

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290424** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.24

(22) Дата подачи заявки
2020.09.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) ГРАНУЛА С ПОКРЫТИЕМ, ТВЕРДАЯ ДИСПЕРСИЯ И ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОБРОМИД ВОРТИОКСЕТИНА, ДЛЯ МАСКИРОВКИ ВКУСА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ

(31) 201910571194.3

(32) 2019.09.04

(33) CN

(86) PCT/CN2020/113341

(87) WO 2021/043227 2021.03.11

(71) Заявитель:
**СИЗОНС БИОТЕКНОЛОДЖИ
(ТАЙЧЖОУ) КО., ЛТД. (CN)**

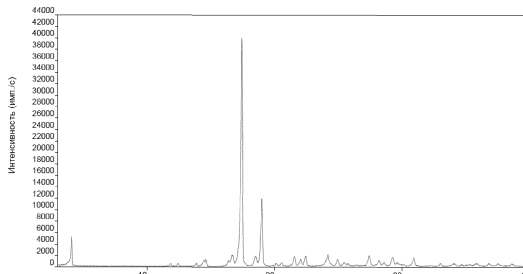
(72) Изобретатель:

**Цзя Цян, Хуан Фа, Ван Жу, Ян
Цзиньцзинь, Вэй Юбин, Ма Тяньхуа,
Ван Юньчжун, Ху Яньюнь, Чу Чанху
(CN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Гранула с покрытием, твердая дисперсия, композиция и препарат для маскировки вкуса в ротовой полости, которые улучшают эффект маскировки вкуса гидробромида вортиоксетина и улучшают приверженность лечению и соблюдение пациентом режима лечения.



A1

202290424

202290424

A1

ГРАНУЛА С ПОКРЫТИЕМ, ТВЕРДАЯ ДИСПЕРСИЯ И ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОБРОМИД ВОРТИОКСЕТИНА, ДЛЯ МАСКИРОВКИ ВКУСА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ

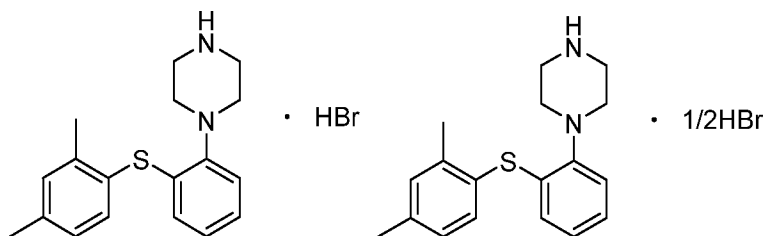
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических препаратов, в частности, к грануле с покрытием, твердой дисперсии, комбинации и композиции для маскировки вкуса при пероральном приеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вортиоксетин представляет собой многоцелевой антидепрессант, обладающий антагонизмом к рецептору 5-HT₃ и агонизмом к рецептору 5-HT_{1A}, и его используют для лечения большого депрессивного расстройства. В настоящее время в клинической практике в качестве активного ингредиента используют гидробромид вортиоксетина, который был разработан совместно компаниями Takeda и H. Lundbeck. Препарат одобрен FDA 30 сентября 2013 года для продажи под торговым наименованием Бринтелликс. Одобрены четыре дозировки: 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг, и лекарственная форма представляет собой таблетки с пленочным покрытием.

Химическое название гидробромида вортиоксетина: гидробромид 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина. Название согласно Российской номенклатуре химических соединений: гидробромид вортиоксетина с молекулярной формулой C₁₈H₂₂N₂S·HBr. Кроме того, в патенте US9562024B2 описано соединение полугидробромид вортиоксетина, то есть на каждые две молекулы вортиоксетина приходится одна молекула бромистоводородной кислоты, и молекулярная формула представляет собой C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr. Ниже представлены структурные формулы C₁₈H₂₂N₂S·HBr и C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr:



Депрессивное расстройство является распространенным заболеванием, требующим серьезного клинического вмешательства. Однако в начале депрессии пациенты часто отказываются от лечения или не соблюдают режим и выплевывают таблетки, которые они приняли, когда медицинский сотрудник или сестра, обеспечивающая уход на дому, этого не

видят. Обычные таблетки и капсулы представляют собой «цельные таблетки», поэтому их прием остается опасным для душевнобольных пациентов, пожилых людей и лежачих больных (таблетки застревают в пищеводе). Таким образом, существует клиническая потребность в более удобных лекарственных формах для улучшения приверженности лечению или соблюдения режима приема препарата пациентами. Диспергируемый в ротовой полости лекарственный продукт обеспечивает возможность помещения лекарственного средства в полость рта в виде дисперсных композиций (таких как гранулы, порошки, суспензии, сухие суспензии) или жидких композиций (таких как пероральные суспензии), или быстрого превращения в ротовой полости в дисперсное состояние или в жидкое состояние (например, таблетки, распадающиеся в ротовой полости, таблетки, диспергируемые в ротовой полости). Диспергируемая в ротовой полости лекарственная форма является наиболее подходящим техническим средством улучшения соблюдения режима лечения пациентами с депрессией. Среди них наилучшей лекарственной формой является таблетка, распадающаяся в ротовой полости, поскольку она удобна для применения, удобна для обращения, удобна для транспортировки и имеет стабильное качество, примерами являются таблетки алпразолама, распадающиеся в ротовой полости, таблетки оланзапина, распадающиеся в ротовой полости, и таблетки рисперидона, распадающиеся в ротовой полости, и т.д.

Вследствие физических и химических свойств, а также клинического соответствия АФИ вортиоксетина, до настоящего времени на рынке доступно лишь несколько других лекарственных форм.

Как лактат вортиоксетина, реализуемый в Европе, так и гидробромид вортиоксетина вызывают сильное раздражение слизистой рта и обуславливают дискомфорт потребителя при попадании в рот, особенно на поверхность языка, даже после полоскания, и такое раздражение продолжается полдня или даже дольше. Это приводит к ухудшению соблюдения режима приема препарата и ограничению применения пероральных композиций, воздействующих на полость рта. Таким образом, существует потребность в получении диспергируемых в ротовой полости лекарственных форм, отличных от таблеток с пленочным покрытием, для преодоления проблемы раздражения слизистой оболочки.

Для преодоления неприятного вкуса лекарств обычно используют два способа. Первый способ заключается в уменьшении растворимости лекарственного соединения для снижения воздействия препарата в ротовой полости. Другой способ заключается в изменении способности лекарственного соединения взаимодействовать с вкусовыми рецепторами, нарушая работу вкусовых рецепторов, что может вызывать неизвестные

побочные эффекты. Таким образом, первый способ является более безопасным для пациентов. Для уменьшения раздражения, вызванного лекарственным средством, в ротовой полости необходимо уменьшить воздействие лекарственного средства в ротовой полости и снизить растворение лекарственного средства. Однако при уменьшении растворения лекарственного средства происходит также замедление абсорбции лекарственного средства, что ухудшает абсорбцию и метаболизм лекарственной формы с мгновенным высвобождением и снижает эффективность и безопасность лекарственного средства. Такое техническое противоречие также является основным техническим препятствием для получения коммерчески реализуемого продукта в лекарственной форме с мгновенным высвобождением без маскировки вкуса при пероральном приеме. В частности, при улучшении состояния пациента, когда он согласен следовать лечению и переходит на обычные таблетки мгновенного высвобождения с покрытием, указанные две лекарственные формы имеют разные скорости растворения и усвоения при метаболизме, что приводит к возможным физиологическим и патологическим проблемам после перехода пациента на другое лечение.

Применение вкусоароматических агентов для изменения вкуса также является способом корректировки неприятного вкуса, такого как горечь и терпкость АФИ, но влияние вкусоароматического агента на смягчение раздражающей способности вортиоксетина является очень слабым.

На протяжении многих лет одобренный пероральный раствор лактата вортиоксетина не был принят на рынке вследствие его высокой раздражающей способности. Таким образом, существует острая потребность в разработке новых композиций мгновенного высвобождения с маскировкой вкуса при пероральном приеме, подходящих для пациентов с депрессией, для удовлетворения потребностей клинической персонифицированной медицины.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

С учетом проблем, вызываемых вортиоксетином в отношении раздражения слизистой оболочки рта и поверхности языка, а также его неудовлетворительным вкусом, в одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложены лекарственные композиции вортиоксетина с мгновенным высвобождением, маскирующие вкус, которые могут улучшать приверженность лечению и соблюдение режима лечения пациентом, посредством использования соответствующих вспомогательных веществ и способов получения.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложены диспергируемые в ротовой полости композиции полугидробромида вортиоксетина, которые содержат полугидробромид вортиоксетина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемые в ротовой полости композиции согласно настоящему изобретению представляют собой таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии или растворы.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена диспергируемая в ротовой полости композиция полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, которая содержит полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, маскирующие вкус.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения и в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, согласно настоящему изобретению, полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина покрыт вспомогательными веществами, маскирующими вкус, с образованием гранул с покрытием.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в указанных гранулах с покрытием представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон или поливиниловый спирт.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в указанной грануле с покрытием включают щелочные вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанные гранулы с покрытием содержат противослеживающий агент.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, диспергирован во вспомогательном веществе, маскирующем вкус, с образованием твердой дисперсии.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в указанных твердых покрытиях представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты,

хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоль. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в упомянутых твердых дисперсиях включают щелочные вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в твердых дисперсиях смешан с щелочными вспомогательными веществами.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в твердых дисперсиях смешан с по меньшей мере одним из ортофосфата натрия, гидрофосфата натрия, гидрофосфата калия, карбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, цитрата калия, ацетата натрия, гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия или меглумина с образованием композиции.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена гранула полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с покрытием, маскирующая вкус, при этом вспомогательные вещества покрытия, маскирующие вкус в указанных гранулах с покрытием, маскирующих вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон или поливиниловый спирт.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанные вспомогательные вещества покрытия, маскирующие вкус, включают щелочные вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанные вспомогательные вещества покрытия, маскирующие вкус, включают противослеживающие агенты.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая дисперсия полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, в которой вспомогательные вещества, маскирующие вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоль.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанные вспомогательные вещества, маскирующие вкус, включают щелочные вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена композиция

полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, которая содержит полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина и щелочные вспомогательные вещества.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения щелочные вспомогательные вещества в композиции, маскирующей вкус, представляют собой по меньшей мере одно из ортофосфата натрия, гидрофосфата натрия, гидрофосфата калия, карбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, цитрата калия, ацетата натрия, гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия или меглума.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения сополимеры метакриловой кислоты в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, в гранулах с покрытием, маскирующих вкус, или в твердой дисперсии, маскирующей вкус, представляют собой полиакриловые смолы.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полиакриловая смола в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, в грануле с покрытием, маскирующей вкус, или в твердой дисперсии, маскирующей вкус, представляет собой полиакриловую смолу II или полиакриловую смолу IV.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, или в грануле с покрытием, маскирующей вкус, покрыт вспомогательными веществами, маскирующими вкус, с образованием гранулы с покрытием, и при этом указанная гранула с покрытием дополнительно диспергирована во вспомогательных веществах, маскирующих вкус, с образованием твердой дисперсии; кроме того, полученная твердая дисперсия может быть дополнительно смешана с щелочными вспомогательными веществами.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанный полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции или в твердой дисперсии, маскирующей вкус, диспергирован во вспомогательных веществах, маскирующих вкус, с образованием твердой дисперсии, при этом указанная твердая дисперсия дополнительно покрыта вспомогательными веществами, маскирующими вкус, с образованием гранулы с покрытием; кроме того, полученная гранула с покрытием может быть дополнительно смешана с щелочными вспомогательными веществами.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости

композиции, маскирующей вкус, или в грануле с покрытием, маскирующей вкус, покрыт вспомогательными веществами, маскирующими вкус, с образованием гранулы с покрытием, при этом указанная гранула с покрытием может быть дополнительно смешана с щелочными вспомогательными веществами.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанный полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции или в твердой композиции, маскирующей вкус, диспергирован во вспомогательных веществах, маскирующих вкус, с образованием твердой дисперсии, при этом указанная твердая дисперсия дополнительно смешана с щелочными вспомогательными веществами.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в указанной диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, или в грануле с покрытием, маскирующей вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон или поливиниловый спирт.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в указанной диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, или в твердой дисперсии, маскирующей вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоли.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения щелочные вспомогательные вещества в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, или в композиции, маскирующей вкус, представляют собой по меньшей мере одно из ортофосфата натрия, гидрофосфата натрия, гидрофосфата калия, карбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, цитрата калия, ацетата натрия, гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия или меглумина.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения массовое отношение полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, в грануле с покрытием, маскирующей вкус, в твердой дисперсии, маскирующей вкус, или в композиции, маскирующей вкус, к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, маскирующему вкус, используемому для получения покрытий или твердых дисперсий, составляет 1:0,1-1:5. Например, 1:0,3-1:3, 1:0,5-1:1,5 и, например, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 или 1:5.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому щелочному вспомогательному веществу примерно 1:0,01-1:1,1. Например, 1:0,01-1:1 и, например, 1:0,01, 1:0,02, 1:0,03, 1:0,04, 1:0,05, 1:0,06, 1:0,07, 1:0,08, 1:0,09, 1:0,1, 1:0,5, 1:1, 1:1,1.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, гранула с покрытием, маскирующая вкус, твердая дисперсия, маскирующая вкус, или композиция, маскирующая вкус, согласно настоящему изобретению представляет собой кристаллическое или аморфное вещество.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, гранула с покрытием, маскирующая вкус, твердая дисперсия, маскирующая вкус, или композиция, маскирующая вкус, согласно настоящему изобретению также содержит наполнитель, вкусоароматический агент, регулятор высвобождения, пластификатор, противослеживающий агент и/или разрыхлитель.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения противослеживающий агент представляет собой тальк, составляющий 5%-25% от общей массы гранулы с покрытием, маскирующей вкус, например, 10%-20% и, например, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вкусоароматический агент представляет собой неотам, составляющий 0,05%-0,5% от общей массы диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, например, 0,1%, 0,2% или 0,3%.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения регулятор высвобождения представляет собой полиэтиленгликоль или щелочное вспомогательное вещество.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят, кроскармеллозу натрия, кросповидон и их комбинации, содержание которых составляет 1-8% от общей массы диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, предпочтительно 2-6%.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, гранула с покрытием, маскирующая вкус, твердая дисперсия, маскирующая вкус, или комбинация, маскирующая вкус, представлена (или получена) в виде таблеток, гранул, капсул, порошков, суспензий, сухих суспензий,

растворов. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина в диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, в грануле с покрытием, маскирующей вкус, в твердой дисперсии, маскирующей вкус, или в комбинации, маскирующей вкус, является аморфным или кристаллическим.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение полугидробромида вортиоксетина для получения диспергируемой в ротовой полости композиции, диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, гранулы с покрытием, маскирующей вкус, твердой дисперсии, маскирующей вкус, или комбинации, маскирующей вкус. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения пероральные дисперсии или диспергируемые в ротовой полости композиции, маскирующие вкус, представляют собой таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии и растворы. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение гидробромида вортиоксетина для получения диспергируемой в ротовой полости композиции, диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, гранулы с покрытием, маскирующей вкус, твердой дисперсии, маскирующей вкус, или комбинации, маскирующей вкус. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения пероральные дисперсии или диспергируемые в ротовой полости композиции, маскирующие вкус, представляют собой таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии и растворы. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения гранул полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, или их композиций с покрытием, маскирующих вкус, который включает:

- (1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полусоли или соли гидробромида вортиоксетина;
- (2a) диспергирование вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе,

нанесение покрытия на порошок полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина из вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе в кипящем слое и удаление растворителя с получением полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус; или

- (2b) добавление порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворитель с получением суспензии, удаление растворителя из указанной суспензии с помощью кипящего слоя, распылительной сушки или выпаривания с получением полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус;
- (3) необязательно, полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина получают в виде композиции.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения после измельчения осуществляют просеивание материалов через сито 20-300 меш, например, через сито 100, 150 или 200 меш.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения осуществляют диспергирование вспомогательного вещества, маскирующего вкус, и регулятора высвобождения в растворителе. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения регулятор высвобождения представляет собой полиэтиленгликоль или щелочное вспомогательное вещество. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан.

Предпочтительно в растворитель добавляют полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, регулятор высвобождения и пластификатор с получением суспензии полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина; более предпочтительно пластификатор представляет собой полиэтиленгликоль или триэтилцитрат; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, или их композиций с покрытием, который включает:

- (1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полусоли или соли гидробромида вортиоксетина;
- (2a) смешивание порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида

вортиоксетина со вспомогательными веществами, маскирующими вкус, нагревание при 50-150 °С для размягчения или разжижения, охлаждение для отверждения и измельчение с получением порошка; или

- (2b) растворение порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе и удаление растворителя из указанного раствора перегонкой, с помощью кипящего слоя или распылительной сушкой с получением порошка;
- (3) необязательно, порошок, полученный на стадии (2a) или (2b), получают в виде композиции.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения после измельчения осуществляют просеивание материалов через сито 20-300 меш, например, через сито 100, 150 или 200 меш.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения смешивают порошок полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, и регулятор высвобождения.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоли.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения сополимер метакриловой кислоты представляет собой полиакриловую смолу.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения полиакриловая смола представляет собой полиакриловую смолу II или полиакриловую смолу IV.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения комбинации полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, или их композиций, маскирующей вкус, который включает:

- (1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полусоли или соли гидробромида вортиоксетина;
- (2) смешивание порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с щелочными вспомогательными веществами с получением комбинации, маскирующей вкус;
- (3) необязательно, комбинацию, маскирующую вкус, получают в виде композиции.

Предпочтительно после измельчения материалы просеивают через сито 50-300 меш, более предпочтительно через сито 100-200 меш.

Предпочтительно щелочные вспомогательные вещества представляют собой ортофосфат натрия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, цитрат калия, ацетат натрия, гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия или меглумин.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения указанный порошок может быть получен в виде обычной композиции с применением способов, известных в данной области техники.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, маскирующему вкус, составляет 1:0,1-1:5, например, 1:0,5-1:1,5, 1:0,3-1:1,5, 1:0,3-1:1,3 и, например, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 или 1:5; массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому щелочному вспомогательному веществу составляет 1:0,01-1:1,1, предпочтительно 1:0,01-1:1. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая дисперсия, содержащая полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, при этом массовое отношение полугидробромида вортиоксетина к полиакриловой смоле IV составляет 1:0,1-1:5, например, 1:0,3-1:2, 1:0,5-1:1,5 и, например, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 или 1:5.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая дисперсия, содержащая гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, при этом массовое отношение полугидробромида вортиоксетина к полиакриловой смоле IV составляет 1:0,1-1:5, например, 1:0,3-1:2, 1:0,5-1:1,5 и, например, 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 или 1:5.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения твердая дисперсия, содержащая полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, имеет характеристические пики, представленные на фиг. 20.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения твердая дисперсия, содержащая гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, имеет характеристические пики, представленные на фиг. 22.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, для твердой дисперсии, содержащей полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, или для твердой

дисперсии, содержащей гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции, полученный с использованием излучения Cu-K α , имеет характеристические пики, приведенные в углах 2 θ , в следующих положениях: 4,2 $\pm$ 0,2°, 14,5 $\pm$ 0,2°, 17,4 $\pm$ 0,2°, 19,2 $\pm$ 0,2° и 22,6 $\pm$ 0,2°.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, для твердой дисперсии, содержащей полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, или для твердой дисперсии, содержащей гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции, полученный с использованием излучения Cu-K α , имеет характеристические пики, приведенные в углах 2 θ , в следующих положениях: 4,2 $\pm$ 0,2°, 14,5 $\pm$ 0,2°, 16,6 $\pm$ 0,2°, 17,4 $\pm$ 0,2°, 19,2 $\pm$ 0,2°, 21,5 $\pm$ 0,2°, 22,6 $\pm$ 0,2°, 24,4 $\pm$ 0,2°, 26,0 $\pm$ 0,2°, 28,2 $\pm$ 0,2° и 29,0 $\pm$ 0,2°.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения твердая дисперсия, содержащая полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, или твердая дисперсия, содержащая гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, содержит также по меньшей мере один из ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и ПЭГ 8000. В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения массовое отношение полиакриловой смолы IV к по меньшей мере одному из ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и ПЭГ 800 составляет 1:0,05-1:2, например, 1:0,05, 1:0,1, 1:0,5, 1:1, 1:1,5 или 1:2.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение диспергируемой в ротовой полости композиции полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, маскирующей вкус, в грануле с покрытием, маскирующей вкус, в твердой дисперсии, маскирующей вкус, и в комбинации, маскирующей вкус, для получения антидепрессантного лекарственного средства.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена диспергируемая в ротовой полости композиция полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, маскирующая вкус, гранула с покрытием, маскирующая вкус, твердая дисперсия, маскирующая вкус, и комбинация, маскирующая вкус, которые используют для лечения депрессивного расстройства или для получения антидепрессантного лекарственного средства.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения депрессивного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, диспергируемой в ротовой полости композиции полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, маскирующей вкус, гранулы с покрытием, маскирующей вкус, твердой дисперсии, маскирующей вкус, или комбинации, маскирующей вкус.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемые в ротовой полости композиции обеспечивают возможность существования лекарственного средства в ротовой полости в состоянии дисперсных композиций (например, гранул, порошков, суспензий, сухих суспензий) или жидких композиций (например, пероральных суспензий), или они могут быть быстро преобразованы в дисперсное состояние или в жидкость (например, таблетки, распадающиеся в ротовой полости, диспергируемые в ротовой полости таблетки) в ротовой полости.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения порошок гидробромида вортиоксетина покрывают подходящими полимерными вспомогательными веществами, маскирующими вкус, с получением гранул с покрытием, затем получают диспергируемые в ротовой полости композиции в соответствии с известным способом получения пероральных композиций.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина содержит гидробромид вортиоксетина, один полимер, выбранный из полимера, маскирующего вкус, хитозана и деацетилированного хитозана, и другие вспомогательные вещества. Массовое отношение гидробромид вортиоксетина : полимер, содержащий диметиламиноэтильное звено, хитозан или деацетилированный хитозан = 1:0,1-1:5, например, 0,3-1:3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина также содержит противослеживающий агент для предотвращения слипания во время получения гранул с покрытием, маскирующих вкус, и его содержание (в пересчете на общую массу гранул, маскирующих вкус) составляет 5%-25%. Противослеживающий агент может представлять собой тальк.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина также содержит вкусоароматический агент, и его содержание (доля от общей массы композиции) составляет 0,05%-0,5%. Вкусоароматический агент может представлять собой неотам.

Второе решение, предложенное в одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, заключается в составлении гидробромида вортиоксетина и подходящих полимерных вспомогательных веществ в кристаллическую или аморфную твердую дисперсию, с последующим получением диспергируемых в ротовой полости композиций в

соответствии с известным способом получения пероральных композиций.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, содержит гидробромид вортиоксетина, один полимер, выбранный из полимера, маскирующего вкус, хитозана и деацетилированного хитозана, и другие вспомогательные вещества. Массовое отношение гидробромид вортиоксетина: полимер, содержащий диметиламиноэтильное звено, хитозан или деацетилированный хитозан = 1:0,3-1:5.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, также содержит вкусоароматический агент, и его содержание (доля от общей массы композиции) составляет 0,05%-0,5%. Вкусоароматический агент может представлять собой неотам.

Третье решение, предложенное в одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, заключается в использовании слабощелочных вспомогательных веществ для временного изменения pH среды, в которой диспергируется лекарственное средство в ротовой полости, что обуславливает уменьшение растворения лекарственного средства в ротовой полости до уровня ниже порога стимуляции, с последующим восстановлением до кислотного значения pH среды в желудочном соке, что обеспечивает решение проблем перорального воздействия и растворения, а также метаболизма абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, содержит гидробромид вортиоксетина, щелочной или слабощелочной агент, маскирующий вкус, и вкусоароматический агент. Массовое соотношение гидробромид вортиоксетина ($C_{18}H_{22}N_2S \cdot 1/2HBr$ или $C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$): щелочной или слабощелочной агент, маскирующий вкус, и вкусоароматический агент = 1:(0,0001-0,01), например, 1:(0,0009 - 0,009).

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вспомогательные вещества, маскирующие вкус, в диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус, представляют собой фармацевтические щелочные вспомогательные вещества, включая, но не ограничиваясь ими, ортофосфат натрия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, цитрат калия, ацетат натрия, гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия или меглумин.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вкусоароматический агент в диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина,

маскирующей вкус, представляет собой фармацевтически приемлемый вкусоароматический агент, включая, но не ограничиваясь им, неотам.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения частицы гидробромида вортиоксетина с покрытием, маскирующие вкус, или твердая дисперсия гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, может быть получена в виде пероральной композиции гидробромида вортиоксетина для диспергирования в ротовой полости.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения форма воздействия на ротовую полость или дисперсные композиции гранул с покрытием, маскирующие вкус, или твердые дисперсии гидробромида вортиоксетина, маскирующие вкус, включают, но не ограничиваясь ими, композиции, которые могут существовать в виде дисперсных композиций (например, гранул, порошков, суспензий, сухих суспензий) или в виде растворных композиций (например, пероральных растворов) в ротовой полости, или которые могут быстро превращаться в дисперсное или растворное состояние в ротовой полости (например, таблетки, распадающиеся в ротовой полости, диспергируемые в ротовой полости таблетки).

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы получения композиций гидробромида вортиоксетина, маскирующих вкус, которые включают по меньшей мере три способа получения.

Способ получения 1:

- (1) измельчение гидробромида вортиоксетина с получением порошка гидробромида вортиоксетина; предпочтительно просеивание материала после измельчения через сито 20-300 меш, более предпочтительно через сито 100-200 меш;
- (2a) диспергирование вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе, нанесение на порошок гидробромида вортиоксетина покрытия из вспомогательных веществ, маскирующих вкус, с помощью кипящего слоя и удаление растворителя с получением гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус; предпочтительно диспергирование вспомогательных веществ, маскирующих вкус, и регулятора высвобождения в растворителе; более предпочтительно регулятор высвобождения представляет собой полиэтиленгликоль или щелочные вспомогательные вещества; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан; или
- (2b) добавление порошка гидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворитель с получением суспензии, удаление растворителя с помощью кипящего слоя, распылительной сушки или выпаривания с получением

гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус; предпочтительно в растворитель добавляют гидробромид вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, регулятор высвобождения и пластификатор с получением суспензии гидробромида вортиоксетина; предпочтительно пластификатор представляет собой полиэтиленгликоль или триэтилцитрат; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан;

(3) необязательно, гидробромид вортиоксетина с покрытием получают в виде композиции.

Способ получения 2:

(1) измельчение гидробромида вортиоксетина с получением порошка гидробромида вортиоксетина; предпочтительно просеивание материала после измельчения через сито 20-300 меш, более предпочтительно через сито 100-200 меш;

(2a) смешивание порошка гидробромида вортиоксетина со вспомогательными веществами, маскирующими вкус, нагревание при 50-150 °С для размягчения или ожижения, охлаждение для отверждения и измельчение с получением порошка; предпочтительно смешивают порошок гидробромида вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, и регулятор высвобождения; или

(2b) растворение порошка полугидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе и удаление растворителя перегонкой, с помощью кипящего слоя или распылительной суши с получением порошка; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или дихлорметан;

(3) необязательно, порошок, полученный на стадии (2a) или (2b), получают в виде композиции.

Способ получения 3:

(1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка; предпочтительно просеивание материала после измельчения через сито 50-300 меш, более предпочтительно через сито 100-200 меш;

(2) смешивание порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с щелочными вспомогательными веществами с получением композиции, маскирующей вкус; предпочтительно щелочные вспомогательные вещества представляют собой ортофосфат натрия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, цитрат калия, ацетат натрия, гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия или меглумин;

(3) необязательно, комбинацию, маскирующую вкус, получают в виде композиции.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения в вышеуказанных способах можно использовать полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, и можно использовать аморфный или кристаллический полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения три способа получения, упомянутые выше, можно осуществлять независимо друг от друга или в комбинации друг с другом, или можно осуществлять в комбинации с известным способом получения.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения регулятор высвобождения в вышеуказанных способах получения включает, но не ограничиваясь ими, маннит, сорбит, ксилит, полиэтиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу и/или гидроксипропилметилцеллюлозу.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения пластификатор в вышеуказанных способах получения включает, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоль и/или триэтилцитрат.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения способы получения диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус, включают применение одной или более фармацевтически приемлемых смолы и гидробромида вортиоксетина для совместного растворения в одном или более фармацевтически приемлемых растворителях с получением истинного раствора; после удаления растворителя с помощью ротационного испарения, распылительной сушки или гранулирования в кипящем слое получают твердую дисперсию микрокристаллического гидробромида вортиоксетина в ограниченном пространстве полимера; в соответствии с обычным способом получения, добавляют другие известные вспомогательные вещества в предписанном количестве, а затем, используя низкомолекулярный щелочной материал для маскировки вкуса, также может быть получена пероральная дисперсная композиция гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, перорального типа воздействия.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения в растворителе растворяют полиакриловую смолу IV и полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, и массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к полиакриловой смоле IV составляет 1:0,1-1:5, предпочтительно 1:0,3-1:2, более предпочтительно 1:0,5-1:1,5. Затем удаляют растворитель с получением твердой дисперсии, и дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит характеристические пики при: $4,2 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$ и $22,6 \pm 0,2^\circ$; кроме того, характеристические пики дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции

содержит характеристические пики при: $4,2 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $16,6 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$, $21,5 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $24,4 \pm 0,2^\circ$, $26,0 \pm 0,2^\circ$, $28,2 \pm 0,2^\circ$ и $29,0 \pm 0,2^\circ$. В исследованиях стабильности доказано, что такая твердая дисперсия стабильна при растворении, стабильна в отношении примесей и стабильна в кристаллическом состоянии.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения способы получения диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус, включают применение одной или более фармацевтически приемлемых смол и гидробромида вортиоксетина для совместного растворения в одном или более фармацевтически приемлемых растворителях и последующее уменьшение растворимости раствора или удаление растворителя, при этом вортиоксетин и смола образуют твердую дисперсию и ее гранулы; в соответствии с обычным способом получения, добавление других известных вспомогательных веществ в предписанном количестве может обеспечивать получение диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус; при этом вортиоксетин существует в смоле в состоянии ионов или молекул и взаимодействует с функциональными группами смолы, что замедляет диссоциацию в среде ротовой полости, а после прохождения через желудочно-кишечный сок может происходить быстрая диссоциация с образованием вортиоксетина в желудочно-кишечном тракте.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения способы получения диспергируемой в ротовой полости композиции гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус, включают применение одной или более фармацевтически приемлемых смол и гидробромида вортиоксетина для совместного растворения в одном или более фармацевтически приемлемых растворителях и последующее уменьшение растворимости (например, добавление слабых растворителей или понижение температуры) раствора или удаление растворителя с получением аморфной твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина; в соответствии с известным способом получения, добавляют другие известные вспомогательные вещества в предписанном количестве, выборочно, во внешние вспомогательные вещества добавляют щелочные вспомогательные вещества. Щелочные вспомогательные вещества могут изменять микроокружение рецепторов слизистой оболочки и вкусовых сосочков и уменьшать раздражение; при этом гидробромид вортиоксетина существует в аморфном агрегатном состоянии.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения смолы включают, но не ограничиваются ими, следующие линейные полимерные материалы: полиакриловые смолы (типа L, S или типа II, III, IV), метакриловую кислоту, содержащую функциональные группы

-NH₂, NR₂, -COOH, -COO⁻, -SO₃H или -SO₃⁻, дивинилбензолные смолы и полистирольные смолы.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения способы получения диспергируемых в ротовой полости композиций гидробромида вортиоксетина, маскирующих вкус, включают смешивание одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, маскирующих вкус, одного или более фармацевтически приемлемых регуляторов высвобождения с гидробромидом вортиоксетина, затем получение твердой дисперсии способами гранулирования из горячего расплава и экструзии из горячего расплава, в соответствии с известным способом получения, добавление других известных вспомогательных веществ в предписанном количестве, затем твердая дисперсия может быть смешана с щелочными вспомогательными веществами, маскирующими вкус, или дополнительно покрыта вспомогательными веществами, маскирующими вкус. Диспергируемая в ротовой полости композиция гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, обеспечивает медленное высвобождение или отсутствие высвобождения в среде ротовой полости, и может быстро диссоциировать в желудочно-кишечном тракте после прохождения через среду желудочного сока с образованием гидробромида вортиоксетина, который абсорбируется в желудочно-кишечном тракте.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения щелочные линейные полимерные материалы включают, но не ограничиваясь ими, полиакриловые смолы (например, типа II или IV), хитозан или полимеры аминсахаров.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения регулятор высвобождения включает, но не ограничиваясь ими, маннит, сорбит, ксилит, полиэтиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

Автором изобретения неожиданно обнаружено, что полугидробромид вортиоксетина (C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr) является существенно более слабым раздражителем, чем гидробромид вортиоксетина (C₁₈H₂₂N₂S·HBr), даже при пересчете на одинаковое количество C₁₈H₂₂N₂S. Существует небольшая разница растворимости между указанными двумя солями в ацетатно-натриевой среде, которая имитирует среду в ротовой полости с pH 6,8 (с использованием метода Фармакопеи США, растворимость гидробромида вортиоксетина составляет 0,15 мг/мл, а растворимость полугидробромида вортиоксетина составляет 0,14 мг/мл), но раздражающая способность полугидробромида вортиоксетина существенно меньше.

Поскольку полугидробромид вортиоксетина вызывает меньшее раздражение ротовой полости и языка, его можно составлять в твердую лекарственную форму с полимерными

вспомогательными веществами, что существенно улучшает скорость растворения и общую скорость растворения вортиоксетина в желудочно-кишечном тракте при сохранении отсутствия раздражения ротовой полости.

Скорость разрушения является важным клиническим показателем таблеток, распадающихся в ротовой полости, который, по рекомендациям фармакопей различных стран, должен составлять менее 1 минуты. В клинической практике чем выше указанная скорость, тем лучше, особенно для лекарственных средств, применяемых для пациентов с проблемами соблюдения режима лечения. Таблетки, распадающиеся в ротовой полости, полученные сублимационной сушкой, могут быть получены с применением технологии сублимационной сушки, в которой активные лекарственные ингредиенты равномерно диспергируют в растворе матричного материала в состоянии микропорошка или раствора, и количественно упаковывают каждую дозу диспергированной смеси, и после сублимационной сушки готовая композиция может распадаться за 5 секунд; но такой способ является сложным и трудным для промышленного применения. Прессованную таблетку, распадающуюся в ротовой полости, получают с применением общей технологии получения таблеток, и она также может обеспечивать достижение времени разрушения, составляющего 1 минуту, с использованием высокоэффективного разрыхлителя и снижения давления прессования таблеток. Однако уменьшение давления прессования таблеток существенно ухудшает прочность таблеток и сопряжено с множеством неудобств вследствие истирания и разрушения во время производства, транспортировки и применения. Исследователи используют различные разрыхлители для получения композиционного разрыхлителя. Это обеспечивает возможность получения готового продукта с нормальным диапазоном прочности таблетки и с контролируемым распадом в течение 10 секунд.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения композиционные разрыхлители включают, но не ограничиваясь ими, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллозу натрия и кросповидон.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение карбоксиметилкрахмала натрия, кроскармеллозы натрия и кросповидона составляет 1:1:1, и массовая доля в композиции составляет 1%-8%, соответственно, например, 2%-6%.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения используют полимеры, признанные безопасными. Известные в настоящее время формованные продукты такого типа полимеров включают, главным образом, полиакриловую смолу II типа и полиакриловую смолу IV типа (Eudragit E), среди которых Eudragit E представляет собой английскую торговую марку, а общее название – аминотилакрилатный сополимер. Он

включен в редакцию USP40-NF35 Фармакопеи США. В указаниях FDA описано, что максимальная суточная доза полимера составляет 214,28 мг при использовании в таблетках, распадающихся в ротовой полости, для маскировки вкуса, что может соответствовать требованиям маскировки вкуса гидробромида вортиоксетина. Его аналог E100 имеет такую же химическую структуру, физические и химические свойства и стандарты качества, и он также может соответствовать требованиям получения.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения вкус дополнительно улучшен посредством выборочного добавления вкусоароматического агента с одновременным обеспечением жидких препаратов разного вкуса. Один из вкусоароматических агентов, применяемых в указанной технологии, представляет собой неотам, который включен в редакцию USP40-NF35 Фармакопеи США. Неотам широко используют в качестве пищевой добавки.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения применение щелочных вспомогательных веществ в качестве агента, маскирующего вкус, может существенно снижать раздражение языка, и раздражение может быть снижено до уровня, приемлемого для клинического лечения.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения используемый агент, маскирующий вкус, представляет собой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Композиция, предложенная в одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, может улучшать приверженность лечению и соблюдение пациентом режима лечения, улучшать растворение гидробромида вортиоксетина, потенциально улучшать биодоступность лекарственного средства и обеспечивает преодоление недостатков пероральной композиции вортиоксетина, известной из уровня техники, заключающихся в том, что такая лекарственная форма носит единичный характер и не соответствует требованиям клинической дифференциации и индивидуализированного введения.

Автором настоящего изобретения проведено исследование доступных на рынке таблеток гидробромида вортиоксетина с пленочным покрытием: после однократного введения дозировки 20 мг, 10 мг и 5 мг была заметна очевидная горечь и длительная задержка раздражения после диспергирования в ротовой полости. Раздражение ротовой полости ограничивает разработку и клиническое применение пероральных композиций, отличных от таблеток с пленочным покрытием.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полугидробромида вортиоксетина.

Фигура 2: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции α -формы гидробромида вортиоксетина.

Фигура 3: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции β -формы гидробромида вортиоксетина.

Фигура 4: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Urelease E100: ПЭГ 6000 = 1:0,23 после распылительной сушки.

Фигура 5: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус (полугидробромид вортиоксетина: Urelease E100: ПЭГ 6000 = 1:0,3:0,07).

Фигура 6: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус (α -форма гидробромида вортиоксетина: Urelease E100: ПЭГ 6000 = 1:0,3:0,07).

Фигура 7: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус (β -форма гидробромида вортиоксетина: Urelease E100: ПЭГ 6000 = 1:0,3:0,07).

Фигура 8: УФ-спектр гидробромида вортиоксетина в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 9: УФ-спектр Eudragit E PO в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 10: УФ-спектр смешанного порошка (гидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:0,5) в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 11: УФ-спектр смешанного порошка, полученного из горячего расплава (гидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:0,5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 12: УФ-спектр полугидробромида вортиоксетина в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 13: УФ-спектр порошка, полученного прямым смешиванием (полугидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:1,5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 14: УФ-спектр порошка, полученного из горячего расплава (полугидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:1,5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 15: УФ-спектр порошка, полученного прямым смешиванием (полугидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 16: УФ-спектр порошка, полученного из горячего расплава (полугидробромид вортиоксетина: Eudragit E PO=1:5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 17: УФ-спектр полиакриловой смолы IV в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 18: УФ-спектр порошка, полученного прямым смешиванием (гидробромид вортиоксетина: полиакриловая смола IV = 1:1,5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 19: УФ-спектр порошка, полученного из горячего расплава (гидробромид вортиоксетина: полиакриловая смола IV = 1:1,5), в 0,1 н. растворе хлористоводородной кислоты.

Фигура 20: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина и полиакриловой смолы IV.

Фигура 21: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы IV после распылительной сушки.

Фигура 22: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина и полиакриловой смолы IV.

Фигура 23: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина: полиакриловая смола II = 1:1,5.

Фигура 24: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы II (отгонка этанола-растворителя).

Фигура 25: дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина: полиакриловая смола II = 1:1,5.

ПРИМЕРЫ

Далее подробно описаны варианты реализации настоящего изобретения со ссылкой на конкретные примеры, но специалистам в данной области техники понятно, что приведенные примеры использованы лишь для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует толковать как ограничение объема изобретения.

Если в примерах не указаны конкретные условия, то их следует осуществлять в соответствии с обычными условиями и условиями, рекомендованными производителем или поставщиком. Те реагенты или приборы, для которых не указан производитель и конкретная модель, являются обычными продуктами, которые могут быть приобретены на рынке.

Полиакриловая смола II в контексте настоящего изобретения имеет название сополимер метилметакрилата и метакриловой кислоты (1:1) в Европейской Фармакопее и сополимер метакриловой кислоты типа A в Фармакопее США, а в Китайской Фармакопее она имеет название полиакриловая смола II. Например, она может быть приобретена у компании-поставщика Evonik Röhm GmbH (например, под торговым названием Eudragit L, Eudragit L100 и Eudragit L PO) или у компании Anhui Shanhe Pharmaceutical Excipients Co., Ltd.

(например, продукт под названием полиакриловая смола II).

Полиакриловая смола IV в контексте настоящего изобретения имеет название аминотакрилатный сополимер в Фармакопее США, а в Китайской Фармакопее она имеет название полиакриловая смола IV. Например, она может быть приобретена у компании-поставщика Evonik Röhm GmbH (например, под торговым названием Eudragit E100, Eudragit E PO), Guangzhou Maofeng Pharmaceutical Excipients Co., Ltd. (например, продукт под названием Urelease E, Urelease E100) или Anhui Shanhe Pharmaceutical Excipients Co., Ltd. (например, продукт под названием полиакриловая смола IV).

Другие полиакриловые смолы могут быть приобретены, например, у компании Evonik Röhm GmbH Corporation, например, под торговыми названиями Eudragit RL100, Eudragit L100, Eudragit RS PO и Eudragit S100. Вспомогательные вещества, использованные в примерах, не относятся к настоящему изобретению, при этом при получении композиций согласно настоящему изобретению могут быть использованы другие известные обычные и функциональные фармацевтические вспомогательные вещества в соответствии с лекарственной формой, стабильностью композиции и требованиями клинического применения. В приведенных примерах, если не указана конкретная использованная кристаллическая форма гидробромида вортиоксетина, это означает, что приемлемой является кристаллическая форма б, в или г.

Приборы, использованные в эксперименте:

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД): Прибор D/max-2200/pc, оснащенный гониометром θ - 2θ RINT2000 вертикального типа, монохроматором MO и сцинтилляционным счетчиком-детектором. Для сбора данных использовали программное обеспечение XG Operation. Прибор калибровали с помощью стандартного образца монокристалла кремния, идущего в комплекте с прибором. Условия обнаружения: диапазон сканирования угла 2θ : 3-40° или 3-50°, размер шага: 0,02°, скорость: 6°/мин. Процесс обнаружения: с использованием Cu мишени с длиной волны рентгеновских лучей $K\alpha$ 1,54 нм, энергия K (α 1) 40 кВ, сила тока 20 мА. Образцы тестировали при комнатной температуре и помещали требуемые образцы на Si P-неотражающую пластину. Перед испытанием образцы просеивали.

Спектрофотометр ультрафиолетового и видимого диапазона: UV-2600, Shimadzu, Япония.

Аналитические весы: AUW120D, Shimadzu.

Ротационный испаритель: R205, Taizhou Xinli Electronic Equipment Co., Ltd.

Печь с циркуляцией горячего воздуха: DHG-9070A, Shanghai Yiheng Scientific Instrument Co., Ltd.

Вортексный смеситель: Vortex-2, Shanghai Huxi Industrial Co., Ltd.

Многофункциональный кипящий слой: BWF-1G, Chongqing Enger Granulation Coating Technology Co., Ltd.

Вакуумный лиофилизатор: FD-2D, Beijing Boyikang Experimental Instrument Co., Ltd.

Роторный таблеточный пресс: ZP8, Shanghai Xinyuan Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.

Высокоэффективный автомат для нанесения покрытий: Labcoating IV, Shenzhen Xinyite Technology Co., Ltd.

Сухой гранулятор: GL-5B, Zhejiang Future Machinery Co., Ltd.

Гранулятор: P100, Shenzhen Xinyite Technology Co., Ltd.

Портативный pH-метр: STARTER 300.

Лиофилизатор: SCIENT2-30F, Ningbo Scientz Biotechnology Co., Ltd.

Автомат для упаковки в плоские блистеры: Zhejiang Future Machinery Co., Ltd.

Соответствующие способы сбора данных:

Метод испытания pH и воздействия (в пересчете на вортиоксетин): Получали таблетку указанного продукта (или порошок, эквивалентный 20 мг вортиоксетина), добавляли 5,0 г очищенной воды, инкубировали в течение 5 минут при 36 ± 2 °C при встряхивании и диспергировании без доступа воздуха, затем охлаждали до комнатной температуры и проверяли pH суспензии. Фильтровали через 0,22 мкм микропористую мембрану, брали 2,0 мл фильтрата и разбавляли до 10 мл очищенной водой с получением экспериментального раствора, и использовали раствор, количественно разбавленный очищенной водой до 10 мкг/мл (в пересчете на вортиоксетин), в качестве эталонного раствора, УФ методом определяли значение абсорбции при длине волны 226 нм, соответственно, и рассчитывали концентрацию и относительное растворение вортиоксетина.

$$\text{Относительное растворение} = \frac{\text{УФ поглощение образца} \times \text{концентрация эталонного раствора} \times 1000 \times 25}{\text{УФ поглощение эталонного раствора} \times 20} \times 100\%$$

Экспериментальный метод титрования для определения содержания брома в гидробромиде вортиоксетина:

Сначала получали титрант, 0,1 моль/л раствор нитрата серебра, а затем получали аналитический раствор 5 мг/мл эозина Y. Растворяли 0,3 г образца в 60 мл метанола. Добавляли 20 мл воды, 20 мл ледяной уксусной кислоты и 8 капель аналитического раствора эозина Y. Титровали 0,1н. раствором нитрата серебра до конечной точки, появления розового цвета. Проводили холостое титрование.

Формула расчета:

$$\text{Br\%} = \frac{(V_s - V_b) \times N \times 7,990}{0,1 \times W \times (1 - \text{вода\%})} \times 100\%$$

где

V_s	=	объем раствора нитрата серебра с концентрацией 0,1 моль/мл, израсходованного на образец, мл
V_b	=	объем 0,1 н. раствора нитрата серебра, израсходованного на холостое титрование, мл
N	=	нормальность раствора нитрата серебра для волюметрического титрования
W	=	масса образца, мг
вода%	=	вода в образце
7,990	=	каждые 7,990 мг Вг эквивалентны 1 мл раствора нитрата серебра с концентрацией 0,1 моль/мл.

В приведенных примерах эффект маскировки вкуса экспериментальных образцов оценивали по восприятию субъектами горечи и раздражения ротовой полости и языка.

Классификация вкуса и раздражения, протестированная субъектами:

Мгновенное раздражение в течение 0-1 минуты	Задержка раздражения	Горечь
+ + + Сильное раздражение, непереносимое	Задержка на 1-15 минут	Приемлемая
+ + Переносимое раздражение	Задержка на 15-30 минут	
+ Почти без раздражения	Задержка более чем на 30 минут	Неприемлемая
Проверяли у 5-10 субъектов и брали среднее значение		

Пример получения 1: Получение свободного основания вортиоксетина

Синтезировали вортиоксетин, ссылаясь на способ получения из примера 24 в WO2007/144005A1. Подробное описание способа: 40,76 г NaOBu^t, 0,33 г Pddba₂ и 0,68 г рац-BINAP перемешивали с 200 мл толуола. Добавляли 42 г 2-бромидбензола и 19,54 г 2,4-диметилтиофенола с 50 мл толуола. Нагревали суспензию до кипения и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через фильтрующий материал. Фильтрат добавляли к смеси 40,76 г NaOBu^t, 42,2 г пиперазина, 0,33 г Pddba₂ и 0,68 г рац-BINAP и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и отделяли водную фазу. Органическую фильтровали через фильтрующий материал и затем промывали 3x80 мл насыщенным солевым раствором. Органическую фазу нагревали до 70 °C и затем добавляли 16,50 мл 48% мас. HBr (145,9 ммоль) и 8,3 мл воды. Перемешивали смесь в течение примерно 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и выдерживали при комнатной температуре в течение 2 часов. Конечный продукт (гидробромид 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина) собирали

фильтрованием и промывали толуолом, сушили при 50 °С в течение 10 часов с получением 40,18 г почти белого порошка с молярным выходом 75%.

40,18 г гидробромида вортиоксетина (полученного на предыдущей стадии) растворяли в 200 мл воды. Добавляли 200 мл дихлорметана, доводили pH до 9-10 с помощью 15% водного раствора гидроксида натрия, затем выдерживали раствор в течение 30 минут. Раствор оставляли отстаиваться и отделяли водную фазу. Водную фазу однократно экстрагировали 100 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу промывали 100 мл воды и отделяли органические фазы, добавляли 5 г безводного сульфата натрия для осушки. Органическую фазу фильтровали и затем концентрировали с получением 29,7 г почти белых кристаллов гидробромида 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина, который представляет собой свободное основание вортиоксетина, с молярным выходом 94,0%.

Пример получения 2: Получение полугидробромида вортиоксетина

Синтезировали полувортиоксетин, ссылаясь на способ получения из примера 1 в US9562024B2. Подробное описание способа: 8,00 г (26,8 ммоль) вортиоксетина растворяли в 122 мл этанола посредством обработки ультразвуком в круглодонной колбе объемом 250 мл; 2,70 г бромистоводородной кислоты (40% мас./мас., 13,3 ммоль) растворяли в 16 мл этанола посредством обработки ультразвуком; при перемешивании медленно, по каплям добавляли раствор бромистоводородной кислоты в раствор вортиоксетина; во время капельного добавления в осадок выпадало твердое вещество; удаляли растворитель на ротационном испарителе при 40 °С; после высушивания под вакуумом при 40 °С в течение 24 часов получали 8,91 г (13,1 ммоль) белого твердого вещества, полугидробромида вортиоксетина. Процентный выход составил 98,5%. Количественное содержание брома, измеренное методом титрования, составило 11,60%.

Пример получения 3: Получение α-формы гидробромида вортиоксетина

Синтезировали α-форму гидробромида вортиоксетина, ссылаясь на способ получения из примера 4а в WO2007/144005A1. Подробное описание способа: 2,0 г 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина растворяли в 30 мл горячего этилацетата и добавляли 0,73 мл 48% мас. HBr (водн.). В результате добавления образовалась густая суспензия, и для обеспечения достаточного перемешивания добавляли 10 мл этилацетата. Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение одного часа. После фильтрования и сушки в вакууме (20 °С) в течение ночи получали 2,0 г продукта в виде белого твердого вещества (выход 80%). Продукт представлял собой кристаллическую α-

форму гидробромида вортиоксетина. Количественное содержание брома, измеренное методом титрования, составило 20,76%.

Пример получения 4: Получение β-формы гидробромида вортиоксетина

Синтезировали α-форму гидробромида вортиоксетина, ссылаясь на способ получения из примера 4с в WO2007/144005A1. Подробное описание способа: 49,5 г 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина растворяли в 500 мл этилацетата и добавляли 18,5 мл 48% мас. HBr (водн.). В результате добавления образовалась густая суспензия, которую перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрования и сушки в вакууме (50 °C) в течение ночи получали 29,6 г продукта в виде белого твердого вещества (выход 47%). Количественное содержание брома, измеренное методом титрования, составило 20,69%.

Пример получения 5: Получение γ-формы гидробромида вортиоксетина

Синтезировали γ-форму гидробромида вортиоксетина, ссылаясь на способ получения из примера 4е в WO2007/144005A1. Подробное описание способа: Растворяли 1 г гидробромида 1-[2-(2,4-диметилфенилсульфанил)фенил]пиперазина в 20 мл воды и нагревали до 85 °C. Раствор был почти прозрачным. Он стал прозрачным после добавления 1 капли HBr. Добавляли HBr до точки помутнения. Охлаждали раствор до комнатной температуры и сушили. Продукт представлял собой кристаллическую γ-форму гидробромида вортиоксетина. Количественное содержание брома, измеренное методом титрования, составило 20,73%.

Пример 1: Получение порошка, маскирующего вкус, из гидробромида вортиоксетина + материала покрытия

1а) Получение порошка, маскирующего вкус, из полугидробромида вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,3:0,07.

30,00 г Urelease E100 и 7,00 г ПЭГ 6000 добавляли в 470,02 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

100,00 г полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100-200 меш и 10,00 г талька с размером частиц менее 325 меш добавляли в многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G, настроенную на режим распыления покрывающего материала снизу. Объем подаваемого воздуха и высоту направляющей трубки регулировали так, чтобы материалы находились в псевдоожиженном состоянии, и температуру воздуха на входе устанавливали

на 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 5 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. В кипящий слой впрыскивали специальную жидкость для получения покрытия. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц 60-150 меш. Получали 125,79 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 85,57%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 60,14%.

Если в процессе получения материалы слипались, то после остановки автомата можно добавить соответствующее количество порошкообразного талька для того, чтобы материалы оставались в псевдоожиженном состоянии.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 1:

Таблица 1. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	15-30	приемлемая	приемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,3:0,07 представлен на фиг. 5.

дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка с составом Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,23 после распылительной сушки представлен на фиг. 4.

Получение порошка, маскирующего вкус, из α -формы гидробромида вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,3:0,07.

30,09 г Urelease E100 и 7,05 г ПЭГ 6000 добавляли в 470,20 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

100,02 г α -формы гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100-200 меш и 10,05 г талька с размером частиц менее 325 меш добавляли в многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G, настроенную на режим распыления покрывающего материала снизу. Объем подаваемого воздуха и высоту направляющей трубки регулировали так, чтобы материалы находились в псевдооживленном состоянии, и температуру воздуха на входе устанавливали на 50-55 °C, скорость перистальтического насоса составляла 5 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. В кипящий слой впрыскивали жидкость для получения покрытия, приобретенную у Urelease. После разбрызгивания продолжали псевдооживление материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц 60-150 меш. Получали 127,81 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 86,82%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 52,77%.

Если в процессе получения материалы слипались, то после остановки автомата можно добавить соответствующее количество порошкообразного талька для того, чтобы материалы оставались в псевдооживленном состоянии.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок α -формы гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 2:

Таблица 2. Эксперимент сравнения вкуса порошка α -формы гидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус, с составом α -форма гидробромида вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000 = 1:0,3:0,07 представлен на фиг. 6. Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка с составом Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,23 после распылительной сушки представлен на фиг. 4.

1с) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом β -форма гидробромида вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,3:0,07

30,00 г Urelease E100 и 7,00 г ПЭГ 6000 добавляли в 470,20 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

100,00 г β -формы гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100-200 меш и 10,00 г талька с размером частиц менее 325 меш добавляли в многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G, настроенную на режим распыления покрывающего материала снизу. Объем подаваемого воздуха и высоту направляющей трубки регулировали так, чтобы материалы находились в псевдооживленном состоянии, и температуру воздуха на входе устанавливали на 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 5 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. В кипящий слой впрыскивали жидкость для получения покрытия, полученную от Urelease. После разбрызгивания продолжали псевдооживление материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц 60-150 меш. Получали 126,78 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 86,24%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 53,13%.

Если в процессе получения материалы слипались, то после остановки автомата можно добавить соответствующее количество порошкообразного талька для того, чтобы материалы оставались в псевдооживленном состоянии.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок β -формы гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 3:

Таблица 3. Эксперимент сравнения вкуса порошка β -формы гидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции порошка, маскирующего вкус, с составом β -форма гидробромида вортиоксетина : Urelease E100 : ПЭГ 6000 = 1:0,3:0,07 представлен на фиг. 7. Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции состава Urelease E100 : ПЭГ 6000=1:0,23 после распылительной сушки представлен на фиг. 4.

1d) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : этилцеллюлоза N10 : ПЭГ 6000=1:3:0,07.

150,00 г этилцеллюлозы N10 и 3,50 г ПЭГ 6000 добавляли в 1500,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

50,00 г полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100-200 меш и 25,00 г талька с размером частиц менее 325 меш добавляли в многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G, настроенную на режим распыления покрывающего материала снизу. Объем подаваемого воздуха и высоту направляющей трубки регулировали так, чтобы материалы находились в псевдоожиженном состоянии, и температуру воздуха на входе устанавливали на 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 5 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. В кипящий слой впрыскивали жидкость для получения покрытия, полученную от Urelease. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут для удаления остаточного этанола, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц 60-150 меш. Получали 162,91 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 71,30%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 19,57%.

Если в процессе получения материалы слипались, то после остановки автомата можно добавить соответствующее количество порошкообразного талька для того, чтобы материалы оставались в псевдоожиженном состоянии.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 4:

Таблица 4. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромид вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно	Эталонный	Образец согласно	Эталонный	Образец согласно	Эталонный образец	Образец согласно	Эталонный

	изобретен ию	образец	изобретен ию	образец	изобретен ию		изобретен ию	образец
Субъе кт 1	+	++	1-15	15-30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 2	+	+++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 3	+	+++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 4	+	++	1-15	15-30	приемлем ая	приемлема я	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 5	+	+++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д

1е) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : Eudragit RL100 : меглумин = 1:1:0,07.

150,00 г Eudragit RL100 и 3,50 г меглума добавляли в 1500,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

50,00 г полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100-200 меш и 25,00 г талька с размером частиц менее 325 меш добавляли в многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G, настроенную на режим распыления покрывающего материала снизу. Объем подаваемого воздуха и высоту направляющей трубки регулировали так, чтобы материалы находились в псевдооживленном состоянии, и температуру воздуха на входе устанавливали на 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 5 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. В кипящий слой впрыскивали жидкость для получения покрытия, полученную от Urelease. После разбрызгивания продолжали псевдооживление материалов в течение 30 минут для удаления остаточного этанола, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц 60-150 меш. Получали порошок, маскирующий вкус.

Если в процессе получения материалы слипались, то после остановки автомата можно добавить соответствующее количество порошкообразного талька для того, чтобы материалы оставались в псевдооживленном состоянии.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут

после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 5:

Таблица 5. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	15-30	приемлемая	приемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 2: Получение порошка, маскирующего вкус, из гидробромида вортиоксетина + материала покрытия

2а) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина :
Urelease E100 = 1:0,7.

7,73 г Urelease E100 добавляли в 77,20 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,02 полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала.

После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 7,81 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 43,98%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 48,63%.

Остальной материал слегка измельчали и затем просеивали, собирая порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 6,23 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 35,08%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 49,38%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали два вида порошков, маскирующих вкус, эквивалентных 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошков, маскирующих вкус, было существенно снижено.

После смешивания двух видов порошков, маскирующих вкус, среди 5 субъектов проводили испытание вкуса смешанного порошка, маскирующего вкус, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, и порошка полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, и было доказано существенное снижение раздражения при приеме обработанных порошков вортиоксетина, маскирующих вкус.

Образец согласно изобретению 1: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 2: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Смешанный образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 6:

Таблица 6. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец

	ию		ию		ию		ию	
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

2b) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом гидробромид вортиоксетина :
 $U_{\text{release E100}} = 1:0,77$.

7,70 г $U_{\text{release E100}}$ добавляли в 77,10 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,00 гидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 6,98 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 39,44%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 44,63%.

Остальной материал слегка измельчали и затем просеивали, собирая порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 5,93 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 33,50%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 45,38%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали два вида порошков, маскирующих вкус, эквивалентных 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошков,

маскирующих вкус, было существенно снижено.

После смешивания двух видов порошка, маскирующего вкус, 5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали смешанный порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошков, маскирующих вкус, было существенно снижено.

Образец согласно изобретению 1: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 2: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Смешанный образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 7:

Таблица 7. Эксперимент сравнения вкуса порошка гидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

2с) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : ацетат целлюлозы : ПЭГ 6000 = 1:0,7:0,07.

7,00 г ацетата целлюлозы и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 70,20 г медицинского этанола,

перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,00 полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 6,97 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 40,76%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 47,93%.

Остальной материал слегка измельчали и затем просеивали, собирая порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 6,00 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 33,90%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 48,98%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали два вида порошков, маскирующих вкус, эквивалентных 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошков, маскирующих вкус, было существенно снижено.

После смешивания двух видов порошков, маскирующих вкус, среди 5 субъектов проводили испытание вкуса смешанного порошка, маскирующего вкус, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, и порошка полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, и было доказано существенное снижение раздражения при приеме обработанных порошков вортиоксетина, маскирующих вкус.

Образец согласно изобретению 1: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 2: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Смешанный образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после

задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 8:

Таблица 8. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец	Смешанный образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

2d) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : поливиниловый спирт (низкой вязкости) = 1:0,7.

7,00 г поливинилового спирта (низкой вязкости) добавляли в 100,00 г очищенной воды, перемешивали на водяной бане при 90 °С до растворения, охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0,07 г цитрата калия, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,00 полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 30-33 м³, температура на входе составляла 60-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем

прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 12,79 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 75,24%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 50,99%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприятной.

Подробная информация представлена в таблице 9:

Таблица 9. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприятная	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприятная	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприятная	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприятная	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	++	1-15	15-30	приемлемая	неприятная	Н/Д	Н/Д

Пример 3: получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : материал покрытия = 1:1

3а) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : Eudragit E100 : ПЭГ 6000 = 1:1:0,07.

10,00 г Eudragit E100 и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 70,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,01 полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 13,78 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 66,54%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 41,79%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 10:

Таблица 10. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Субъект 4	+	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

3b) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина : Eudragit L100 : ПЭГ 6000 = 1:1:0,07.

10,00 г Eudragit L100 и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 70,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,00 полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 14,14 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 68,31%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 42,01%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошков, маскирующих вкус, было существенно снижено, и они почти не вызывали раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 11:

Таблица 11. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромид вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
---------	------------------------	----------------------------	--------	-------------

	Образец согласно изобретен ию	Эталонн ый образец	Образец согласно изобретен ию	Эталонн ый образец	Образец согласно изобретен ию	Эталонный образец	Образец согласно изобретен ию	Эталонн ый образец
Субъе кт 1	+	+++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 2	+	++	1-15	15-30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 3	+	++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 4	+	+++	1-15	1-15	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 5	+	+++	1-15	1-15	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д

3с) Получение порошка, маскирующего вкус, с составом полугидробромид вортиоксетина :
коповидон AV64 = 1:1

10,00 г коповидона AV64 добавляли в 70,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

К полученному выше раствору добавляли 10,00 полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 200 меш, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш собирали материал и продолжали перемешивание для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 14,16 г порошка, маскирующего вкус, с выходом 70,80%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 42,78%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали порошок, маскирующий вкус, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошка, маскирующего вкус, было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут

после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 12:

Таблица 12. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 4: получение смеси гидробромид вортиоксетина : Eudragit =1:0,5

4а) Получение смеси полугидробромид вортиоксетина : Eudragit E PO =1:0,5

5,00 г полугидробромида вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 2,50 г Eudragit E PO помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя многофункциональный пульверизатор VJ-300A, с получением порошкообразной смеси 1:0,5.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную порошкообразную смесь, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 13:

Таблица 13. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

4б) Получение смеси гидробромид вортиоксетина : Eudragit E PO =1:0,5

5,00 г гидробромида вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 2,50 г Eudragit E PO помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вортেকсном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал

переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя многофункциональный пульверизатор ВJ-300А, с получением порошкообразной смеси 1:0,5.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную порошкообразную смесь, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 14:

Таблица 14. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетин

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	> 30	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

УФ сканирование показало, что длина волны максимального поглощения и интенсивность пика обработанного материала вортиоксетина не претерпели существенного изменения. Результаты представлены на фиг. 8, фиг. 9, фиг. 10 и фиг. 11.

4с) Получение смеси гидробромид вортиоксетина : Eudragit RS PO =1:0,5

5,00 г гидробромид вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 2,50 г Eudragit RS PO помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя multifunctional pulverizer BJ-300A, с получением порошкообразной смеси 1:0,5.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную порошкообразную смесь, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 15:

Таблица 15. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец

Субъект 1	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	> 30	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 5: получение смеси полугидробромид вортиоксетина : Eudragit E PO=1:1,5

5,00 г полугидробромид вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 7,50 г Eudragit E PO помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вихревом смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вихревом смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя multifunctional pulverizer BJ-300A, с получением порошкообразной смеси 1:1,5.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную порошкообразную смесь 1:1,5, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 16:

Таблица 16. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

УФ сканирование показало, что длина волны максимального поглощения и интенсивность пика обработанного материала вортиоксетина не претерпели существенного изменения. Результаты представлены на фиг. 9, фиг. 12, фиг. 13 и фиг. 14.

Пример 6: получение смеси полугидробромид вортиоксетина : Eudragit E PO=1:5

5,00 г полугидробромид вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 25,00 г Eudragit E PO помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 100 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя многофункциональный пульверизатор BJ-300A, с получением порошкообразной смеси 1:5 с количественным содержанием (в пересчете на вортиоксетин) 14,39%.

Полученную порошкообразную смесь 1:5, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, пробовали на вкус 5 субъектов и сравнивали с порошком полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентным 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 17:

Таблица 17. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

УФ сканирование показало, что длина волны максимального поглощения и интенсивность пика обработанного материала вортиоксетина не претерпели существенного изменения. Результаты представлены на фиг. 9, фиг. 12, фиг. 15 и фиг. 16.

Пример 7: получение смеси гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:1,5

7а) Получение смеси полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:1,5
5,00 г полугидробромид вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 7,50 г полиакриловой смолы IV, пропущенной через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 100 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вортেকсном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вортексном смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя многофункциональный пульверизатор VJ-300A, с получением 10,98 г порошкообразной смеси 1:1,5 с выходом 87,84% и с количественным содержанием (в пересчете на вортиоксетин) 35,71%.

Полученную порошкообразную смесь 1:1,5, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, пробовали на вкус 5 субъектов и сравнивали с порошком полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентным 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 18:

Таблица 18. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец

Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

7b) Получение смеси гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:1,5

5,00 г гидробромид вортиоксетина, пропущенного через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 200 меш, и 7,50 г полиакриловой смолы IV, пропущенной через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 100 мл с винтовой крышкой. Перемешивали смесь на вихревом смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. После пропускания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш продолжали перемешивать смесь на вихревом смесителе Vortex-2 в течение 5 минут. Брали 0,50 г образца для тестирования. Оставшийся материал собирали и переносили в лоток из нержавеющей стали диаметром 75 мм, и устанавливали лоток из нержавеющей стали в печь DHG-9070A с циркулирующим горячим воздухом при 120-130 °C. После нагревания в течение 30 минут материал переходил в полужидкое состояние. Затем его вынимали и оставляли остывать, измельчали, несколько раз пропуская через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш, используя многофункциональный пульверизатор VJ-300A, с получением 11,23 г порошкообразной смеси 1:1,5 с выходом 89,84% и с количественным содержанием (в пересчете на вортиоксетин) 31,12%.

Полученную порошкообразную смесь 1:1,5, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, пробовали на вкус 5 субъектов и сравнивали с порошком гидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентным 20 мг вортиоксетина. Раздражение после порошкообразной смеси было существенно снижено.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 19:

Таблица 19. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

УФ сканирование показало, что длина волны максимального поглощения и интенсивность пика обработанного материала вортиоксетина не претерпели существенного изменения. Результаты представлены на фиг. 8, фиг. 17, фиг. 18 и фиг. 19.

Пример 8: получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола =1:0,3

8а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV =1:0,3

10,00 г полугидробромид вортиоксетина, 3,00 г полиакриловой смолы IV и 0,70 г ПЭГ 4000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 10,29 г порошкообразного материала с выходом 75,11%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 62,97%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как раздражение после обработанной твердой дисперсии вортиоксетина было слабым и переносимым.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 20:

Таблица 20. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

8b) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола П=1:0,3

10,00 г полугидробромида вортиоксетина и 3,00 г полиакриловой смолы П добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как раздражение после обработанной твердой дисперсии вортиоксетина было слабым и переносимым.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 21:

Таблица 21. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 9: получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : вспомогательное вещество, маскирующее вкус = 1:0,7

9а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:0,7

10,00 г полугидробромида вортиоксетина, 7,70 г полиакриловой смолы IV (Eudragit E100 или Eudragit E PO - приобретали у поставщика Evonik Rдhm GmbH Company, или Urelease E или Urelease E100 - приобретали у поставщика Guangzhou Maofeng Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., или полиакриловой смолы IV (торговое название) – приобретали у компании Anhui Shanhe Pharmaceutical Excipients Co., Ltd.) добавляли в 170,00 г медицинского этанола, нагревали до 50-55 °С, перемешивали до растворения, отставляли в сторону при 50-55 °С.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла

8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 12,69 г порошкообразного материала с выходом 71,69%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 49,47%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 22:

Таблица 22. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии с составом полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:0,7 представлен на фиг. 20, а дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы IV после распылительной сушки представлен на фиг. 21.

Твердую дисперсию в примере 9а) испытывали на стабильность в соответствии с требованиями 2015 издания Фармакопеи Китайской Народной Республики (ускоренные в течение 6 месяцев, $40\pm 2^\circ\text{C}$, влажность $75\%\pm 5\%$), и стабильность была высокой. Скорость растворения твердой дисперсии в примере 9а) в 0,1 н. хлористоводородной кислоте и скорость растворения в ацетатном буфере при pH 4,5 (метод с использованием лопастной мешалки, 50 оборотов/мин) была высокой (данные за 10 минут) с полным растворением (за 30 минут), результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23. Таблица испытания стабильности полугидробромид вортиоксетина

Время	Состав		Испытание			Максимальное содержание одной примеси (%)
	Свободное основание	Br	Скорость растворения в 0,1 н. HCl (%) 10 минут	Скорость растворения в ацетатном буфере при pH 4,5 (%)		
				10 минут	30 минут	
Исходное значение	+	+	95	94	98	0,11
6 месяцев	+	+	96	97	99	0,12

9b) Получение твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV =1:0,77

10,00 г гидробромид вортиоксетина, 7,70 г полиакриловой смолы IV (Eudragit E100 или Eudragit E PO - приобретали у поставщика Rohm Company, или Urelease E или Urelease E100 - приобретали у поставщика Guangzhou Maofeng Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., или полиакриловой смолы IV (торговое название) – приобретали у компании Anhui Shanhe Pharmaceutical Excipients Co., Ltd.) добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м^3 , температура на входе составляла $50\text{--}55^\circ\text{C}$, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в

течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 11,73 г порошкообразного материала с выходом 66,27%. Количественное содержание (в пересчете на вортиоксетин) в порошке составило 44,47%, и количественное содержание (в пересчете на гидробромид вортиоксетина) в порошке составило 11,83%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина вызывала слабое раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 24:

Таблица 24. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии с составом гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV = 1:0,77 представлен на фиг. 22, а дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы IV после распылительной сушки представлен на фиг. 21.

Твердую дисперсию в примере 9b) испытывали на стабильность в соответствии с требованиями 2015 издания Фармакопеи Китайской Народной Республики (ускоренные в течение 6 месяцев, $40\pm 2^\circ\text{C}$, влажность $75\%\pm 5\%$), и стабильность была высокой. Скорость растворения твердой дисперсии в примере 9b) в 0,1 н. хлористоводородной кислоте и скорость растворения в ацетатном буфере при pH 4,5 (метод с использованием лопастной мешалки, 50 оборотов/мин) была высокой (данные за 10 минут) с полным растворением (за 30 минут), результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25. Таблица испытания стабильности гидробромид вортиоксетина

Время	Состав		Испытание			Максимальное содержание одной примеси (%)
	Свободное основание	Br	Скорость растворения в 0,1 н. HCl (%) 10 минут	Скорость растворения в ацетатном буфере при pH 4,5 (%)		
				10 минут	30 минут	
Исходное значение	+	+	95	93	97	0,10
6 месяцев	+	+	96	95	99	0,11

9с) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : Eudragit RL100 : ПЭГ 6000 = 1:0,7:0,07

10,00 г полугидробромид вортиоксетина, 7,00 г Eudragit RL100 и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м^3 , температура на входе составляла $50\text{--}55^\circ\text{C}$, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение ++, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 26:

Таблица 26. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	++	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

9d) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : Eudragit S100 = 1:0,7 10,00 г полугидробромида вортиоксетина и 7,00 г Eudragit S100 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального

распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 27:

Таблица 27. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	++	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

9е) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : Eudragit L100 = 1:0,7 10,00 г полугидробромида вортиоксетина и 7,00 г Eudragit L100 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³,

температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробова на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 28:

Таблица 28. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	++	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 10: получение твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина :

полиакриловая смола IV =1:1

10,00 г гидробромида вортиоксетина, 10,00 г полиакриловой смолы IV и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 13,31 г материала с выходом 64,30%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 43,38%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина вызывала слабое раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 29:

Таблица 29. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 11: получение твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : вспомогательное вещество, маскирующее вкус = 1:1,5

11а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV=1:1,5

10,00 г полугидробромид вортиоксетина и 15,00 г полиакриловой смолы IV добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 18,11 г материала с выходом 72,44%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 34,47%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 30:

Таблица 30. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

11b) Получение твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV =1:1,5

10,00 г гидробромида вортиоксетина, 15,00 г полиакриловой смолы IV и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 17,17 г материала с выходом 66,81%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 30,57%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию,

эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 31:

Таблица 31. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

11с) Получение твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : этилцеллюлоза N10 = 1:1,5

10,00 г гидробромида вортиоксетина и 15,00 г этилцеллюлозы N10 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону. Затем добавляли 1,00 г цитрата калия, просеянного через сито с размером отверстий 200 меш, перемешивали для диспергирования для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор

впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 32:

Таблица 32. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 12: получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : вспомогательное вещество, маскирующее вкус = 1:2

12а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола

IV =1:2

10,00 г полугидробромида вортиоксетина, 20,00 г полиакриловой смолы IV и 0,70 г ПЭГ 6000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 20,20 г материала с выходом 65,80%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 27,99%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 33:

Таблица 33. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

12b) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : ацетат целлюлозы = 1:2

10,00 г полугидробромид вортиоксетина, 20,00 г ацетата целлюлозы и 0,70 г ПЭГ 8000 добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 34:

Таблица 34. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 13: Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина + вспомогательное вещество, маскирующее вкус

13а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола IV =1:5

10,00 г полугидробромид вортиоксетина и 50,00 г полиакриловой смолы IV добавляли в 500,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш. Получали 49,29 г материала с выходом 82,15%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 14,67%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после

необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 35:

Таблица 35. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

13b) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина :
гидроксипропилцеллюлоза LF = 1:3

10,00 г полугидробромид вортиоксетина, 30,00 г гидроксипропилцеллюлозы LF и 1 г меглумина добавляли в 300,00 г медицинского этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный выше раствор впрыскивали в кипящий слой, в любой момент времени наблюдали состояние материала и соответствующим образом регулировали параметры для обеспечения нормального распыления и сушки. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 80 меш.

5 субъектов пробова на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанная твердая дисперсия вортиоксетина почти не вызывала раздражение.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 36:

Таблица 36. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 14: Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина + полиакриловая смола

14а) Получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола
II = 1:5

10,00 г полугидробромид вортиоксетина и 50,00 г полиакриловой смолы II добавляли в 500,00 г медицинского этанола, перемешивали и растворяли на водяной бане при 40-50 °С, фильтровали через микропористую мембрану с размером отверстий 0,45 мкм. Корректировали pH фильтрата при перемешивании, используя 5% (г/г) раствор гидроксида натрия, до исчезновения осадка в полученном материале (в этот момент pH составил 8,54), затем удаляли этанол с помощью вакуумного ротационного испарителя и сушили полученное твердое вещество в вакуумном лиофилизаторе при 40-50 °С, затем пропускали полученное твердое вещество через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш. Получали 50,54 г твердой дисперсии, содержащей вортиоксетин, с выходом 84,23%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 14,79%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение, характерное для вортиоксетина, не ощущалось.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 37:

Таблица 37. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

14b) Получение твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола II = 1:1,5

10,00 г гидробромид вортиоксетина и 15,00 г полиакриловой смолы II добавляли в 250,00 г медицинского этанола, перемешивали и растворяли на водяной бане при 40-50 °С, фильтровали через микропористую мембрану с размером отверстий 0,45 мкм. Корректировали pH фильтрата при перемешивании, используя 5% (г/г) раствор гидроксида натрия, до исчезновения осадка в полученном материале (в этот момент pH составил 8,32), затем удаляли этанол с помощью вакуумного ротационного испарителя и сушили полученное твердое вещество в вакуумном лиофилизаторе при 40-50 °С, затем пропускали полученное твердое вещество через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш. Получали 19,67 г твердой дисперсии, содержащей вортиоксетин, с выходом 78,68%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 29,97%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок гидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение, характерное для вортиоксетина, не ощущалось.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение +++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 38:

Таблица 38. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии гидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии гидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола II = 1:1,5 представлен на фиг. 23, а дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы II (после ротационного испарения этанола) представлен на фиг. 24.

Пример 15: получение твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола II = 1:1,5

10,00 г полугидробромид вортиоксетина и 15,00 г полиакриловой смолы II добавляли в 250,00 г медицинского этанола, перемешивали и растворяли на водяной бане при 40-50 °С, фильтровали через микропористую мембрану с размером отверстий 0,45 мкм. Корректировали pH фильтрата при перемешивании, используя 5% (г/г) раствор гидроксида натрия, до исчезновения осадка в полученном материале (в этот момент pH составил 8,47), затем отделяли нерастворимое вещество и добавляли его в 400 г очищенной воды. После гомогенизации через сито 100 меш при 40-50 °С гранулировали материал на многофункциональной установке с кипящим слоем BWF-1G в режиме грануляции с подачей сверху. Затем полученный порошок пропускали через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш. Получали 12,94 г твердой дисперсии, содержащей вортиоксетин, с выходом 51,76%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 35,77%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали полученную твердую дисперсию, эквивалентную 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение, характерное для вортиоксетина, не ощущалось.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 39:

Таблица 39. Эксперимент сравнения вкуса твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	+++	1-15	1-15	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции твердой дисперсии полугидробромид вортиоксетина : полиакриловая смола II = 1:1,5 представлен на фиг. 25, а дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полиакриловой смолы II (после ротационного испарения этанола) представлен на фиг. 24.

Пример 16: Получение гранул, маскирующих вкус, с порошком для покрытия, маскирующим вкус

10,00 г Eudragit RS100 добавляли в 150,00 г этанола, перемешивали до растворения, отставляли в сторону.

10,00 г порошка, полученного в примере 1d), добавляли к полученному выше раствору, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 60 меш продолжали перемешивание материалов для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 50-55 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 50 меш. Получали 15,87 г порошка с выходом 79,35%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 25,47%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали гранулы, маскирующие вкус, эквивалентные 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромид вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина. Раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как раздражение после обработанных гранул вортиоксетина было слабым и переносимым.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 40:

Таблица 40. Эксперимент сравнения вкуса гранул полугидробромида вортиоксетина, маскирующих вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец	Образец согласно изобретению	Эталонный образец
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	+	++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Пример 17: Получение порошка, маскирующего вкус, с твердой дисперсией

5,00 г хитозана (степень деацетилирования более или ровно 85%) добавляли в 100,00 г очищенной воды, перемешивали до растворения, оставляли в сторону.

10,00 г порошка, полученного в примере 9а), добавляли к полученному выше раствору, перемешивали для диспергирования. После просеивания через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 60 меш продолжали перемешивание материалов для предотвращения осаждения.

Многофункциональную установку с кипящим слоем BWF-1G настраивали на режим распылительной грануляции с подачей сверху, и устанавливали объем воздуха на 33 м³, температура на входе составляла 60-65 °С, скорость перистальтического насоса составляла 8 об./мин, и давление распыления составляло 1,0-1,5 атм. Полученный материал в виде суспензии впрыскивали в кипящий слой и в любое время наблюдали состояние материала. После разбрызгивания продолжали псевдоожижение материалов в течение 30 минут, затем прекращали нагревание и ожидали, пока температура материалов не понизится до комнатной температуры. Собирали материал и после измельчения и просеивания получали порошок с размером частиц менее 60 меш. Получали 11,11 г порошка с выходом 74,07%. Количественный анализ (в пересчете на вортиоксетин) порошка показал 35,17%.

5 субъектов пробовали на вкус и сравнивали гранулы, маскирующие вкус, эквивалентные 20 мг вортиоксетина, и порошок полугидробромида вортиоксетина с размером частиц 100 меш, эквивалентный 20 мг вортиоксетина, и в данном испытании подтверждено, что раздражение после необработанного материала было явным и с трудом переносимым, тогда как обработанный порошок вортиоксетина вызывал слабое раздражение и был переносимым.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Эталонный образец: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 41:

Таблица 41. Эксперимент сравнения вкуса порошка полугидробромида вортиоксетина, маскирующего вкус

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно	Эталонный	Образец согласно	Эталонный	Образец согласно	Эталонный образец	Образец согласно	Эталонный

	изобретен ию	образец	изобретен ию	образец	изобретен ию		изобретен ию	образец
Субъе кт 1	+	++	1-15	15-30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 2	+	++	1-15	15-30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 3	+	+++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 4	+	++	1-15	> 30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д
Субъе кт 5	+	+++	1-15	15-30	приемлем ая	неприемле мая	Н/Д	Н/Д

Пример 18: Получение таблеток с пленочным покрытием с дозировкой полугидробромида вортиоксетина 10 мг/таблетка

Состав 100 таблеток массой по 0,152 г, полученных из гидробромида вортиоксетина, был следующим:

Порошок, полученный в примере 9b	2,25 г (эквивалент 1,0 г вортиоксетина)
Микрористаллическая целлюлоза	4,15 г
Маннит P100SD	8,00 г
Натрия крахмала гликолят	0,70 г
Стеарат магния	0,10 г
Материал покрытия, растворимый в желудке	остальное (0,456 г)
Всего	15,20 г

Способ получения:

- (1) Необходимое количество порошка, полученного в примере 9b, микрористаллической целлюлозы, маннита P100SD, крахмалгликолята натрия и стеарата магния помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;
- (2) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 147-157 мг/таблетка и твердость 40-60 Н, и получали ядром таблетки;
- (3) В очищенную воду добавляли материал покрытия, растворимый в желудке, с

получением суспензии с содержанием твердых веществ примерно 10%, продолжали перемешивание, отставляли в сторону;

(4) с применением жидкости для получения покрытия, полученную на стадии (3), наносили покрытие на ядро таблетки с помощью высокоэффективного автомата для нанесения покрытий, фактическое увеличение массы ядра таблетки составило примерно 1%.

10 субъектов пробовали на вкус и сравнивали доступный на рынке продукт (10 мг/таблетка) и измельченный порошок готового продукта согласно настоящему изобретению. Раздражение, вызванное доступным на рынке продуктом, было явным и с трудом переносимым, в то время как вкус продукта согласно настоящему изобретению был приемлемым.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Доступный на рынке продукт: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 42:

Таблица 42. Эксперимент сравнения вкуса таблетки гидробромида вортиоксетина с пленочным покрытием

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец согласно изобретению	Доступный на рынке продукт	Образец согласно изобретению	Доступный на рынке продукт	Образец согласно изобретению	Доступный на рынке продукт	Образец согласно изобретению	Доступный на рынке продукт
Субъект 1	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 2	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 3	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 5	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 6	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 7	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 8	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 9	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д
Субъект 10	+	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Н/Д	Н/Д

Готовый продукт согласно настоящему изобретению испытывали на предварительную стабильность в соответствии с требованиями 2015 издания Фармакопеи Китайской Народной Республики. По сравнению с доступным на рынке продуктом, скорость растворения готового продукта согласно настоящему изобретению в 0,1 н. хлористоводородной кислоте и в ацетатном буфере при рН 4,5 (метод с использованием лопастной мешалки, 50 об./мин) была существенно выше, а степень растворения (30 минут) была значительно лучше. Результаты представлены в Таблице 43.

Таблица 43. Таблица испытания предварительной стабильности гидробромида вортиоксетина (температура: 50°C±2°C, влажность: 75%±5%)

Время	Поставщик	Состав		Испытание				Максимальное содержание одной примеси (%)
		Свободное основание	Br	Однородность содержимого	Скорость растворения в 0,1 н. HCl (%) 10 минут	Скорость растворения в ацетатном буфере при pH 4,5 (%)		
						10 минут	30 минут	
Исходное значение	Доступный на рынке	+	+	Соответствует	81	68	78	0,12
	Полученный согласно изобретению	+	+	Соответствует	94	93	98	0,10
5 дней	Доступный на рынке	+	+	Соответствует	79	71	79	0,13
	Полученный согласно изобретению	+	+	Соответствует	98	97	99	0,11
10 дней	Доступный на рынке	+	+	Соответствует	84	65	81	0,14
	Полученный согласно изобретению	+	+	Соответствует	95	97	99	0,12

Пример 19: Получение таблеток, распадающихся в ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (прессованные таблетки)

19a) Состав 100 таблеток массой по 0,088 г, полученных из полугидробромида вортиоксетина, был следующим:

Полугидробромид вортиоксетина	2,28 г (эквивалент 2 г вортиоксетина)
Маннит P100SD	5,14 г
Ортоосфат натрия	0,228 г
Кросповидон XL 0,352 г	
Кроскармеллоза натрия	0,352 г
Натрия крахмала гликолят	0,352 г
Стеарат магния	0,044 г
Неотам	0,010 г
Красный оксид железа (III)	0,044 г
Всего	8,802 г

Способ получения:

(1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 100 меш, отставляли в сторону;

(2) Необходимое количество полугидробромида вортиоксетина, ортофосфата натрия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотама и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортেকсном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;

(3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 6,0 мм, контролируя массу таблетки 86-90 мг/таблетка и твердость 0,7-1,5 кг, и получали таблетку;

19b: Состав 100 таблеток массой по 0,088 г, полученных из гидробромида вортиоксетина, был следующим:

Полугидробромид вортиоксетина	2,54 г (эквивалент 2 г вортиоксетина)
Маннит P100SD	4,88 г
Ортофосфат натрия	0,228 г
Кросповидон XL 0,352 г	

Кроскармеллоза натрия	0,352 г
Натрия крахмала гликолят	0,352 г
Стеарат магния	0,044 г
Неотам	0,010 г
Красный оксид железа (III)	0,044 г
Всего	8,802 г

Способ получения:

(1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 100 меш, отставляли в сторону;

(2) Необходимое количество гидробромида вортиоксетина, ортофосфата натрия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотама и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;

(3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 6,0 мм, контролируя массу таблетки 86-90 мг/таблетка и твердость 0,7-1,5 кг, и получали таблетку;

После испытания вкуса среди 10 субъектов два образца не вызывали ощущения зернистости; образец, полученный из полугидробромида вортиоксетина, почти не вызывал раздражения, и его вкус был лучше; в то время как образец, полученный из гидробромида вортиоксетина, был существенно более раздражающим, чем образцы из полугидробромида вортиоксетина, и вызывал умеренный дискомфорт.

Образец согласно изобретению 19a: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 19b: мгновенное раздражение ++, исчезало спустя более 30 минут после задержки раздражения, а горечь была неприемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 44:

Таблица 44. Сравнительное исследование вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости

Субъект	Мгновенное раздражение		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образцы полугидроброми да вортиоксетина	Образцы гидробромида вортиоксетина	Образцы полугидробромида вортиоксетина	Образцы гидробромида вортиоксетина	Образцы полугидробромида вортиоксетина	Образцы гидробромида вортиоксетина	Образцы полугидроброми да вортиоксетина	Образцы гидробромида вортиоксетина
Субъект 1	+	++	1-15	15-30	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 2	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 3	+	+	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 4	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 5	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 6	++	+++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 7	+	++	1-15	15-30	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 8	+	++	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 9	++	+++	1-15	> 30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 10	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет

Пример 20: Получение таблеток, распадающихся ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (прессованные таблетки)

Состав 100 таблеток массой по 0,152 г, полученных из полугидробромида вортиоксетина, был следующим:

Порошок, полученный в примере 10	4,61 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Маннит P100SD	8,30 г
Ортофосфат натрия	0,304 г
Кросповидон XL	0,608 г
Кроскармеллоза натрия	0,608 г
Натрия крахмала гликолят	0,608 г
Стеарат магния	0,076 г
Неотам	0,015 г
Красный оксид железа (III)	0,076 г
Всего	15,205 г

Способ получения:

- (1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 100 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество твердой дисперсии, ортофосфата натрия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотама и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;
- (3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 145-149 мг/таблетка и твердость 15-30 Н, и получали таблетку.

Определение значения pH и относительного содержания: 8,92, 0,19% (7,5 мкг/мл).

После испытания вкуса среди 10 субъектов установлено, что образец растворялся в ротовой полости за 10 секунд, не вызывал ощущения зернистости, почти не вызывал раздражения, и его вкус был удовлетворительным.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 45:

Таблица 45. Сравнительное исследование вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	++	1-15	приемлемая	Нет

Пример 21: Получение таблеток, распадающихся в ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (лиофилизированные таблетки)

Состав:

Полугидробромид вортиоксетина	0,912 г
Маннит	1,876 г
Сорбит	2,000 г
ПЭГ 4000	1,030 г
Ортофосфат натрия	0,248 г
Медицинский желатин типа В	0,124 г
Неотам	0,001 г
Красный оксид железа (III)	0,003 г
Всего	6,194 г

Очищенную воду добавляли к 16 г для получения 40 таблеток, каждая из которых имела массу примерно 0,4 г и содержала примерно 0,1548 г твердых веществ.

Способ получения:

- (1) Полугидробромид вортиоксетина и красный оксид железа просеивали через сито 100 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество маннита, сорбита, ПЭГ 4000, медицинского желатина типа В и неотама помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реагентов объемом 20 мл с винтовой крышкой, затем добавляли 8 г очищенной воды, плотно закрывали крышку. После встряхивания при 50 °С до растворения охлаждали раствор до комнатной температуры,

затем добавляли необходимое количество полугидробромида вортиоксетина, красного оксида железа и безводного ортофосфата натрия, встряхивали и диспергировали, затем добавляли очищенную воду до требуемого количества. После встряхивания и диспергирования 3 раза пропускали смесь через сито из нержавеющей стали с размером частиц 80 меш, получали суспензию для отдельной загрузки и непрерывно перемешивали суспензию для предотвращения осаждения;

(3) Суспензию распределяли по 0,4 г на одну лунку в гнездах формы, сушили замораживанием;

(4) Высушенный замораживанием образец запаивали с получением лиофилизированных таблеток, распадающихся в ротовой полости.

Определение значения pH и относительного содержания: 10,42, 0,27% (10,7 мкг/мл).

После испытания вкуса среди 10 субъектов-добровольцев установлено, что образец распадался в ротовой полости за 5 секунд без ощущения зернистости и с минимальным раздражением.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 46:

Таблица 46. Сравнительное испытание вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	++	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	++	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	++	1-15	приемлемая	Нет

Пример 22: Получение таблеток, распадающихся в ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (прессованные таблетки, лиофилизированные таблетки)

22а: Состав 100 таблеток массой по 0,152 г, полученных из микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, был следующим:

Порошок, полученный в примере 3а 4,79 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)

Маннит P100SD 8,15 г

Бикарбонат натрия	0,304 г
Кросповидон XL	0,608 г
Кроскармеллоза натрия	0,608 г
Натрия крахмала гликолят	0,608 г
Стеарат магния	0,076 г
Неотам	0,015 г
Красный оксид железа (III)	0,076 г
Всего	15,205 г

Способ получения:

(1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 80 меш, отставляли в сторону;

(2) Необходимое количество порошка, полученного в примере 3а, бикарбоната натрия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотама и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 20 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;

(3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 145-149 мг/таблетка и твердость 15-30 Н, и получали таблетку.

22b: Состав микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, переработанного в лиофилизированные таблетки, распадающиеся в ротовой полости, был следующим:

Порошок, полученный в примере 3а	1,914 г (эквивалент 0,8 г вортиоксетина)
Маннит	2,000 г
Сорбит	2,000 г
ПЭГ 4000	1,030 г
Бикарбонат натрия	0,124 г
Медицинский желатин типа В	0,124 г
Неотам	0,001 г
Красный оксид железа (III)	0,003 г

Всего

7,196 г

Очищенную воду добавляли к 16 г для получения 40 таблеток, каждая из которых имела массу примерно 0,4 г и содержала примерно 0,1799 г твердых веществ.

Способ получения:

- (1) АФИ пропускали через сито 100 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество маннита, сорбита, ПЭГ 4000, медицинского желатина типа В и неотама помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реагентов объемом 20 мл с винтовой крышкой, затем добавляли примерно 8 г очищенной воды, плотно закрывали крышку. После встряхивания при 50 °С до растворения охлаждали раствор до комнатной температуры, затем добавляли необходимое количество порошка, полученного в примере 3а, красного оксида железа и бикарбоната натрия, встряхивали и диспергировали, затем добавляли очищенную воду до требуемого количества. После встряхивания и диспергирования 3 раза пропускали смесь через сито из нержавеющей стали с размером частиц 80 меш, получали суспензию для отдельной загрузки и непрерывно перемешивали суспензию для предотвращения осаждения;
- (3) Суспензию распределяли по 0,4 г на одну лунку в гнездах формы, сушили замораживанием;
- (4) Высушенный замораживанием образец запаивали с получением лиофилизированных таблеток, распадающихся в ротовой полости.

Определение значения pH и относительного содержания:

Образец согласно изобретению 22a: pH 8,02, 0,21% (8,3 мкг/мл);

Образец согласно изобретению 22b: pH 9,79, 0,25% (9,9 мкг/мл).

После испытания среди 10 субъектов-добровольцев установлено, что образец 22a распадался в ротовой полости за 10 секунд, а образец 22b распадался в ротовой полости за 5 секунд, и оба образца не вызывали ощущения зернистости и были минимально раздражающими.

Образец согласно изобретению 22a: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 22b: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 47:

Таблица 47. Сравнение вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости, из

микророшок полугидробромида вортиоксетина с покрытием

Субъект	Мгновенное		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец 22a	Образец 22b	Образец 22a	Образец 22b	Образец 22a	Образец 22b	Образец 22a	Образец 22b
Субъект 1	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 2	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 3	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 4	++	++	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 5	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 6	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 7	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 8	+	+	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 9	+	+	1-15	15-30	приемлемая	неприемлемая	Нет	Нет
Субъект 10	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет

Пример 23: Получение таблеток, распадающихся в ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (прессованные таблетки, лиофилизированные таблетки)

23a: Состав 100 таблеток массой по 0,152 г, полученных из микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, был следующим:

Порошок, полученный в примере 7a	5,60 (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Маннит P100SD	7,31 г
Безводный фосфат трикалия	0,304 г
Кросповидон XL	0,608 г
Кроскармеллоза натрия	0,608 г
Натрия крахмала гликолят	0,608 г
Стеарат магния	0,076 г
Неотам	0,015 г
Красный оксид железа (III)	0,076 г
Всего	15,205 г

Способ получения:

- (1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 80 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество порошка, полученного в примере 7а, безводного фосфата трикалия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотамы и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;
- (3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 145-149 мг/таблетка и твердость 15-30 Н, и получали таблетку.

23b: Состав микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, переработанного в лиофилизированные таблетки, распадающиеся в ротовой полости, был следующим:

Порошок, полученный в примере 7а	2,240 г (эквивалент 0,8 г вортиоксетина)
Маннит	2,000 г
Сорбит	2,000 г
ПЭГ 4000	1,030 г
Безводный фосфат трикалия	0,124 г
Медицинский желатин типа В	0,124 г
Неотам	0,001 г
Красный оксид железа (III)	0,003 г
Всего	7,522 г

Очищенную воду добавляли к 16 г для получения 40 таблеток, каждая из которых имела массу примерно 0,4 г и содержала примерно 0,1881 г твердых веществ.

Способ получения:

- (1) АФИ пропускали через сито 100 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество маннита, сорбита, ПЭГ 4000, медицинского желатина типа В и неотамы помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реагентов объемом 20 мл с винтовой крышкой, затем добавляли примерно 8 г очищенной воды, плотно закрывали

крышку. После встряхивания при 50 °С до растворения охлаждали раствор до комнатной температуры, затем добавляли необходимое количество порошка, полученного в примере 7а, красного оксида железа и безводного ортофосфата калия, встряхивали и диспергировали, затем добавляли очищенную воду до требуемого количества. После встряхивания и диспергирования 3 раза пропускали смесь через сито из нержавеющей стали с размером частиц 100 меш, получали суспензию для отдельной загрузки и непрерывно перемешивали суспензию для предотвращения осаждения;

(3) Суспензию распределяли по 0,4 г на одну лунку в гнездах формы, сушили замораживанием;

(4) Высушенный замораживанием образец запаивали с получением лиофилизированных таблеток, распадающихся в ротовой полости.

Определение значения рН и относительного содержания:

Образец согласно изобретению 23а: рН 8,02, 0,21% (8,3 мкг/мл);

Образец согласно изобретению 23b: рН 9,79, 0,25% (9,9 мкг/мл).

После испытания среди 10 субъектов-добровольцев установлено, что образец 23а распадался в ротовой полости за 10 секунд, а образец 23b распадался в ротовой полости за 5 секунд, и оба образца не вызывали ощущения зернистости и были минимально раздражающими.

Образец согласно изобретению 23а: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 23b: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 48:

Таблица 48. Сравнение вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости, из твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец 23а	Образец 23b	Образец 23а	Образец 23b	Образец 23а	Образец 23b	Образец 23а	Образец 23b
Субъект 1	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 2	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 3	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 4	+	++	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет

Субъект 5	++	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 6	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 7	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 8	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 9	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 10	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет

Пример 24: Получение таблеток, распадающихся в ротовой полости, с дозировкой 20 мг/таблетка (прессованные таблетки, лиофилизированные таблетки)

24а: Состав 100 таблеток массой по 0,152 г, полученных из микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, был следующим:

Порошок, полученный в примере 11а	5,80 (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Маннит P100SD	7,140 г
Безводный гидрофосфат динатрия	0,304 г
Кросповидон XL	0,608 г
Кроскармеллоза натрия	0,608 г
Натрия крахмала гликолят	0,608 г
Стеарат магния	0,076 г
Неотам	0,015 г
Красный оксид железа (III)	0,076 г
Всего	15,235 г

Способ получения:

- (1) Неотам и красный оксид железа просеивали через сито 200 меш, а другие сырьевые материалы просеивали через сито 80 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество порошка, полученного в примере 11а, безводного гидрофосфата натрия, маннита P100SD, кросповидона XL, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, стеарата магния, неотама и красного оксида железа помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали

прессованную предварительную смесь;

(3) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 147-157 мг/таблетка и твердость 15-30 Н, и получали таблетку.

24b: Состав микронизированного порошка полугидробромида вортиоксетина с покрытием, переработанного в лиофилизированные таблетки, распадающиеся в ротовой полости, был следующим:

Порошок, полученный в примере 11a	2,321 г (эквивалент 0,8 г вортиоксетина)
Маннит	2,000 г
Сорбит	2,000 г
ПЭГ 4000	1,030 г
Безводный гидрофосфат натрия	0,124 г
Медицинский желатин типа В	0,124 г
Неотам	0,001 г
Красный оксид железа (III)	0,003 г
Всего	7,603 г

Очищенную воду добавляли к 16 г для получения 40 таблеток, каждая из которых имела массу примерно 0,4 г и содержала примерно 0,1901 г твердых веществ.

Способ получения:

(1) Красный оксид железа пропускали через сито 200 меш, отставляли в сторону;

(2) Необходимое количество маннита, сорбита, ПЭГ 4000, медицинского желатина типа В и неотама помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реагентов объемом 20 мл с винтовой крышкой, затем добавляли примерно 8 г очищенной воды, плотно закрывали крышку. После встряхивания при 50 °С до растворения охлаждали раствор до комнатной температуры, затем добавляли необходимое количество порошка, полученного в примере 11a, красного оксида железа и безводного гидрофосфата натрия, встряхивали и диспергировали, затем добавляли очищенную воду до требуемого количества. После встряхивания и диспергирования 3 раза пропускали смесь через сито из нержавеющей стали с размером частиц 100 меш, получали суспензию для отдельной загрузки и непрерывно перемешивали суспензию для предотвращения осаждения;

(3) Суспензию распределяли по 0,4 г на одну лунку в гнездах формы, сушили замораживанием;

(4) Высушенный замораживанием образец запаивали с получением лиофилизированных таблеток, распадающихся в ротовой полости.

Определение значения pH и относительного содержания:

Образец согласно изобретению 24a: pH 7,98, 0,29% (11,5 мкг/мл);

Образец согласно изобретению 24b: pH 9,79, 0,35% (13,9 мкг/мл).

После испытания среди 10 субъектов-добровольцев установлено, что образец 24a распадался в ротовой полости за 10 секунд, а образец 24b распадался в ротовой полости за 5 секунд, и оба образца не вызывали ощущения зернистости и были минимально раздражающими.

Образец согласно изобретению 24a: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Образец согласно изобретению 24b: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 49:

Таблица 49. Сравнение вкуса таблеток, распадающихся в ротовой полости, из твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное		Задержка раздражения (мин)		Горечь		Зернистость	
	Образец 24a	Образец 24b	Образец 24a	Образец 24b	Образец 24a	Образец 24b	Образец 24a	Образец 24b
Субъект 1	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 2	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 3	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 4	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 5	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 6	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 7	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 8	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 9	+	++	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет
Субъект 10	+	+	1-15	1-15	приемлемая	приемлемая	Нет	Нет

Пример 25: Получение диспергируемых таблеток с дозировкой 20 мг/таблетка

Состав 100 таблеток массой по 0,152 г был следующим:

Порошок, полученный в примере 10	4,61 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Микrokристаллическая целлюлоза	2,68 г
Маннит P100SD	7,35 г
Гидроксид кальция	0,02 г
Натрия крахмала гликолят	0,60 г
Неотам	0,001 г

Стеарат магния	0,05 г
Всего	15,17 г

Способ получения:

(1) Необходимое количество порошка, полученного в примере 10, микрокристаллической целлюлозы, маннита P100SD, гидроксида кальция, крахмалгликолята натрия, неотама и стеарата магния помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;

(2) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 147-157 мг/таблетка и твердость 50-80 Н, и получали таблетку.

Определение значения рН и относительного содержания: рН 8,79, 0,45% (17,9 мкг/мл).

После измельчения образца в порошок проводили тестирование порошка, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, среди 10 субъектов. Вкус готового продукта был приемлемым со слабым раздражением в течение 1 минуты.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 50:

Таблица 50. Эксперимент сравнения вкуса диспергируемых таблеток из твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	++	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	++	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	+	1-15	приемлемая	Нет

Пример 26: Получение диспергируемых таблеток с дозировкой 20 мг/таблетка

Состав 100 таблеток массой по 0,152 г был следующим:

Порошок, полученный в примере 17	5,69 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Микрокристаллическая целлюлоза	5,35 г
Маннит P100SD	3,50 г
Натрия крахмала гликолят	0,60 г
Неотам	0,01 г
Стеарат магния	0,05 г
Всего	15,20 г

Способ получения:

(1) Необходимое количество порошка, полученного в примере 17, микрокристаллической целлюлозы, маннита P100SD, крахмалгликолята натрия, неотама и стеарата магния помещали в чистый и сухой стеклянный флакон для реактивов объемом 50 мл с винтовой крышкой. После перемешивания на вортексном смесителе в течение пяти минут вынимали смесь, затем пропускали через сито с размером отверстий 80 меш. После перемешивания в течение следующих пяти минут вынимали смесь, затем просеивали через сито с размером отверстий 80 меш и, наконец, после перемешивания в течение следующих пяти минут получали прессованную предварительную смесь;

(2) Прессованную предварительную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе ZP8 с диаметром мелкой вогнутой формы 8,0 мм, контролируя массу таблетки 147-157 мг/таблетка и твердость 50-80 Н, и получали таблетку.

Определение значения рН и относительного содержания: 8,79, 0,45% (17,9 мкг/мл).

После измельчения образца в порошок проводили тестирование порошка, эквивалентного 20 мг вортиоксетина, среди 10 субъектов. Вкус готового продукта был приемлемым со слабым раздражением в течение 1 минуты.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 51:

Таблица 51. Эксперимент сравнения вкуса диспергируемых таблеток из твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет

Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	+	1-15	приемлемая	Нет

Пример 27: Получение гранул или сухой суспензии (5 г на пакет, содержащий 20 мг вортиоксетина)

Состав 100 пакетов массой по 5 г был следующим:

Полугидробромид вортиоксетина	2,38 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)
Ксилит	180 г
Маннит P100SD	180 г
Микрокристаллическая целлюлоза	104 г
Коллоидный диоксид кремния	5 г
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	5 г
Цитрат трикалия	2,5 г
Натрия крахмала гликолят	20 г
Неотам	0,5 г
Стеарат магния	1 г
Всего	500,28 г

Способ получения:

- (1) АФИ и вспомогательные вещества пропускали через сито 100 меш, отставляли в сторону;
- (2) Необходимое количество полугидробромид вортиоксетина, ксилита, маннита P100SD, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, карбоксиметилцеллюлозы натрия, цитрата трикалия, крахмалгликолята натрия, неотама и стеарата магния помещали в чистый и сухой лоток из нержавеющей стали объемом 2 л. Устанавливали лоток в смеситель с опрокидным лотком, перемешивали при 10 об./мин в течение 10 минут и выгружали содержимое. После гранулирования на роторном грануляторе с использованием ситовой пластины из нержавеющей стали с круглыми отверстиями размером 0,5 мм продолжали перемешивание на смесителе с опрокидным лотком в течение 10 минут при 10 об./мин с получением предварительной смеси для гранулирования;
- (3) Предварительную смесь для гранулирования прессовали в тонкие листы с помощью сухого гранулятора, затем гранулировали, используя ситовую пластину из нержавеющей стали с круглыми отверстиями размером 1,5 мм. После просеивания через сито из

нержавеющей стали с размером отверстий 40 меш возвращали тонкодисперсный порошок на повторную грануляцию. Получали 461,34 г гранул, и выход составил 92,2%.

(4) Полученные частицы упаковывали в запаиваемые пакеты из алюминия и пластика по 5 г/пакет и запаивали.

Пакет образца диспергировали в 20 мг очищенной воды. После пробы вкуса среди 10 субъектов установлено, что готовый продукт имеет приемлемый вкус.

Образец согласно изобретению: мгновенное раздражение +, исчезало в течение 1-15 минут после задержки раздражения, а горечь была приемлемой.

Подробная информация представлена в таблице 52:

Таблица 52. Испытание вкуса гранул полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	++	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	+	1-15	приемлемая	Нет

Пример 28: Получение пероральной суспензии (5 мл на флакон, содержащий 20 мг вортиоксетина)

Состав твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина, переработанной в пероральную суспензию 5 мл:20 мг, был следующим:

Твердая дисперсия, полученная в примере 13а 13,63 г (эквивалент 2,0 г вортиоксетина)

Ксилит 50 г

Карбоксиметилцеллюлоза натрия 0,5 г

Ацетат натрия 0,5 г

Добавляли очищенную воду до 50 мл.

Способ получения:

(1) Необходимое количество твердой дисперсии, полученной в примере 13а, ксилита, карбоксиметилцеллюлозы натрия и ацетата натрия добавляли в 400 мл очищенной воды. Гомогенизировали смесь при 12000 об./мин в течение 2 минут и продолжали перемешивать для дальнейшего использования;

(2) После пропускания суспензии, полученной на предыдущей стадии, через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 100 меш довели значение pH до 8,0-8,5 с помощью 1 н. раствора HCl или 1 н. раствора NaOH и добавляли очищенную воду до требуемого количества и перемешивали для применения;

(3) Суспензию делили на флаконы по 5 мл на флакон, укупоривали и закрывали крышкой.

Подробная информация представлена в таблице 53:

Таблица 53. Испытание вкуса пероральной суспензии, полученной из твердой дисперсии полугидробромида вортиоксетина

Субъект	Мгновенное раздражение	Задержка раздражения (мин)	Горечь	Зернистость
Субъект 1	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 2	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 3	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 4	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 5	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 6	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 7	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 8	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 9	+	1-15	приемлемая	Нет
Субъект 10	+	1-15	приемлемая	Нет

Сравнительный пример 1: Сравнение вкуса различных солей

Порошкообразную лактатную соль вортиоксетина, гидробромид вортиоксетина и полугидробромид вортиоксетина, эквивалентный 5 мг вортиоксетина, соответственно, с размером частиц 100 меш помещали непосредственно на переднюю верхнюю часть языка на одну минуту. В группах для каждого типа соли принимали участие 10 субъектов, и каждый субъект случайным образом пробовал каждый тип соли 3 раза. После пробы вкуса соли одного типа промывали рот и пробовали соль другого типа после исчезновения раздражения. После пробы на вкус записывали степень горечи и раздражение языка, через несколько секунд выплевывали, промывали рот, записывали время сохранения раздражения, через 1-1,5 часа принимали пищу и снова записывали степень раздражения. В следующей таблице 54 представлено сравнение вкуса различных солей вортиоксетина, записанного 10 субъектами в 30 пробах.

Таблица 54. Сравнение вкуса различных типов солей вортиоксетина при испытании среди 10 субъектов в 30 пробах (единица измерения: количество раз)

Тип соли	Количество субъектов, ощутивших различную степень горечи			Количество субъектов, ощутивших различную степень раздражения		
	Чрезвычайно	Слегка	Не	Невыносимое	Слабое	В основном,

	горький	горький	горький		раздражение, переносимое	без раздражения
Лактатная соль	29	1	0	27 ⁽¹⁾	3 ⁽²⁾	0
Моно соль гидробромат	28	2	0	28 ⁽¹⁾	2 ⁽²⁾	0
Полугидробромид	12	18	0	12 ⁽¹⁾	17 ⁽²⁾	1

Примечание: (1) Поскольку раздражение было таким сильным, что оно было почти невыносимым, и оно не утихало даже многократного промывания рта. Время сохранения составляло более 1 часа, и раздражение не проходило после приема пищи.

(2) Раздражение отсутствовало после полоскания.

Сравнительный пример 2: Сравнение вкуса твердых дисперсий согласно изобретению и доступного на рынке лекарственного продукта

Твердую дисперсию, эквивалентную 10 мг вортиоксетина, полученную в примере 9b, порошок гидробромида вортиоксетина, эквивалентный 10 мг вортиоксетина, и доступный на рынке лекарственный продукт, представляющий собой порошок, прессованный из гидробромида вортиоксетина, эквивалентный 10 мг гидробромида вортиоксетина, пропускали через сито 100 меш, затем их помещали непосредственно на переднюю верхнюю часть языка на одну минуту. В группе каждого порошка было 20 субъектов. После пробы вкуса одного порошка промывали рот и пробовали другой порошок после исчезновения раздражения. После пробы на вкус записывали степень горечи и раздражение языка, через несколько секунд выплевывали, промывали рот, записывали время сохранения раздражения, через 1-1,5 часа принимали пищу и снова записывали степень раздражения. В следующей таблице 55 представлено сравнение вкуса различных порошков вортиоксетина среди 20 субъектов.

Таблица 55. Сравнение вкуса различных порошков вортиоксетина среди 20 субъектов

Порошок	Количество субъектов, ощутивших различную степень горечи			Количество субъектов, ощутивших различную степень раздражения		
	Чрезвычайно горький	Слегка горький	Не горький	Невыносимое	Слабое раздражение, переносимое	В основном, без раздражения
Порошок полугидробромида вортиоксетина	9	11	0	2 ⁽¹⁾	12 ⁽²⁾	6
Твердая дисперсия, полученная в примере 9b	2	18	0	1 ⁽¹⁾	6 ⁽²⁾	13
Прессованный порошок из доступного на рынке	20	0	0	20 ⁽¹⁾	0	0

лекарственного продукта						
----------------------------	--	--	--	--	--	--

Примечание: (1) Поскольку раздражение было таким сильным, что оно было почти невыносимым, и оно не утихало даже многократного промывания рта. Время сохранения составляло более 2 часов, и раздражение не проходило после приема пищи.

(2) Раздражение отсутствовало после полоскания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Диспергируемая в ротовой полости композиция полугидробромида вортиоксетина, содержащая полугидробромид вортиоксетина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.
2. Диспергируемая в ротовой полости композиция по п. 1, представляющая собой таблетку, гранулу, капсулу, порошок, суспензию, сухую суспензию или раствор; предпочтительно указанная таблетка представляет собой таблетку, распадающуюся в ротовой полости, или диспергируемую таблетку; более предпочтительно указанная таблетка представляет собой таблетку, распадающуюся в ротовой полости.
3. Диспергируемая в ротовой полости композиция полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующая вкус, содержащая полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, маскирующие вкус.
4. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, отличающаяся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина покрыт вспомогательным веществом, маскирующим вкус, с образованием гранул с покрытием; предпочтительно вспомогательное вещество, маскирующее вкус, представляет собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон или поливиниловый спирт; необязательно, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, содержит щелочные вспомогательные вещества; необязательно, гранулы с покрытием содержат противослеживающий агент.
5. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, отличающаяся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина диспергирован во вспомогательном веществе, маскирующем вкус, с образованием твердой дисперсии; предпочтительно вспомогательное вещество, маскирующее вкус, представляет собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоль; необязательно, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, содержит щелочное вспомогательное вещество.
6. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3,

отличающаяся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина смешан с щелочными вспомогательными веществами, предпочтительно полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина смешан с по меньшей мере одним из ортофосфата натрия, гидрофосфата натрия, гидрофосфата натрия, карбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, цитрата калия, ацетата натрия, гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия или меглумина с получением композиции.

7. Гранула полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина с покрытием, маскирующая вкус, в которой вспомогательное вещество покрытия, маскирующее вкус, представляет собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон или поливиниловый спирт; необязательно, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, содержит щелочное вспомогательное вещество; необязательно, вспомогательное вещество покрытия, маскирующее вкус, содержит противослеживающий агент.
8. Твердая дисперсия полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, маскирующая вкус, в которой вспомогательное вещество, маскирующее вкус, представляет собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоли; необязательно, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, содержит щелочное вспомогательное вещество.
9. Комбинация полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, маскирующая вкус, которая содержит полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина и щелочное вспомогательное вещество; предпочтительно щелочное вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере одно из ортофосфата натрия, гидрофосфата натрия, гидрофосфата калия, карбоната калия, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, цитрата калия, ацетата натрия, гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия или меглумина.
10. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 4 или п. 5, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, или твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8, отличающиеся тем, что метакриловый сополимер представляет собой полиакриловую смолу, предпочтительно полиакриловая смола представляет собой полиакриловую смолу II или полиакриловую смолу IV.
11. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 4, или гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, отличающиеся тем, что полугидробромид

вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина покрыт вспомогательным веществом, маскирующим вкус, с образованием гранул с покрытием, и указанные гранулы с покрытием дополнительно диспергированы во вспомогательном веществе, маскирующем вкус, с образованием твердой дисперсии; необязательно, полученная твердая дисперсия дополнительно смешана с щелочным вспомогательным веществом.

12. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 5, или твердая дисперсия по п. 8, отличающиеся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина диспергирован во вспомогательном веществе, маскирующем вкус, с образованием твердой дисперсии, и указанная твердая дисперсия дополнительно покрыта вспомогательным веществом, маскирующим вкус, с образованием гранулы с покрытием; необязательно, полученная гранула с покрытием дополнительно смешана с щелочным вспомогательным веществом.
13. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 4, или гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, отличающиеся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина покрыт вспомогательным веществом, маскирующим вкус, с образованием гранулы с покрытием, и указанная гранула с покрытием дополнительно смешана с щелочным вспомогательным веществом.
14. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 5, или твердая дисперсия по п. 8, отличающиеся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина диспергирован во вспомогательном веществе, маскирующем вкус, с образованием твердой дисперсии, и указанная твердая дисперсия дополнительно смешана с щелочным вспомогательным веществом.
15. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8, или комбинация, маскирующая вкус, по п. 9, отличающиеся тем, что массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, маскирующему вкус, составляет 1:0,1-1:5, предпочтительно 1:0,3-1:3, более предпочтительно 1:0,5-1:1,5; при этом массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому щелочному вспомогательному веществу составляет 1:0,01-1:1,1, предпочтительно 1:0,03-1:1.
16. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8,

или комбинация, маскирующая вкус, по п. 9, представляющие собой кристаллическое или аморфное вещество.

17. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8, комбинация, маскирующая вкус, по п. 9, или диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 15, дополнительно содержащие наполнитель, вкусоароматический агент, регулятор высвобождения, пластификатор, агент против слипания и/или разрыхлитель; предпочтительно агент против слипания представляет собой тальк, составляющий 5-25% от общей массы гранулы с покрытием, маскирующей вкус, например, 10-20%; при этом разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят, кроскармеллозу натрия, кросповидон и их комбинации, и составляет 1-8% от общей массы диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, предпочтительно 2-6%; предпочтительно вкусоароматический агент представляет собой неотам, составляющий 0,05-0,5% от общей массы диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, предпочтительно 0,1-0,3%.
18. Диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8, или комбинация, маскирующая вкус, по п. 9, которые представляют собой или получены в виде таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии, растворы; предпочтительно указанные таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки, более предпочтительно указанные таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости.
19. Диспергируемая в ротовой полости композиция по п. 1 или п. 2, диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, по п. 3, гранула с покрытием, маскирующая вкус, по п. 7, твердая дисперсия, маскирующая вкус, по п. 8, или комбинация, маскирующая вкус, по п. 9, отличающиеся тем, что полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина является аморфным или кристаллическим.
20. Применение полугидробромид вортиоксетина для получения диспергируемой в ротовой полости композиции, гранулы с покрытием, маскирующей вкус, твердой дисперсии, маскирующей вкус, комбинации, маскирующей вкус, или диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, предпочтительно указанный диспергируемый в ротовой полости препарат или диспергируемый в ротовой полости

препарат, маскирующий вкус, представляет собой таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии и растворы, предпочтительно указанные таблетки представляют собой перорально распадающиеся таблетки или диспергируемые таблетки, более предпочтительно указанные таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости.

21. Применение гидробромида вортиоксетина для получения диспергируемой в ротовой полости композиции, гранулы с покрытием, маскирующей вкус, твердой дисперсии, маскирующей вкус, комбинации, маскирующей вкус, или диспергируемой в ротовой полости композиции, маскирующей вкус, предпочтительно указанная диспергируемая в ротовой полости композиция или диспергируемая в ротовой полости композиция, маскирующая вкус, представляет собой таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суспензии, сухие суспензии и растворы, предпочтительно указанные таблетки представляют собой таблетки, распадающиеся в ротовой полости, или диспергируемые таблетки, более предпочтительно указанные таблетки представляют собой перорально распадающиеся таблетки.

22. Способ получения гранул полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина или их комбинаций с покрытием, маскирующих вкус, включающий:

(1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полусоли или соли гидробромида вортиоксетина; предпочтительно просеивание материалов через сито 20-300 меш после измельчения, более предпочтительно просеивание через сито 100-200 меш;

(2a) диспергирование вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе, нанесение на порошок полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина покрытия из вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе в кипящем слое и удаление растворителя с получением полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус; предпочтительно диспергирование вспомогательных веществ, маскирующих вкус, и регулятора высвобождения в растворителе; более предпочтительно регулятор высвобождения представляет собой полиэтиленгликоль или щелочное вспомогательное вещество; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или метилхлорид; или

(2b) добавление порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворитель с получением суспензии, удаление растворителя из указанной суспензии с помощью

кипящего слоя, распылительной сушки или выпаривания с получением полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, покрытого вспомогательными веществами, маскирующими вкус; предпочтительно в растворитель добавляют полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, регулятор высвобождения и/или пластификатор с получением суспензии полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина; предпочтительно пластификатор представляет собой полиэтиленгликоль или триэтилцитрат; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или метилхлорид.

(3) необязательно, полугидробромид вортиоксетина или гидробромид вортиоксетина получают в виде композиции.

23. Способ получения гранул полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина или их комбинаций, маскирующих вкус, с покрытием, включающий:

(1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полусоли или соли гидробромида вортиоксетина; предпочтительно просеивание материалов через сито 20-300 меш после измельчения, более предпочтительно просеивание через сито 100-200 меш;

(2a) смешивание порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина со вспомогательными веществами, маскирующими вкус, нагревание при 50-150 °C для размягчения или ожижения, охлаждение для отверждения и измельчение с получением порошка; предпочтительно смешивают порошок полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, вспомогательное вещество, маскирующее вкус, и регулятор высвобождения; или

(2b) растворение порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина и вспомогательных веществ, маскирующих вкус, в растворителе и удаление растворителя из указанного раствора с помощью перегонки, кипящего слоя или распылительной сушки с получением порошка; предпочтительно растворитель представляет собой воду, этанол или метилхлорид;

(3) необязательно, порошок, полученный на стадии (2a) или (2b), получают в виде композиции.

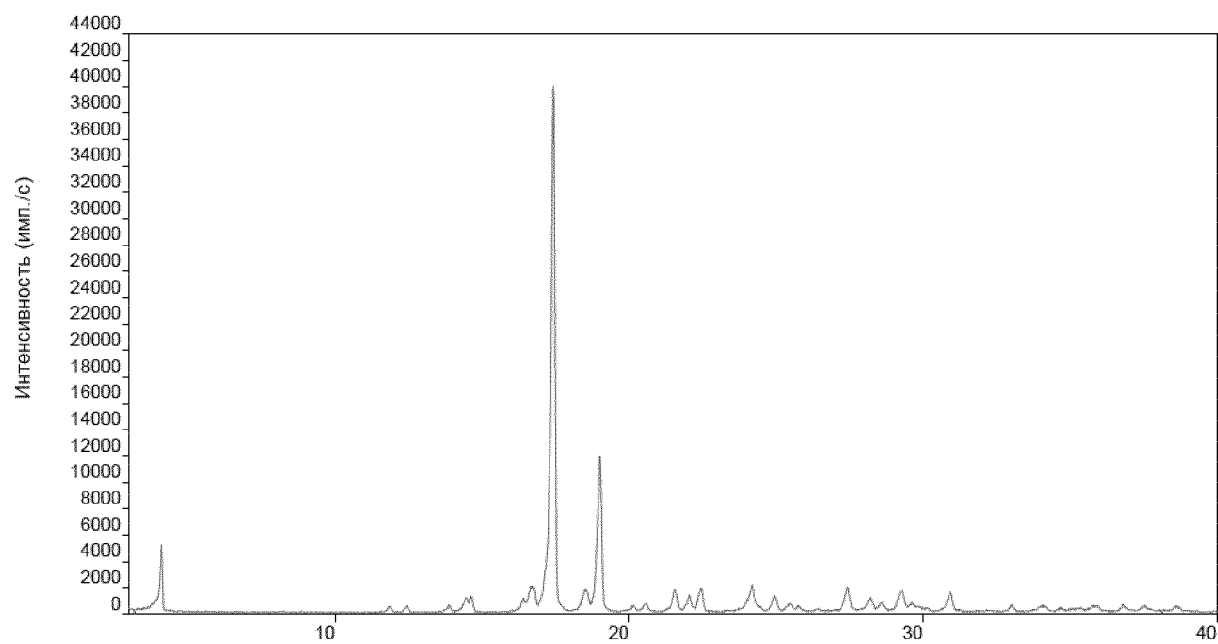
24. Способ получения по п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что указанные вспомогательные вещества, маскирующие вкус, представляют собой ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, хитозан, коповидон, повидон, поливиниловый спирт или полиэтиленгликоли; предпочтительно

сополимер метакриловой кислоты представляет собой полиакриловую смолу; более предпочтительно полиакриловая смола представляет собой полиакриловую смолу II или полиакриловую смолу IV.

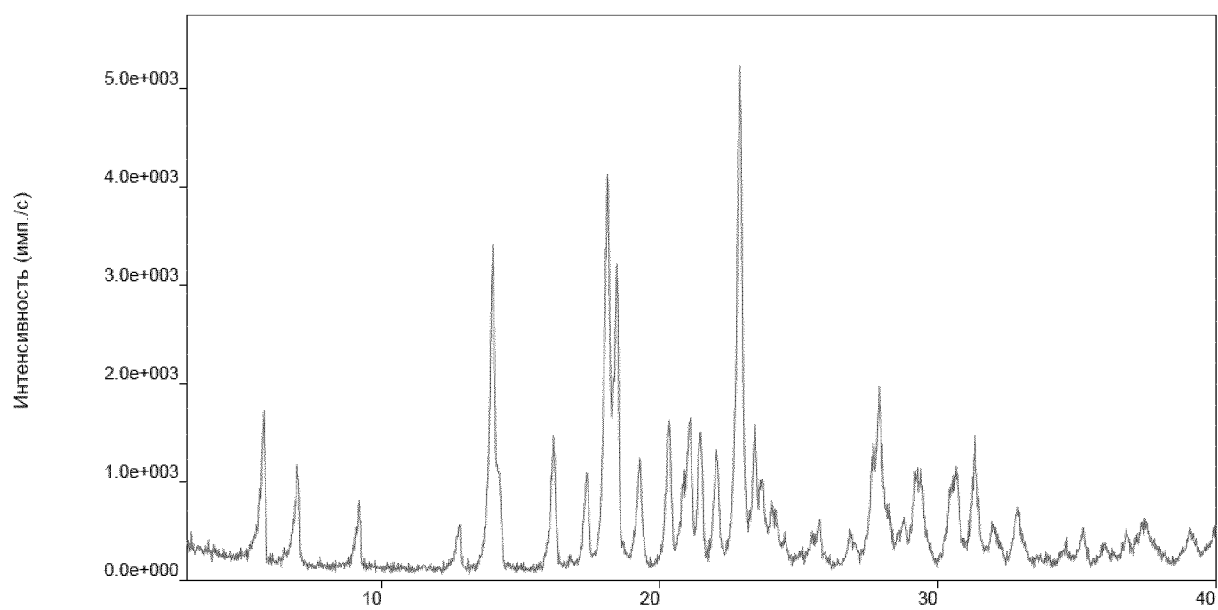
25. Способ получения гранул полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина или их комбинаций, маскирующих вкус, с покрытием, включающий:
- (1) измельчение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с получением порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина; предпочтительно просеивание материала после измельчения через сито 50-300 меш, более предпочтительно через сито 100-200 меш;
 - (2) смешивание порошка полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина с щелочными вспомогательными веществами с получением композиции, маскирующей вкус; предпочтительно щелочные вспомогательные вещества представляют собой ортофосфат натрия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, цитрат калия, ацетат натрия, гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия или меглумин;
 - (3) необязательно, комбинацию, маскирующую вкус, получают в виде композиции.
26. Способ получения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, маскирующему вкус, для получения покрытия или твердой дисперсии составляет 1:0,1-1:5, предпочтительно 1:0,3-1:3, более предпочтительно 1:0,3-1:1,5; при этом массовое отношение полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина к фармацевтически приемлемому щелочному вспомогательному веществу составляет 1:0,01-1:1,1, предпочтительно 1:0,01-1:1.
27. Твердая дисперсия, содержащая полугидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, отличающаяся тем, что массовое отношение полугидробромида вортиоксетина к полиакриловой смоле IV составляет 1:0,1-1:5, предпочтительно 1:0,3-1:2, более предпочтительно 1:0,3-1:1,5, предпочтительно указанная твердая дисперсия имеет характеристические пики, представленные на фиг. 20.
28. Твердая дисперсия, содержащая гидробромид вортиоксетина и полиакриловую смолу IV, отличающаяся тем, что массовое отношение гидробромида вортиоксетина к полиакриловой смоле IV составляет 1:0,1-1:5, предпочтительно 1:0,3-1:3, более предпочтительно 1:0,3-1:1,5, предпочтительно указанная твердая дисперсия имеет

характеристические пики, представленные на фиг. 22.

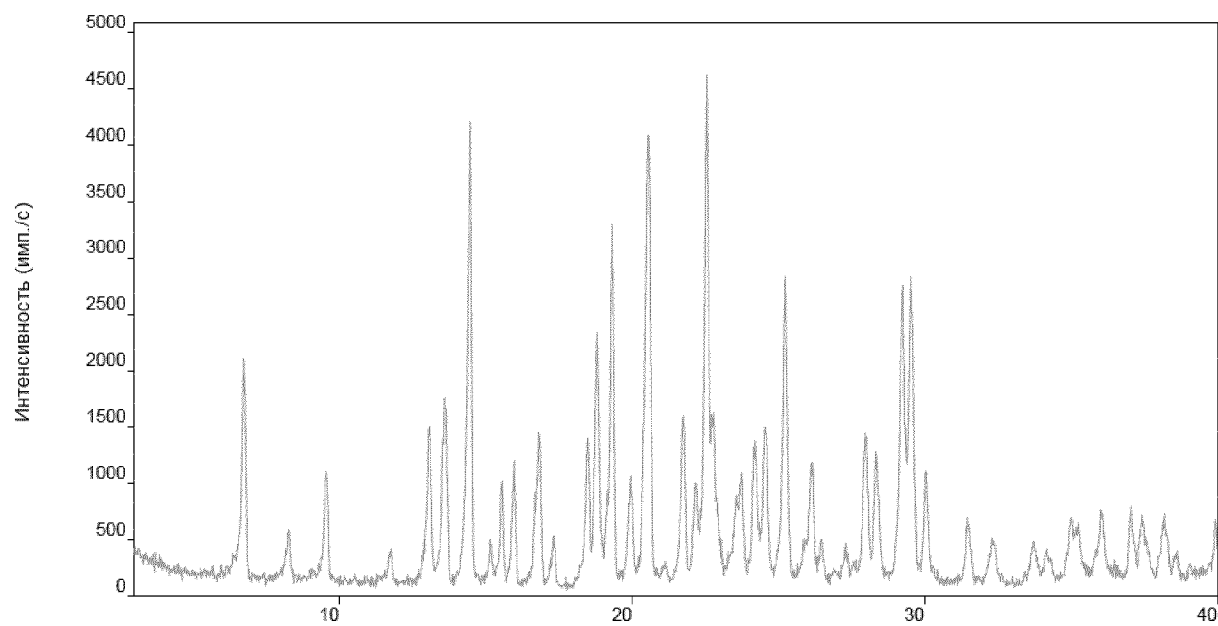
29. Твердая дисперсия по п. 27 или п. 28, отличающаяся тем, что применяется излучение $\text{Cu-K}\alpha$, и дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит характеристические пики, приведенные в углах 2θ , в следующих положениях: $4,2\pm 0,2^\circ$, $14,5\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$ и $22,6\pm 0,2^\circ$.
30. Твердая дисперсия по п. 27 или п. 28, отличающаяся тем, что применяется излучение $\text{Cu-K}\alpha$, и дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит характеристические пики, приведенные в углах 2θ , в следующих положениях: $4,2\pm 0,2^\circ$, $14,5\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $22,6\pm 0,2^\circ$, $24,4\pm 0,2^\circ$, $26,0\pm 0,2^\circ$, $28,2\pm 0,2^\circ$ и $29,0\pm 0,2^\circ$.
31. Твердая дисперсия по п. 27 или п. 28, дополнительно содержащая по меньшей мере один из ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и ПЭГ 8000; предпочтительно массовое отношение полиакриловой смолы IV к по меньшей мере одному из ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и ПЭГ 8000 составляет 1:0,05-1:2.
32. Применение диспергируемых в ротовой полости композиций полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующих вкус, гранул с покрытием, маскирующих вкус, твердых дисперсий, маскирующих вкус, и комбинации, маскирующей вкус, по любому из предшествующих пунктов для получения антидепрессантного лекарственного средства.
33. Диспергируемые в ротовой полости композиции полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующие вкус, гранулы с покрытием, маскирующие вкус, твердые дисперсии, маскирующие вкус, и комбинацию, маскирующую вкус, по любому из предшествующих пунктов для лечения депрессивного расстройства или для получения антидепрессантного лекарственного средства.
34. Способ лечения депрессивного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, диспергируемой в ротовой полости композиции полугидробромида вортиоксетина или гидробромида вортиоксетина, маскирующей вкус, гранул с покрытием, маскирующих вкус, твердых дисперсий, маскирующих вкус, или комбинаций, маскирующих вкус.



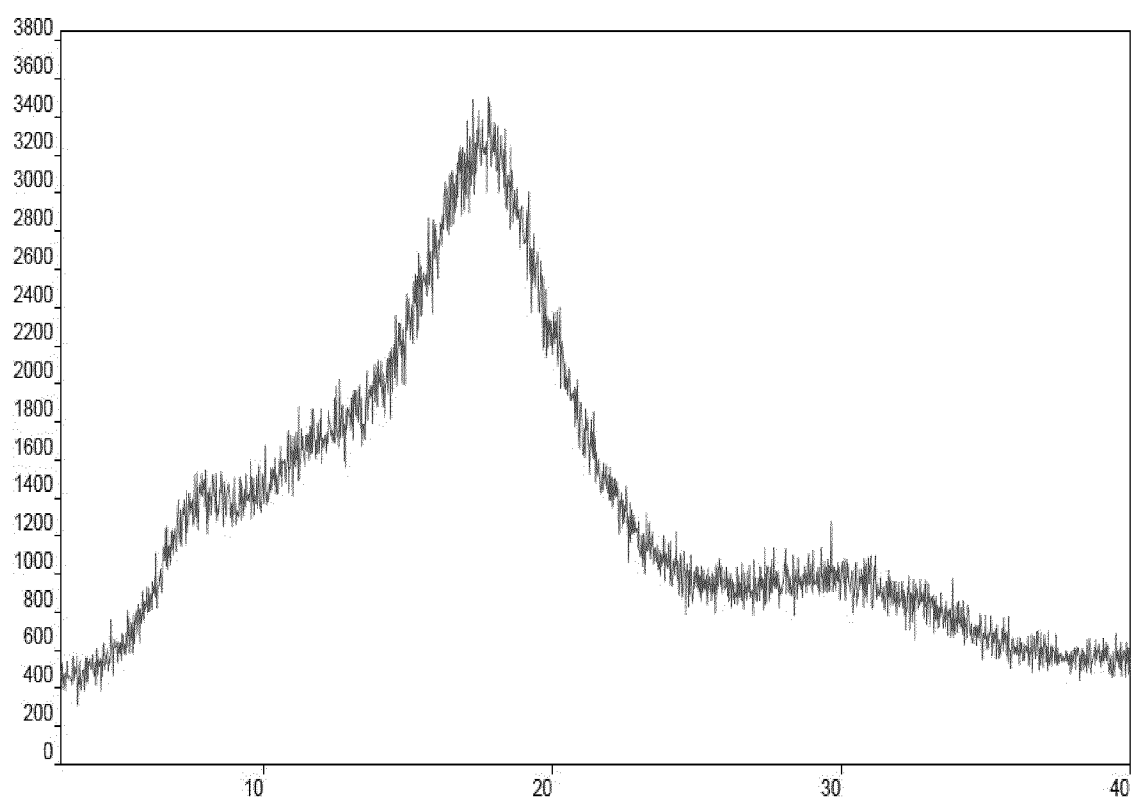
Фигура 1



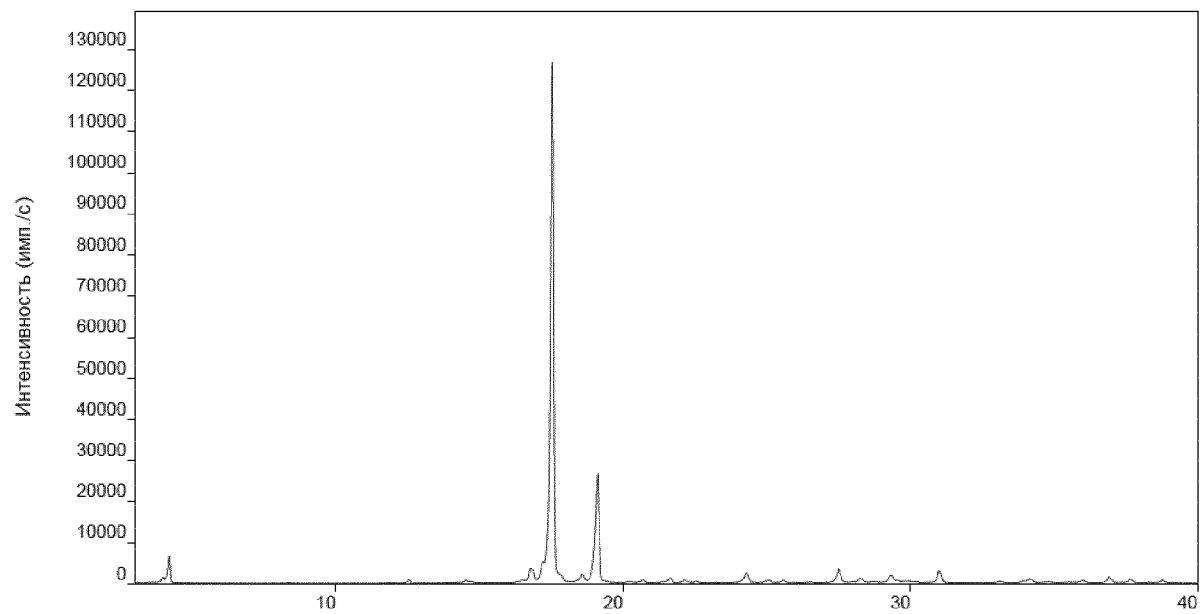
Фигура 2



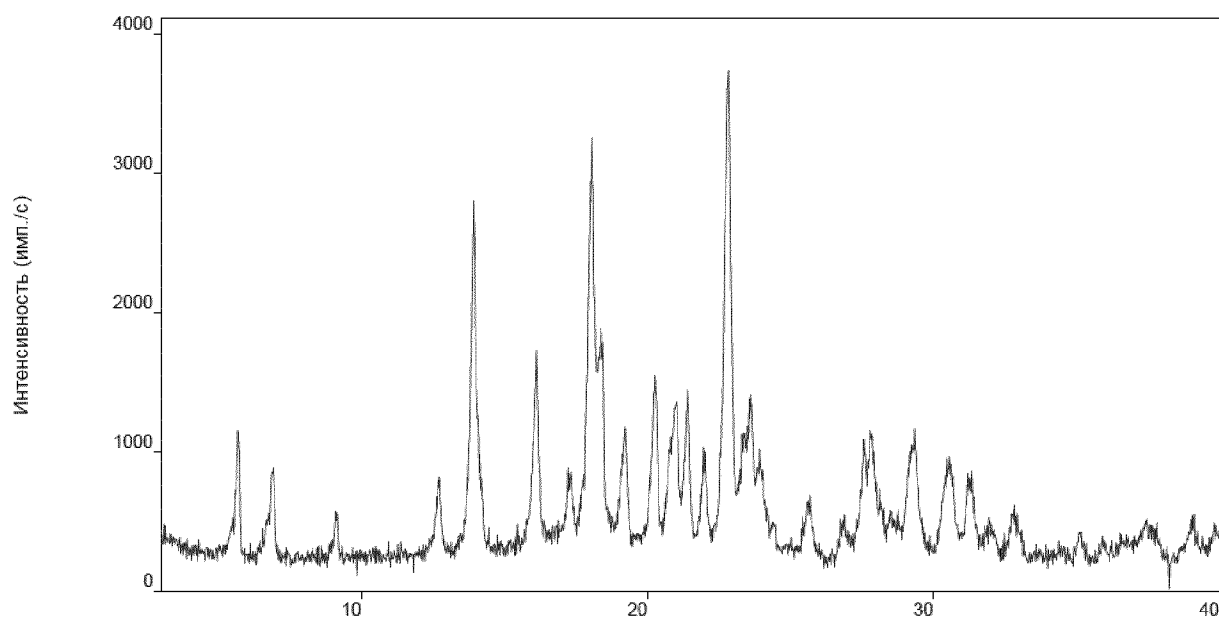
Фигура 3



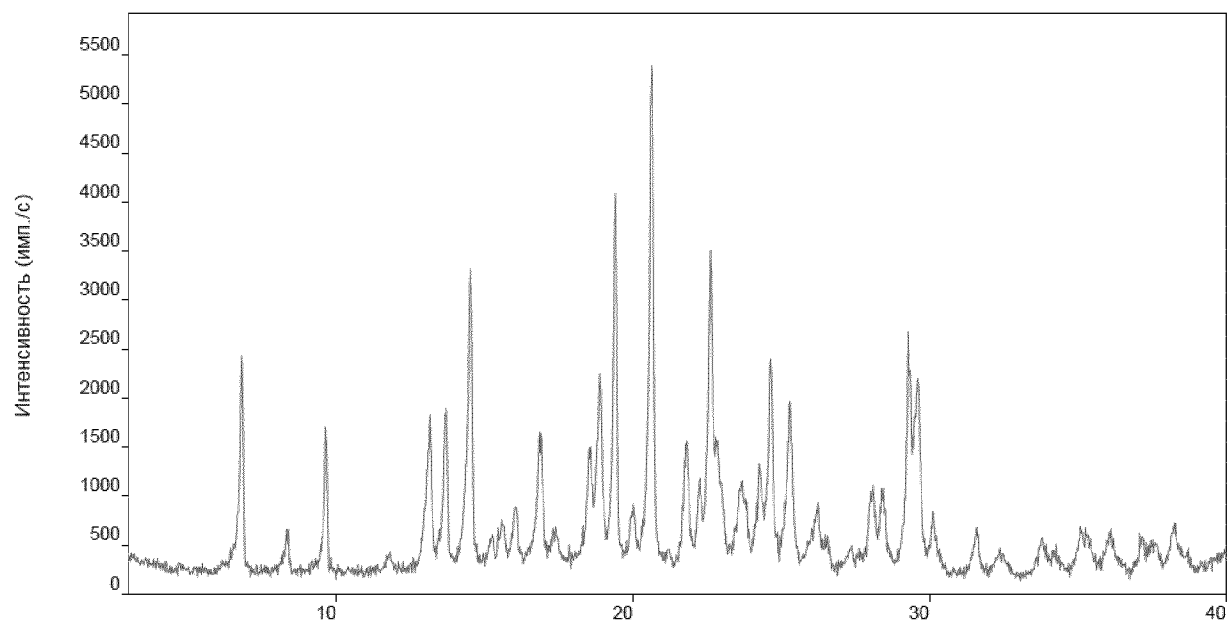
Фигура 4



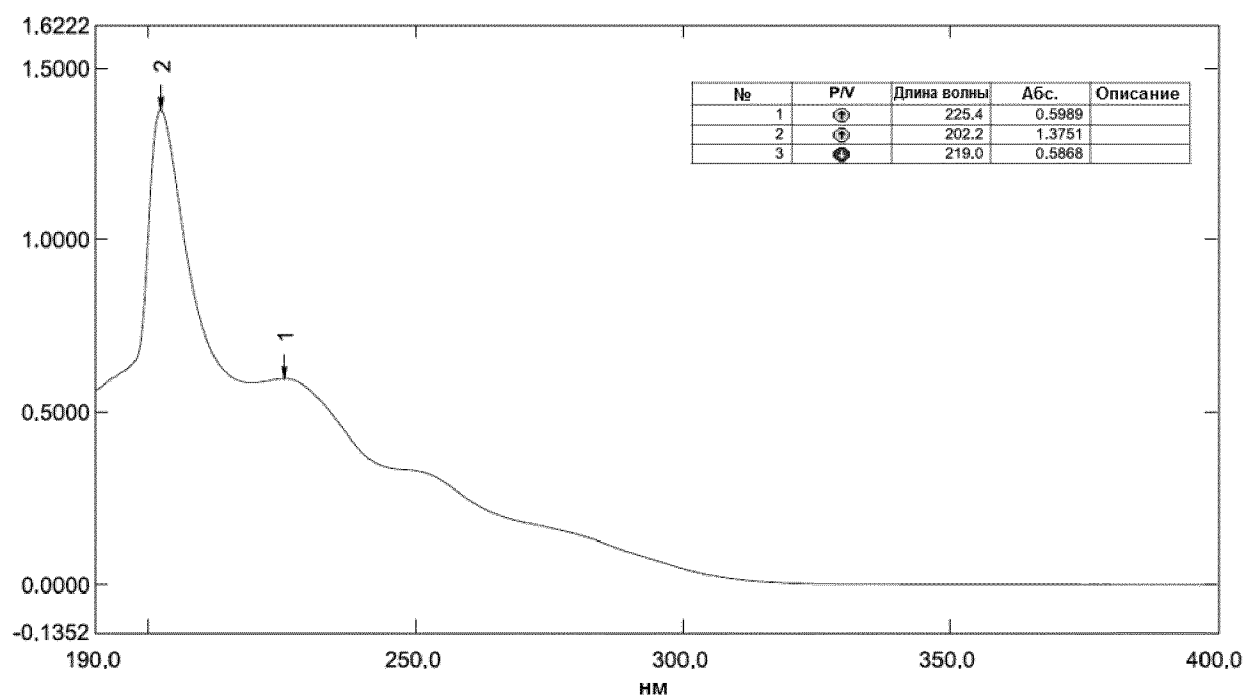
Фигура 5



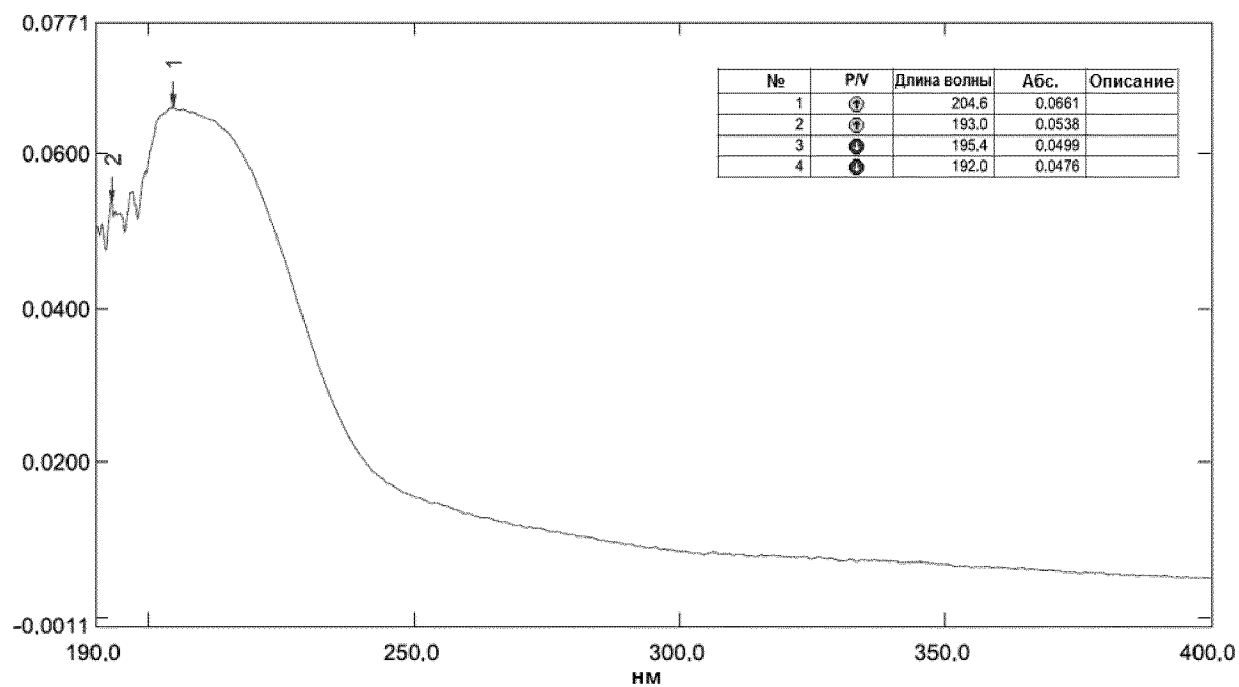
Фигура 6



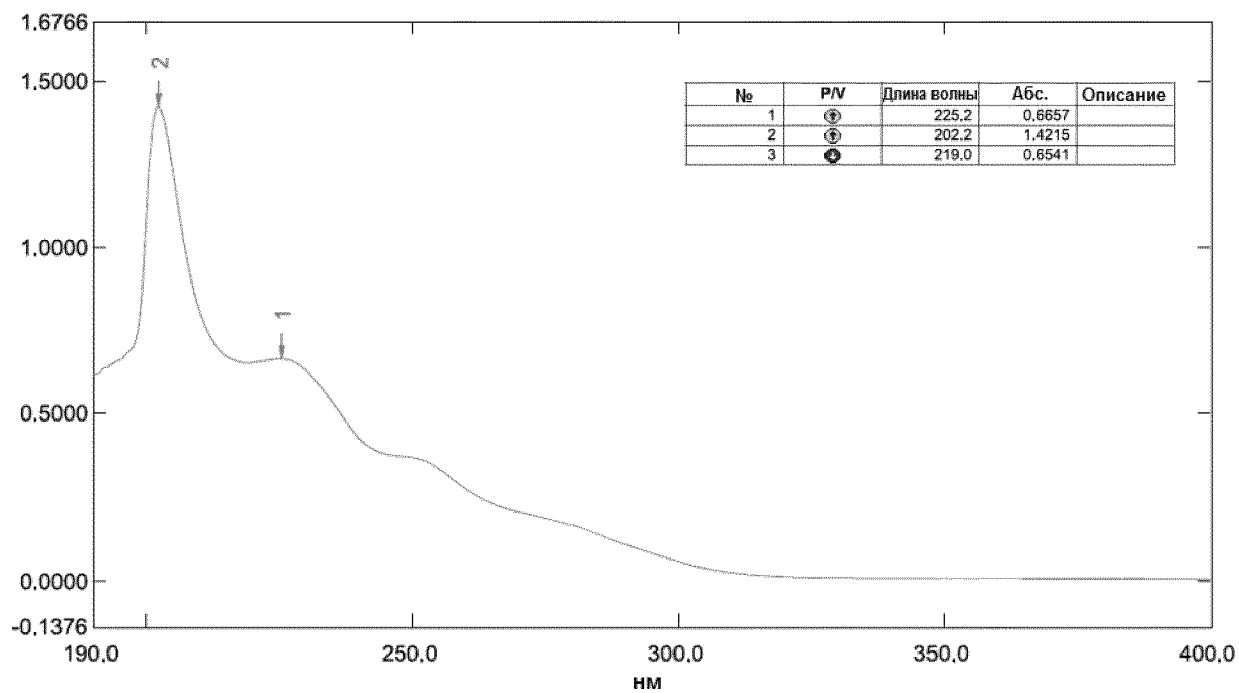
Фигура 7



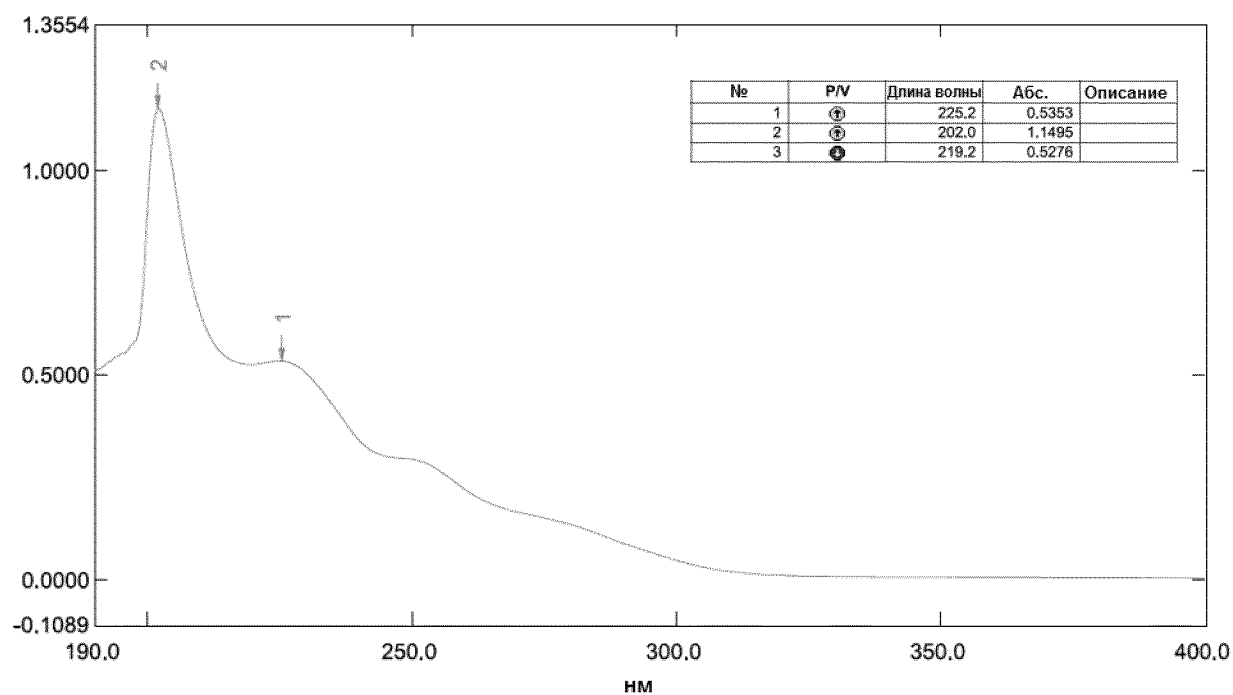
Фигура 8



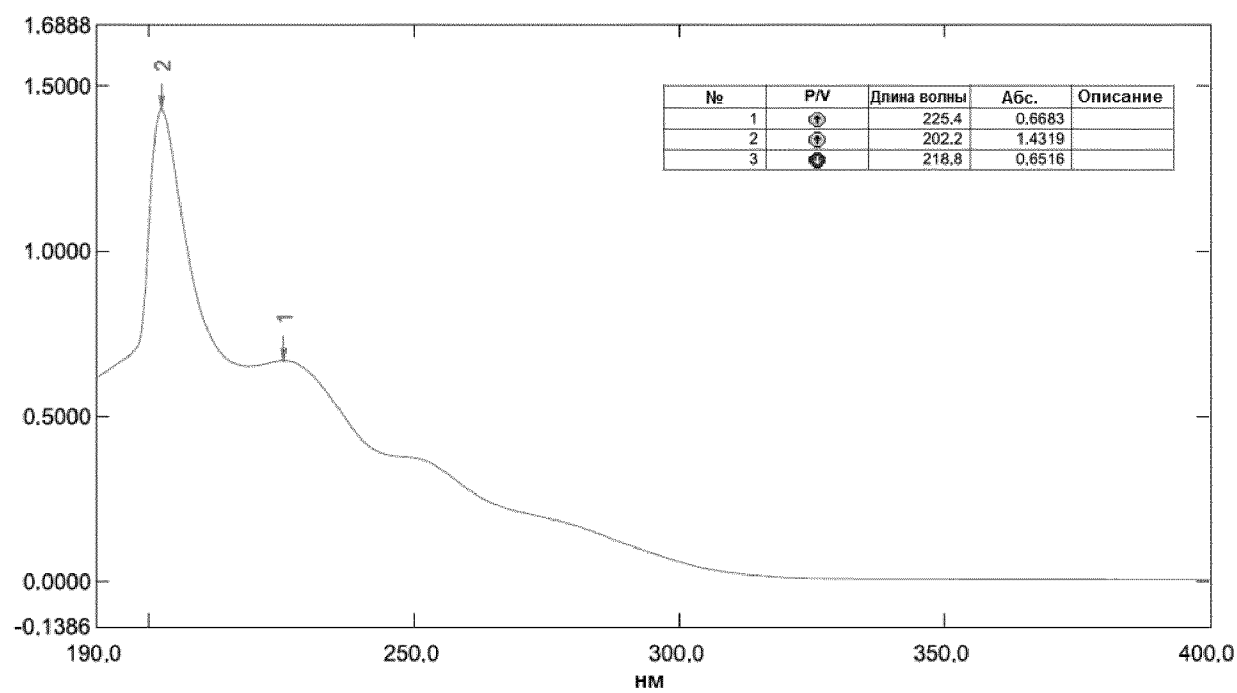
Фигура 9



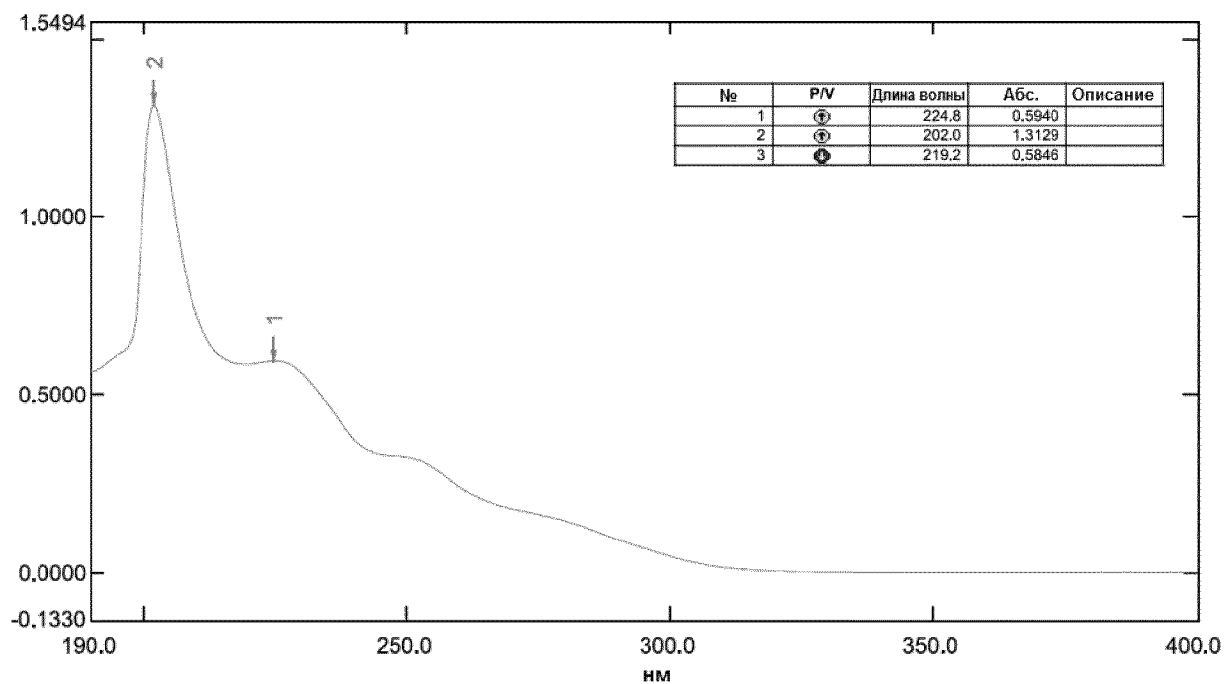
Фигура 10



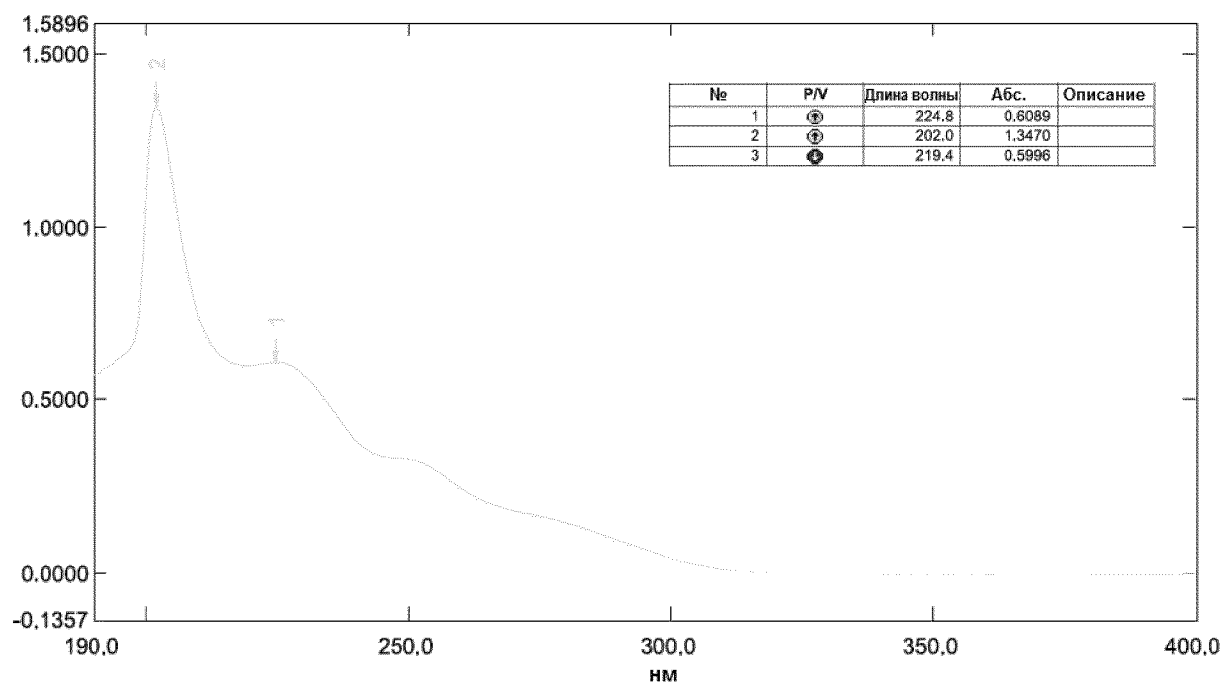
Фигура 11



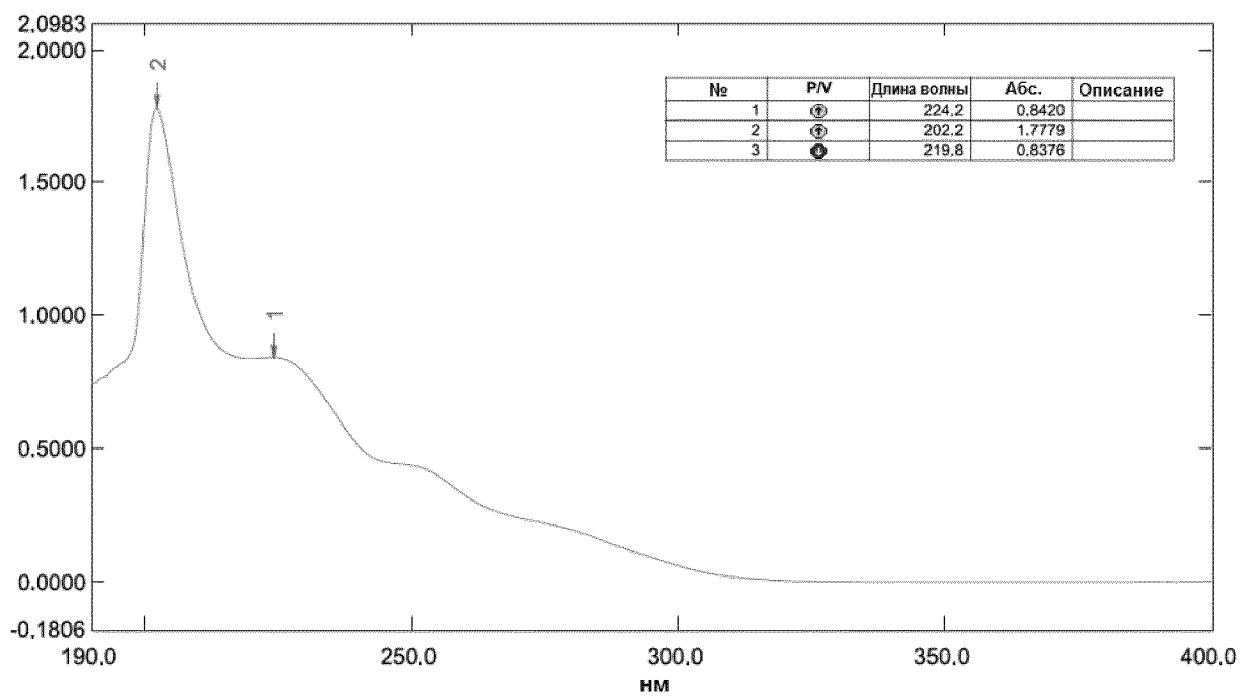
Фигура 12



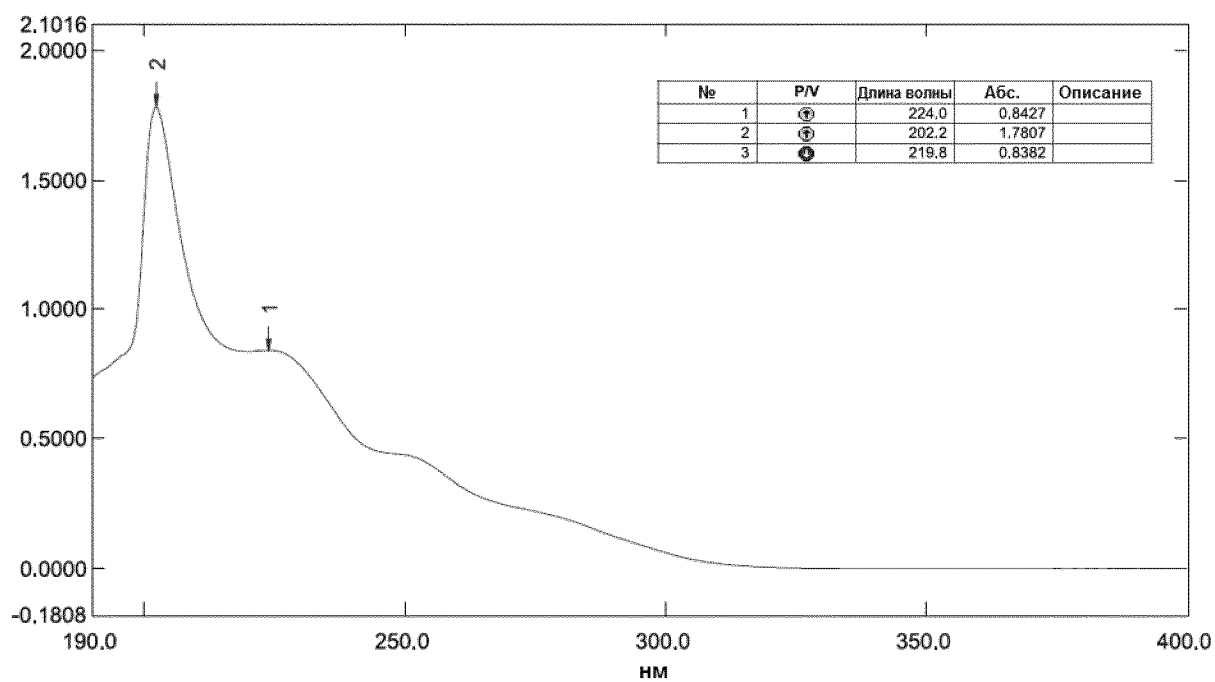
Фигура 13



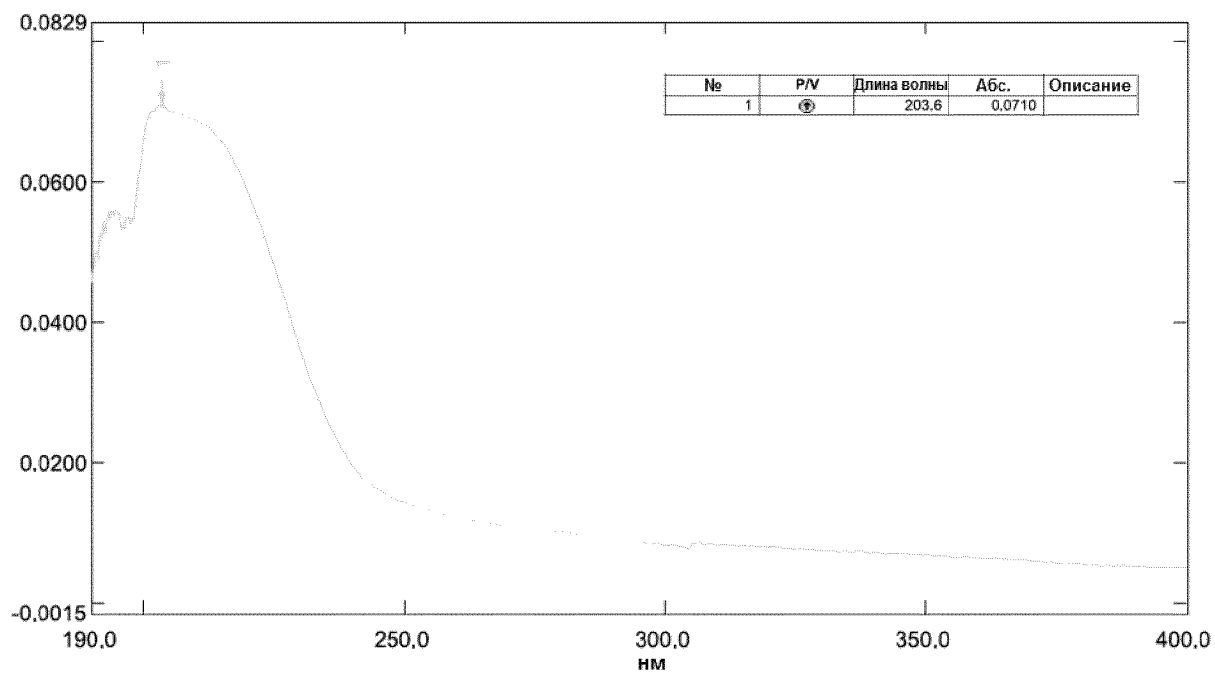
Фигура 14



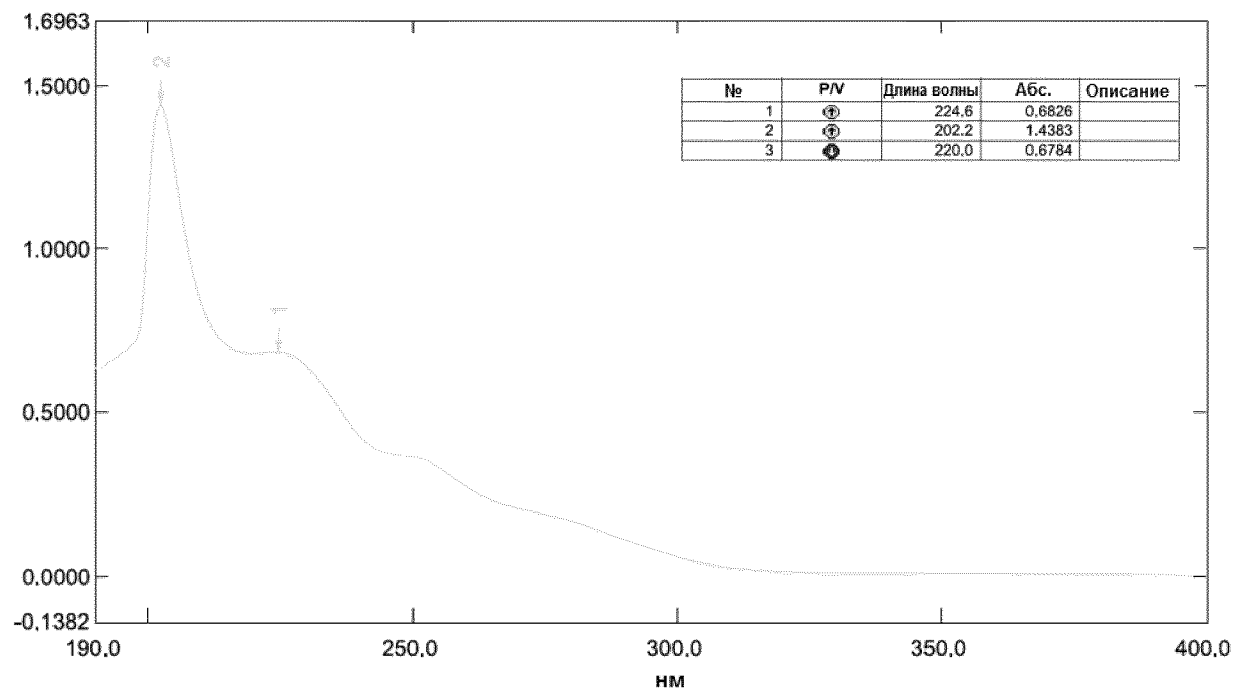
Фигура 15



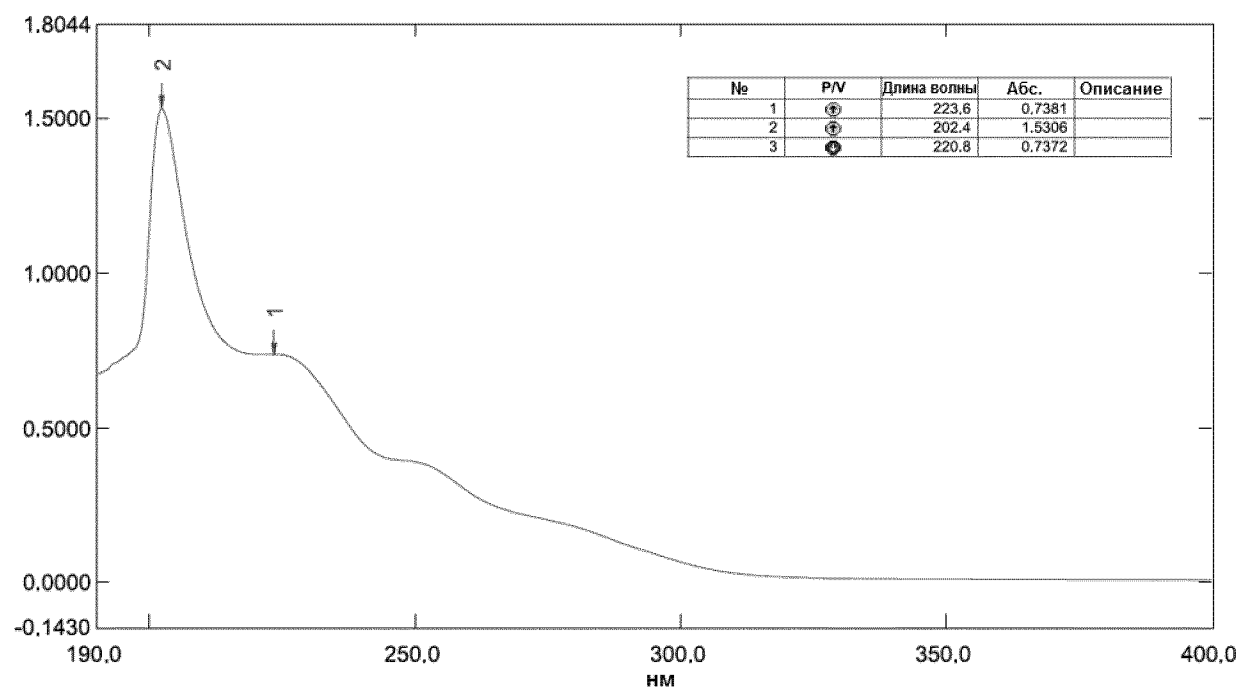
Фигура 16



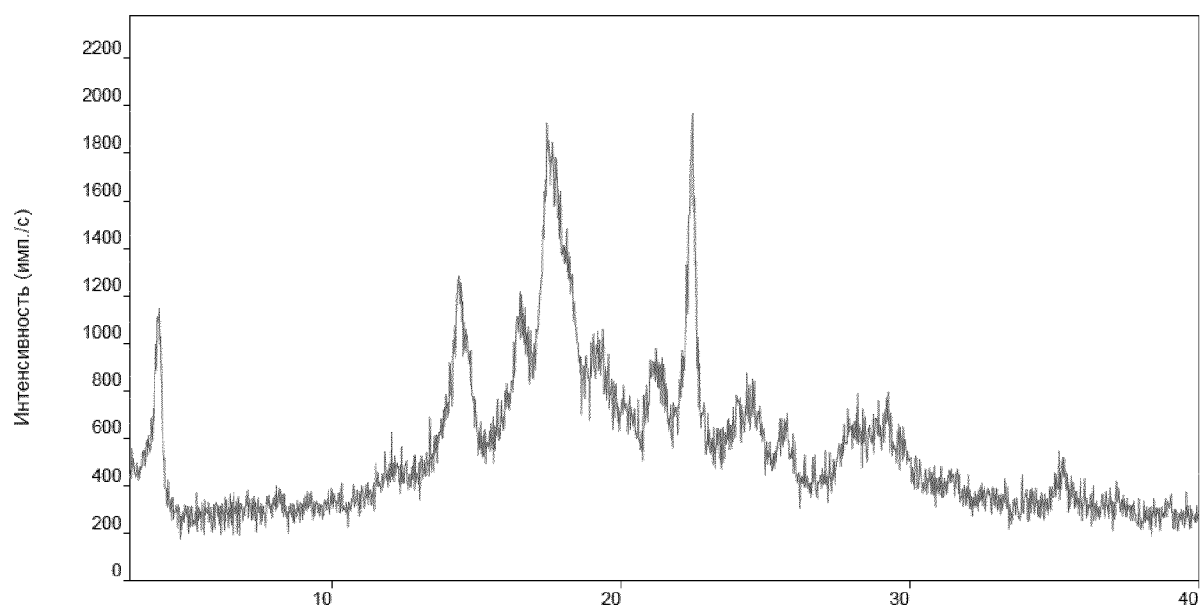
Фигура 17



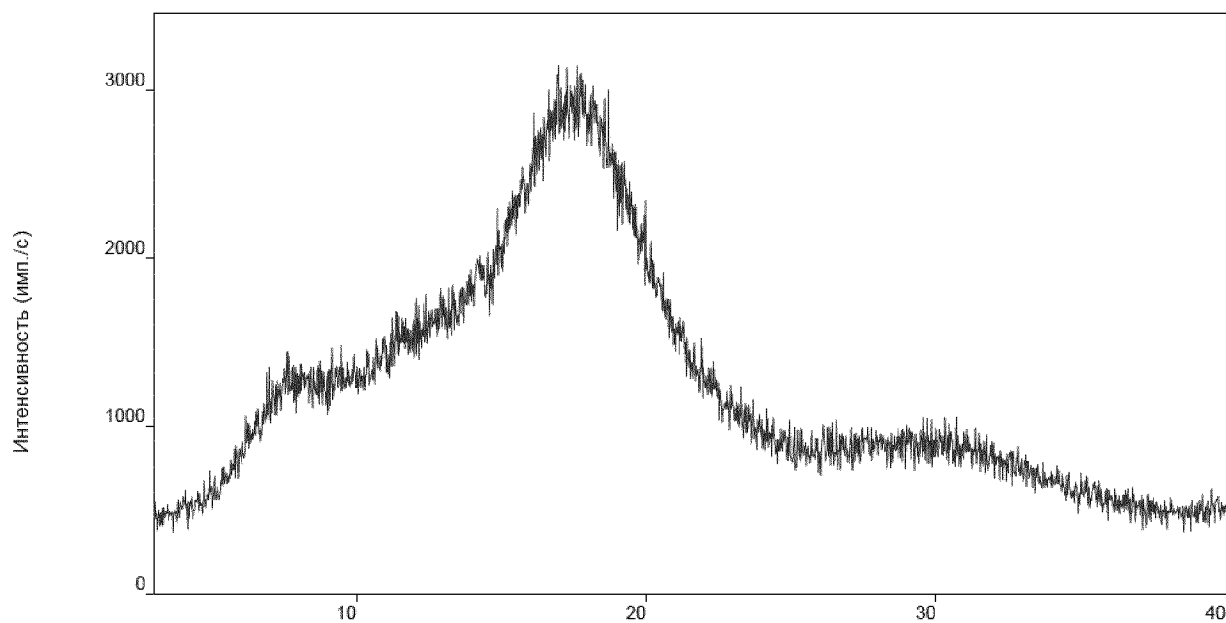
Фигура 18



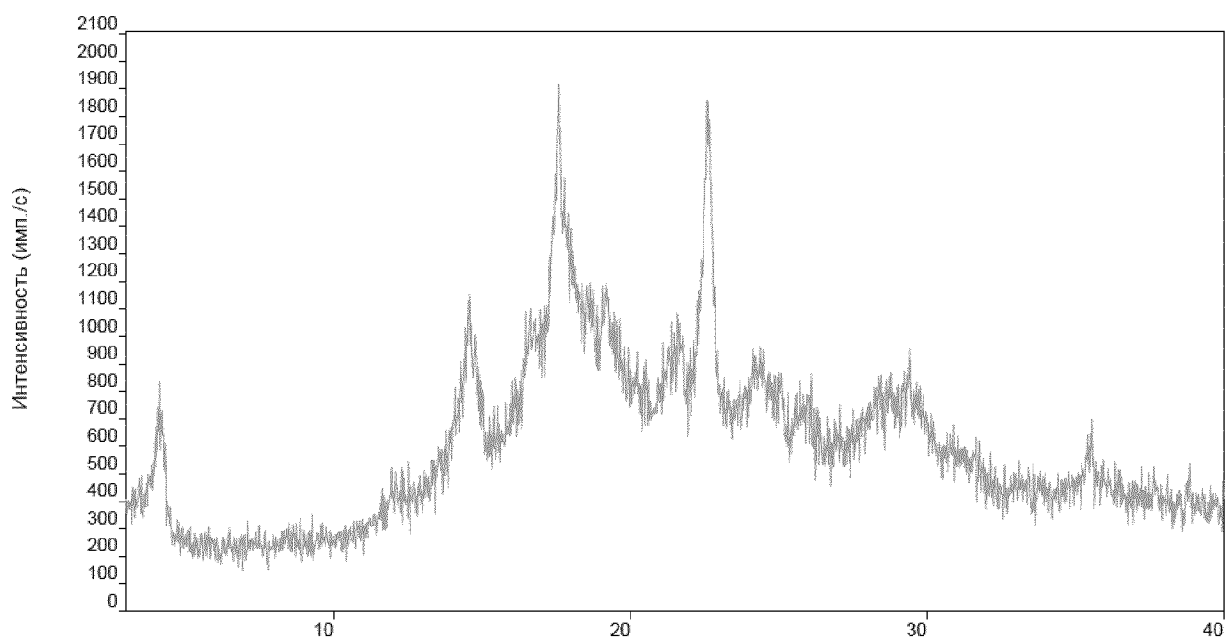
Фигура 19



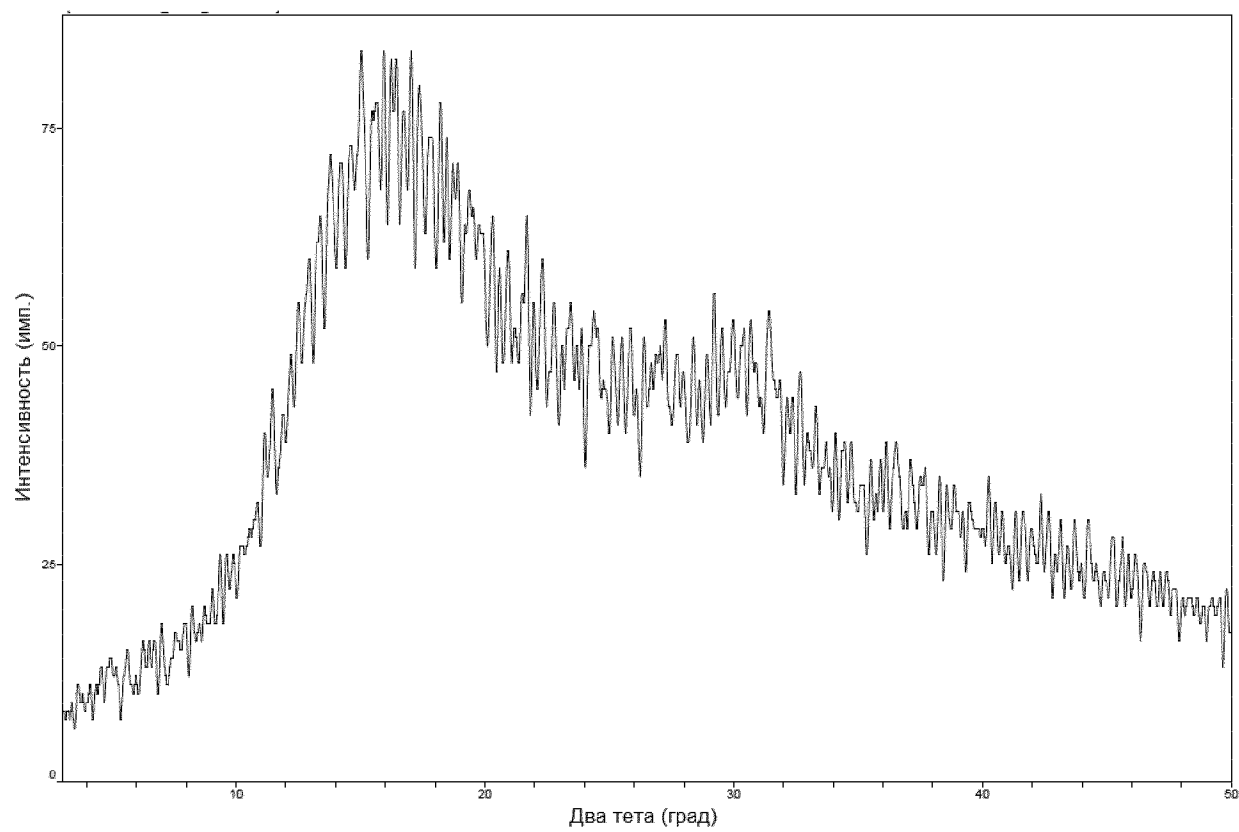
Фигура 20



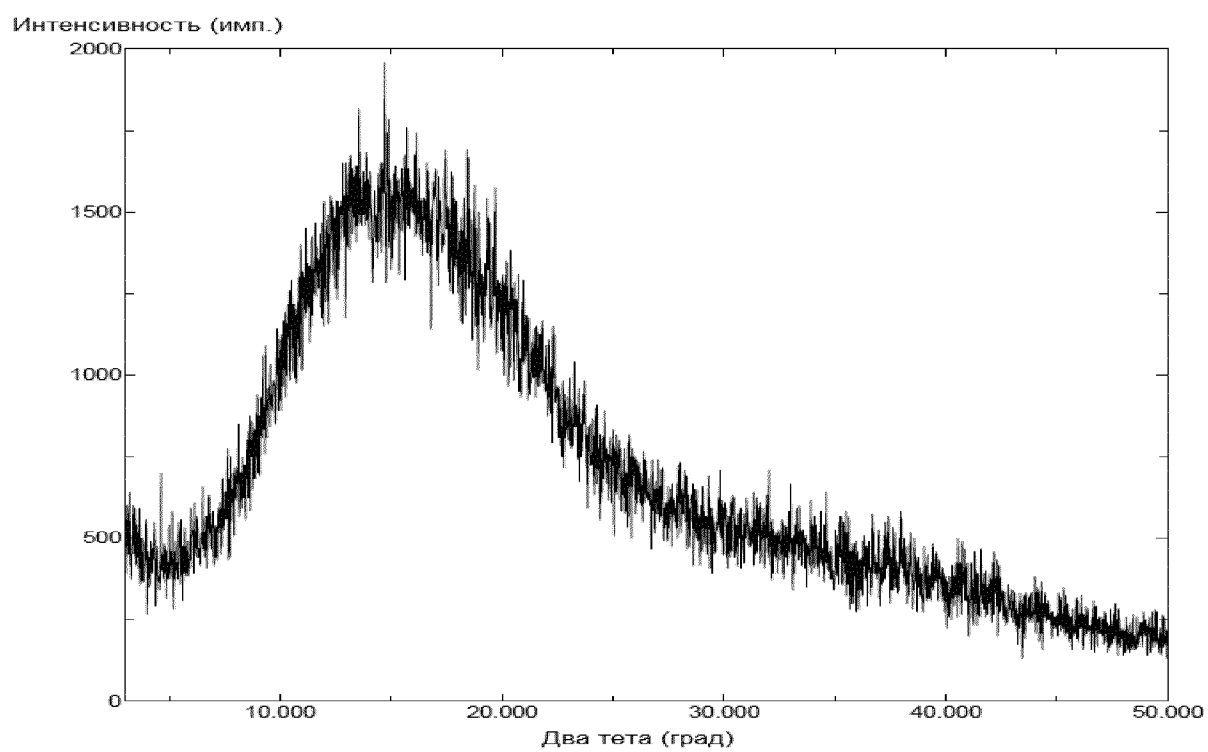
Фигура 21



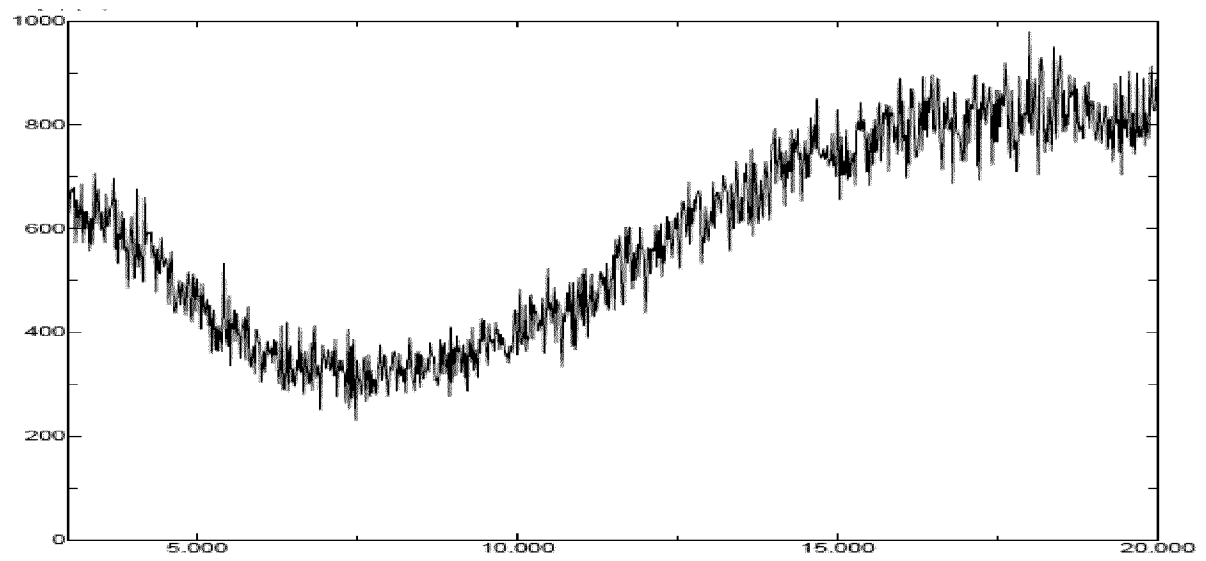
Фигура 22



Фигура 23



Фигура 24



Фигура 25