма.

30 **Таблица 8: Композиция порошков, диспергируемых в полости рта, включающая частицы сафинамида**

Компонент	Количество (мг)	Массовый %
Частицы	100-400	10-40
Вспомогательные вещества с частицами экстрадисперсного размера	600-900	60-90
Всего	1000	100

35

Пример 8

В соответствии с процессом, описание которого приведено в Примере 7, изготавливали саше, содержащие нижеприведенные композиции:

5 Растворимый в полости рта порошок 1

Частицы 1	36,6%
Маннитол	38,0%
Карбонат кальция	25,4%

Растворимый в полости рта порошок 2

10 Частицы 4	29,2%
Маннитол	42,5%
Карбонат кальция	28,3%

Растворимый в полости рта порошок 3

Частицы 5	29,3%
15 Маннитол	42,4%
Карбонат кальция	28,3%

Пример 9

Органолептическая оценка активного ингредиента «Сафинамид»

20 С целью проверки неприятного вкуса активного фармацевтического ингредиента и вызываемого им ощущения раздражения был проведен тест *in vivo* с использованием определенного количества метансульфонат сафинамида, равного 100 мг основания сафинамида.

25 Органолептическую оценку проводили с привлечением 2-х субъектов, которых попросили положить в рот указанное количество вещества, не проглатывая при этом массу.

В результате проведения теста у обоих испытуемых при дегустации органолептический профиль характеризовался непосредственным восприятием горечи, которая переросла в максимальную горечь, а также исключительно повышенным раздражением через несколько секунд.

30 По завершению теста участников попросили прополоскать рот большим количеством питьевой воды; спустя пять минут они все еще ощущали жжение на языке и на небе.

Тест органолептической оценки подтверждает неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента.

Пример 10

Органолептическая оценка перорально распадающихся таблеток, включающих частицы сафинамида

5 С целью проверки маскирующего вкуса эффекта активного фармацевтического ингредиента (метансульфонат сафинамида) был проведен тест *in vivo* с использованием перорально распадающихся таблеток, изготовленных в соответствии с идеей, описанной в Примере 6.

Органолептическая оценка была проведена с привлечением 5 субъектов, которых
10 попросили положить таблетку в рот и держать ее там до тех пор, пока у них не появится восприятие вкуса, но не более одной минуты, и сообщить об ощущении в соответствии с нижеприведенным перечнем утверждений в шкале оценок:

1 = отсутствие неприятного вкуса и ощущения раздражения;

2 = нотка горечи и еле ощутимое раздражение;

15 3 = горечь и явно ощутимое раздражение;

4 = горечь и исключительно повышенное раздражение;

5 = максимальная горечь и невыносимое раздражение.

После удерживания в течение 1 минуты во рту таблетки участников теста попросили прополоскать рот большим количеством питьевой воды, не проглатывая при
20 этом образовавшуюся из таблетки массу.

Каждый сеанс оценки проводился в условиях, при которых на субъекта не оказывало влияние присутствие других испытуемых.

Результаты теста по проведению оценки перорально распадающихся таблеток, включающих частицы метансульфоната сафинамида в соответствии с настоящим
25 изобретением, приведены в Таблице 9.

Таблица 9: органолептическая оценка перорально распадающихся таблеток, включающих сафинамид

30

Субъект	Присвоенный балл
A	1
B	1
C	1
D	1
E	1

Тест по

органолептической оценке подтверждает, что неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента были эффективно замаскированы, в результате чего обеспечивался прием активного фармацевтического ингредиента в форме перорально

распадающихся таблеток.

Пример 11

Органолептическая оценка порошков, диспергируемых в полости рта, включающих частицы метансульфоната сафинамида

С целью проверки маскирующего вкуса эффекта активного фармацевтического ингредиента (метансульфонат сафинамида) был проведен тест *in vivo* с использованием порошков, диспергируемых в полости рта, изготовленных в соответствии с идеей, описанной в Примере 8.

Органолептическую оценку проводили с привлечение 5 субъектов, которых попросили положить в рот 1 грамм диспергируемого в полости рта порошка, удерживать его во рту в течение 20 секунд (время необходимое для формирования полутвердой массы, которую можно проглотить) и сообщить о воспринимаемом ощущении в соответствии с нижеприведенным перечнем утверждений в шкале оценок:

- 1 = отсутствие неприятного вкуса и ощущения раздражения;
- 2 = нотка горечи и еле ощутимое раздражение;
- 3 = горечь и явно ощутимое раздражение;
- 4 = горечь и исключительно повышенное раздражение;
- 5 = максимальная горечь и невыносимое раздражение.

После удерживания в течение 20 секунд во рту порошков, диспергируемых в полости рта, участников теста попросили прополоскать рот большим количеством питьевой воды, не проглатывая при этом образовавшуюся из порошка массу.

Каждый сеанс оценки проводился в условиях, при которых на субъекта не оказывало влияние присутствие других испытуемых.

Результаты теста по оценке порошков, диспергируемых в полости рта, включающих частицы метансульфоната сафинамида в соответствии с настоящим изобретением, приведены в Таблице 10:

Таблица 10: Органолептическая оценка содержащих сафинамид порошков, диспергируемых в полости рта

	Субъект	Присвоенный балл
Тест по	A	1
	B	1
	C	1
	D	1
	E	1

органолептической оценке подтверждает, что неудовлетворительные органолептические

характеристики активного ингредиента эффективно маскировали, в результате чего обеспечивался прием активного фармацевтического ингредиента в форме порошков, диспергируемых в полости рта.

5

Пример 12

Сравнительный тест: органолептическая оценка перорально распадающихся таблеток из Примеров 5-6 в китайской заявке на патент CN104546747.

Сравнительный тест проводили *in vivo* с использованием перорально распадающихся таблеток, изготовленных в соответствии с идеей Примеров 5 и 6 в китайской заявке на патент CN104546747.

Органолептическую оценку проводили в соответствии с методикой, описание которой приведено выше в Примере 10 настоящего изобретения.

Результаты сравнительного теста приведены в Таблицах 11 и 12 ниже:

15

Таблица 11: Органолептическая оценка содержащих сафинамид перорально распадающихся таблеток из Примера 5 китайской заявки на патент CN'747

Субъект	Присвоенный балл
A	5
B	5
C	4
D	4
E	4

20

Таблица 12: Органолептическая оценка содержащих сафинамид перорально распадающихся таблеток из Примера 6 китайской заявки на патент CN'747

Субъект	Присвоенный балл
A	4
B	4
C	4
D	5
E	4

25

Сравнительный тест подтверждает неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента (метансульфонат сафинамида), и также тот факт, что указанные неприятные органолептические нотки не были полностью замаскированы диспергируемыми в полости рта композициями предшествующего уровня техники.

30

Пример 13

Сравнительный тест: оценки *in vitro* маскирования вкуса перорально

распадающихся таблеток из Примера 5 китайской заявки на патент CN104546747.

Оценку свойств маскирования вкуса перорально распадающихся таблеток, изготовленных в соответствии с идеей Примера 5 в китайской заявке на патент CN104546747, проводили путем определения процента высвобождения активного ингредиента в ходе испытания на растворимость указанной лекарственной формы в смоделированной слюне при значении рН, составлявшем приблизительно 6,8; высвобождение не более 10% дозы через 1 минуту рассматривается как удовлетворительное.

10 Результаты оценки растворимости приведены в Таблице 13 ниже, в которой дается их сравнение с соответствующим процентным высвобождением сафинамида, содержащегося в перорально диспергируемых таблетках, изготовленных в соответствии с идеей, описанной в Примере 6 настоящего изобретения.

15 Таблица 13: Растворение перорально распадающихся таблеток, содержащих мезилат сафинамида

Образец	% (10 секунд)	% (1 минута)
Пример 5 (CN'747)	27	66
Пример 6 (таблетка 3)	0,8	1

Приведенные выше сравнительные тесты подтверждают, что проблема 20 неудовлетворительных органолептических характеристик активного ингредиента не была ни определена, ни решена в рамках известного уровня техники; указанные сравнительные тесты подтверждают тот факт, что при отсутствии эффективного маскирования вкуса сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, диспергируемые в полости рта таблетки известного уровня техники приводят к полному восприятию пациентом вкуса 25 активного ингредиента, сопровождаемому утратой приемлемости лекарственной формы и потерей приверженности к лечению с последующим ухудшением клинической картины.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Множество частиц, при этом каждая из частиц включает:
 - a. ядро, содержащее сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль;
 - 5 b. маскирующую вкус полимерную композицию, образующую оболочку на ядре; отличающихся тем, что ядро включает инертную частицу, покрытую слоем сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли с использованием связующего вещества.
2. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что размер частиц составляет не
10 более 500 мкм.
3. Множество частиц по одному из предшествующих пунктов, отличающихся тем, что ядро включает метансульфонат сафинамида.
4. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что связующее вещество выбрано из повидона (PVP), полиэтиленгликоля (PEG), клейстеризованного крахмала,
15 гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы и их смеси.
5. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что инертная частица является частицей микрокристаллической целлюлозы.
6. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что содержание маскирующей
20 вкус полимерной композиции находится в пределах 10-70%.
7. Множество частиц по п. 6, отличающихся тем, что содержание маскирующей
20 вкус полимерной композиции находится в пределах 20-40%.
8. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что маскирующая вкус
полимерная композиция включает смесь водонерастворимых и водорастворимых
полимеров на основе целлюлозы.
- 25 9. Множество частиц по п. 1, отличающихся тем, что маскирующая вкус
полимерная композиция включает пластификатор.
10. Множество частиц по п. 9, отличающихся тем, что содержание пластификатора
составляет не менее 2%.
11. Способ изготовления множества частиц по п. 1, при этом способ включает:
30 a. нанесение слоя активного фармацевтического ингредиента на инертную частицу для формирования ядра;
b. нанесение на ядро оболочки из маскирующей вкус полимерной композиции.
12. Способ по п. 11, дополнительно включающий растворение или
диспергирование активного фармацевтического ингредиента в водном растворителе в
35 присутствии связующего вещества.
13. Перорально распадающаяся таблетка, содержащая множество частиц по п. 1.

14. Перорально распадающаяся таблетка по п. 13, имеющая качественный и количественный состав, приведенный в Таблице 5:

Таблица 5

5

Компонент	%
Частицы	20-70
Разбавитель	20-40
Связующее вещество	2-20
Разрыхлитель	7-16
Лубрикант	1-4
Всего	100

10

15. Применение множества частиц по п. 1 при изготовлении лекарственной формы для перорального применения.