

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290552 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.18

(51) Int. Cl. A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) PCT/JP2019/031895

(32) 2019.08.13

(33) JP

(86) PCT/JP2020/030777

(87) WO 2021/029430 2021.02.18

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

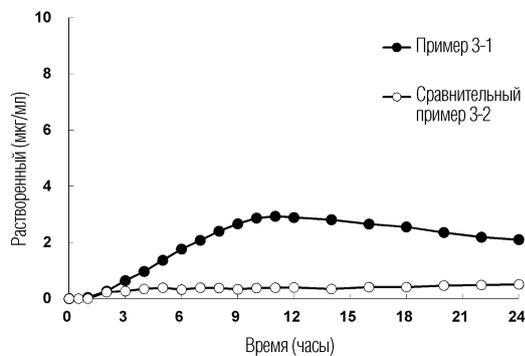
(72) Изобретатель:

Йосимура Мотоюсу, Фудзии Такуя,
Камада Наоки, Тогаси Риохей, Аоно
Риута, Ван Синьюй (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено средство, способное предотвратить начальное избыточное высвобождение активного ингредиента и обеспечивающее пролонгированное высвобождение активного ингредиента в фармацевтически активном количестве в течение длительного периода времени.



A1

202290552

202290552

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573223EA/23

ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Область техники

Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей соль 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-он (более предпочтительно, пероральной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением) и подобным. Содержание всех документов, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

7-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-он (в дальнейшем также обозначаемый как соединение (I) или брекспипразол) или его соль обладает частичным агонистическим действием в отношении дофаминового рецептора D₂, антагонистическим действием в отношении серотонинового рецептора 5-HT_{2A} и антагонистическим действием в отношении адренергического рецептора α₁. В дополнение к этим действиям, соединение (I) или его соль обладают ингибирующим действием на захват серотонина (или ингибирующим действием на обратный захват серотонина) и, как известно, обладают широким терапевтическим спектром при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) (в частности, шизофрении). (Патентная литература (PTL) 1).

Список цитирования

Патентная литература

PTL 1: JP2006-316052A

Сущность изобретения

Техническая проблема

При лечении заболеваний ЦНС, таких как шизофрения, обычно важно, чтобы лекарство присутствовало в плазме в терапевтически эффективной концентрации в течение длительного периода времени. Таким образом, фармацевтическая композиция для перорального введения, которую можно вводить с низкой частотой, полезна, поскольку она повышает комплаентность пациента и снижает частоту рецидивов во время лечения. Чтобы получить фармацевтическую композицию для перорального введения, которую можно вводить с низкой частотой, можно рассмотреть возможность получения композиции, содержащей высокую дозу активного ингредиента. Однако для поддержания концентрации в крови, эффективной для лечения, активный ингредиент должен непрерывно высвобождаться из композиции с соответствующей скоростью, предотвращая чрезмерное высвобождение после введения из-за факторов, касающихся живого организма.

При лечении шизофрении с использованием соединения (I) или его соли в настоящее время рекомендуется пероральное введение один раз в сутки. Однако, пероральное введение один раз в сутки создает чрезмерное бремя для многих пациентов, которым требуется длительное введение. Таким образом, существует потребность в перорально

вводимой фармацевтической композиции, подходящей для менее частого введения, чем однократное ежедневное введение.

Решение проблемы

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования, чтобы предоставить перорально вводимую фармацевтическую композицию, подходящую для менее частого введения, чем однократное ежедневное введение. В результате изобретатели обнаружили, что комбинация соли фумаровой кислоты соединения (I) и водорастворимого полимера на основе целлюлозы может дать твердую фармацевтическую композицию для перорального применения, которая демонстрирует превосходный профиль концентрации перенасыщения при растворении.

Настоящее описание включает, например, объекты, описанные в следующих пунктах.

Пункт 1.

Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения с контролируемым высвобождением, содержащая соль фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в качестве активного ингредиента и дополнительно содержащая водорастворимый полимер на основе целлюлозы.

Пункт 2.

Композиция по пункту 1, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой, по меньшей мере, один член, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и метилцеллюлозы.

Пункт 3.

Композиция по пункту 1 или 2, которая представляет собой композицию, работающую по принципу осмотического насоса.

Пункт 4.

Композиция по пункту 1 или 2, которая представляет собой гидрогелевую форму с пролонгированным высвобождением.

Пункт 5.

Композиция по пункту 4, содержащая энтеросолюбильное покрытие.

Пункт 6.

Композиция по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что соль фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она присутствует в количестве от 5 мг до 60 мг в пересчете на массу свободного основания.

Пункт 7.

Композиция по любому из пунктов 1-6, отличающаяся тем, что концентрация в крови 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в стационарном состоянии при пероральном введении человеку поддерживается в диапазоне от 15 нг/мл до 400 нг/мл в течение 1 недели.

Пункт 8.

Композиция по любому из пунктов 1-7, предназначенная для применения при введении соли фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она один раз в неделю в дозе от 5 мг до 60 мг в пересчете на массу свободного основания.

Пункт 9

Композиция по любому из пунктов 1-8, предназначенная для применения для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы (ЦНС).

Пункт 10.

Композиция по пункту 9, где композиция предназначена для профилактики или лечения заболевания ЦНС, выбранного из группы, состоящей из шизофрении; резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофрении; эмоционального расстройства; психотического расстройства; перепадов настроения; биполярного расстройства; депрессии, эндогенной депрессии; большой депрессии; меланхолической и резистентной к лечению депрессии; дистимического расстройства; циклотимического расстройства; тревожного расстройства; соматизированного расстройства; симулятивного расстройства; диссоциативного расстройства; полового расстройства; расстройства пищевого поведения; расстройства сна; расстройства адаптации; расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ; ангедонии; бреда; когнитивных нарушений; когнитивных нарушений, связанных с нейродегенеративным заболеванием; когнитивных нарушений, вызванных нейродегенеративным заболеванием; когнитивных нарушений при шизофрении; когнитивных нарушений, вызванных резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией; рвоты; морской болезни; ожирения; мигрени; боли; умственной отсталости; расстройства аутистического спектра; синдрома Туретта; тикового расстройства; синдрома дефицита внимания и гиперактивности; расстройства поведения; синдрома Дауна; импульсивных симптомов, связанных с деменцией; и пограничного расстройства личности.

Пункт А-1.

Композиция по любому из пунктов 1-10, содержащая соль 7-[4-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в качестве активного ингредиента, где композиция высвобождает активный ингредиент пролонгированным образом в течение периода от 5 до 30 часов.

Пункт А-2.

Композиция по пункту 3, которая представляет собой композицию, содержащую состав сердцевины, включающий слой лекарственного средства и слой осмотического вещества, где

слой лекарственного средства содержит

от 5 до 200 мг соли фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в пересчете на массу свободного основания,

от 5 до 94% масс. гидрофильного полимера в пересчете на массу слоя

лекарственного средства,

от 5 до 40% масс. водорастворимого полимера на основе целлюлозы в пересчете на массу слоя лекарственного средства,

от 1 до 50% масс. осмотического агента в пересчете на массу слоя лекарственного средства,

от 0,1 до 5% масс. смазывающего агента в пересчете на массу слоя лекарственного средства, и

от 0,1 до 5% масс. флюидизатора в пересчете на массу слоя лекарственного средства, слой осмотического вещества включает

от 50 до 90% масс. полимера с высокой способностью к набуханию в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

от 5 до 50% масс. осмотического агента в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

от 0,1 до 5% масс. смазывающего агента в пересчете на массу слоя осмотического вещества, и

от 0,1 до 2% масс. пигмента в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

состав сердцевины включает от 5 до 25 массовых частей полупроницаемой мембраны и от 1 до 15 массовых частей водорастворимой полимерной мембраны на 100 массовых частей состава сердцевины,

полупроницаемая мембрана содержит от 70 до 100% масс. полимера на основе целлюлозы и от 0,01 до 30% масс. водорастворимого агента, регулирующего проницаемость, в пересчете на массу полупроницаемой мембраны, и

композиция необязательно содержит слой цветного покрытия.

Пункт А-3.

Композиция по пункту 4, содержащая:

от 5 до 200 мг соли фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в пересчете на массу свободного основания,

от 30 до 90% масс. основного материала с контролируемым высвобождением в пересчете на массу сердцевины таблетки,

от 1 до 50% масс. ускорителя гидратации, в пересчете на массу сердцевины таблетки,

от 0,1 до 5% масс. смазывающего агента в пересчете на массу сердцевины таблетки,

и

от 1 до 40 массовых частей энтеросолюбильного покрытия на 100 массовых частей состава сердцевины.

Полезные эффекты изобретения

В соответствии с настоящим описанием, может быть предложено средство, предотвращающее первоначальное избыточное высвобождение активного ингредиента (т.е. соли соединения (I)) из фармацевтической композиции, даже когда композицию вводят в высокой дозе; и это обеспечивает пролонгированное высвобождение терапевтически эффективного количества активного ингредиента в течение длительного периода времени.

Оно может поддерживать терапевтически эффективную концентрацию активного ингредиента в крови в течение длительного периода времени. Таким образом, в соответствии с настоящим описанием, заболевание (например, шизофрению), поддающееся лечению солью соединения (I), можно лечить менее частым введением, чем при обычных способах, и, таким образом, настоящее изобретение эффективно для улучшения комплаентности у пациентов.

Примеры заболеваний, которые чувствительны к соединению (I) или его соли, включают различные заболевания ЦНС, такие как шизофрения; резистентная к лечению, рефрактерная или хроническая шизофрения; эмоциональное расстройство; психотическое расстройство; перепады настроения; биполярное расстройство (например, биполярное расстройство I и биполярное расстройство II); депрессия; эндогенная депрессия; большая депрессия; меланхолическая и резистентная к лечению депрессия; дистимическое расстройство; циклотимическое расстройство; тревожное расстройство (например, паническая атака, паническое расстройство, агорафобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и острое стрессовое расстройство); соматизированное расстройство (например, истерия, соматизированное расстройство, конверсионное расстройство, болевой синдром и ипохондрия); симулятивное расстройство, диссоциативное расстройство; сексуальное расстройство (например, сексуальная дисфункция, расстройство либидо, расстройство сексуального возбуждения и эректильная дисфункция); расстройство пищевого поведения (например, нервная анорексия и нервная булимия); расстройство сна; расстройство адаптации; расстройство, связанное с психоактивными веществами (например, злоупотребление алкоголем, алкогольная интоксикация и наркомания, амфетаминовая зависимость и наркомания); ангедония (например, потеря удовольствия, ангедония, ятрогенная ангедония, ангедония психического или психического происхождения, ангедония, связанная с депрессией, ангедония, связанная с шизофренией); бред; когнитивные нарушения; когнитивные нарушения, связанные с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями; когнитивные нарушения, вызванные болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями; когнитивные нарушения при шизофрении; когнитивные нарушения, вызванные резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией; рвота; морская болезнь; ожирение; мигрень; боль; умственная отсталость; аутистическое расстройство (аутизм); синдром Туретта; тиковое расстройство; синдром дефицита внимания и гиперактивности; расстройства поведения; синдром Дауна; импульсивные симптомы, связанные с деменцией (например, возбуждение, связанное с болезнью Альцгеймера); и пограничное расстройство личности.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1а показаны результаты теста на растворение пероральных фармацевтических композиций (составов, работающих по принципу осмотического

насоса), содержащих соль фумаровой кислоты соединения (I) или соединение (I).

На фиг. 1b показаны результаты теста на растворение пероральных фармацевтических композиций (составов, работающих по принципу осмотического насоса), содержащих соль фумаровой кислоты соединения (I) или соединение (I).

На фиг. 2a показаны результаты теста на растворение пероральных фармацевтических композиций (составов, работающих по принципу осмотического насоса), содержащих соль фумаровой кислоты соединения (I).

На фиг. 2b показаны результаты теста на растворение пероральных фармацевтических композиций (составов, работающих по принципу осмотического насоса), содержащих соль фумаровой кислоты соединения (I).

На фиг.3 показаны результаты теста на растворение пероральных фармацевтических композиций (гидрогелевых составов с пролонгированным высвобождением), содержащих соль фумаровой кислоты соединения (I).

На рис. 4a показан инфракрасный спектр поглощения соли фумаровой кислоты соединения (I).

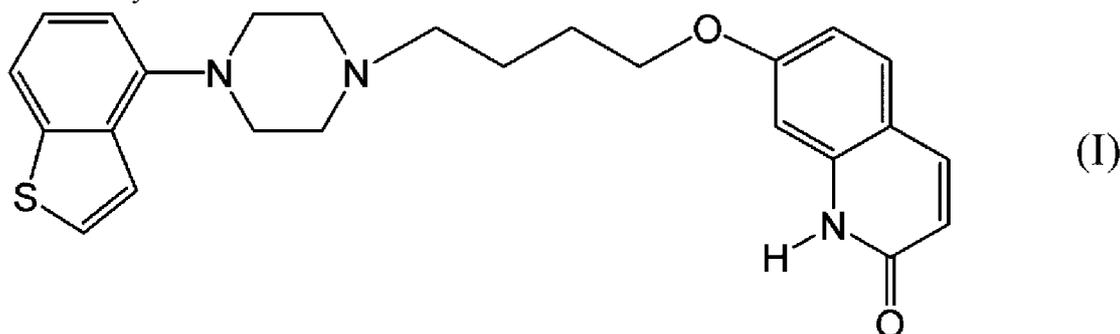
На фиг.4b показана порошковая рентгенограмма соли фумаровой кислоты соединения (I).

На фиг. 5 показан пример композиции, работающей по принципу осмотического насоса, которая представляет собой один вариант осуществления пероральной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

Описание вариантов осуществления

Настоящее описание предпочтительно включает пероральную фармацевтическую композицию, способ получения пероральной фармацевтической композиции и подобные. Однако описание не ограничивается ими и включает в себя все, что описано в настоящем изобретении и что может быть понятно специалисту в данной области техники.

Пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает соли соединения (I). Пероральная фармацевтическая композиция может называться «пероральной фармацевтической композицией в соответствии с настоящим описанием». Соединение (I) относится к соединению, представленному следующей формулой (I). Соединение (I) или его соль можно получить способом, описанным в JP 2006-316052A (полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки), или способом, подобным ему.



Соль соединения (I) особо не ограничена, пока она является фармацевтически приемлемой солью. Примеры включают различные соли металлов, соли неорганических оснований, соли органических оснований, соли неорганических кислот, соли органических кислот и подобные. Примеры солей металлов включают соли щелочных металлов (например, соли натрия и соли калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и соли магния) и подобные. Примеры солей неорганических оснований включают соли аммония и соли карбонатов щелочных металлов (например, карбоната лития, карбоната калия, карбоната натрия и карбоната цезия), гидрокарбонатов щелочных металлов (например, гидрокарбоната лития, гидрокарбоната натрия и гидрокарбоната калия), гидроксидов щелочных металлов (например, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия и гидроксида цезия) и подобных неорганических оснований. Примеры солей органических оснований включают соли три(низших)алкиламинов (например, триметиламина, триэтиламина и N-этилдиизопропиламина), пиридина, хинолина, пиперидина, имидазола, пиколина, диметиламинопиридина, диметиланилина, N-(низших)алкилморфолинов (например, N-метилморфолина), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) и подобных органических оснований. Примеры солей неорганических кислот включают соли хлористоводородной кислоты, соли бромистоводородной кислоты, соли йодистоводородной кислоты, соли серной кислоты, соли азотной кислоты, соли фосфорной кислоты и подобные. Примеры солей органических кислот включают соли муравьиной кислоты, соли уксусной кислоты, соли пропионовой кислоты, соли щавелевой кислоты, соли малоновой кислоты, соли янтарной кислоты, соли фумаровой кислоты, соли малеиновой кислоты, соли молочной кислоты, соли яблочной кислоты, соли лимонной кислоты, соли винной кислоты, соли угольной кислоты, соли пикриновой кислоты, соли метансульфоновой кислоты, соли этансульфоновой кислоты, соли п-толуолсульфоновой кислоты, соли глутаминовой кислоты, соли бензойной кислоты и подобные. Среди них предпочтительными являются соли хлористоводородной кислоты, соли серной кислоты, соли фумаровой кислоты, соли фосфорной кислоты, соли лимонной кислоты и соли винной кислоты. Соли фумаровой кислоты являются особенно предпочтительными.

Примеры солей соединения (I) включают ангидриды, сольваты с растворителем (например, гидрат, метанолат, этанолат и ацетонитрилат), различные кристаллические формы ангидридов и сольватов и их смеси. Соединение (I) или его соль также включают изомеры, такие как геометрические изомеры, стереоизомеры и оптические изомеры.

Соль соединения (I) может представлять собой фармацевтически приемлемую сокристаллическую соль. Используемый здесь термин «сокристалл» или «сокристаллическая соль» означает кристаллический материал, состоящий из двух или нескольких уникальных твердых веществ при комнатной температуре, которые отличаются физическими характеристиками (такими как структура, температура плавления и теплота плавления). Сокристаллы и сокристаллические соли могут быть получены известными

способами сокристаллизации.

Пероральная фармацевтическая композиция по настоящему описанию подходит для поддержания постоянной концентрации раствора соли соединения (I) даже в нижней части желудочно-кишечного тракта. Кроме того, предпочтительно, пероральная фармацевтическая композиция по настоящему описанию подходит для высвобождения соли соединения (I) с постоянной скоростью в течение длительного периода времени. Более конкретно, пероральная фармацевтическая композиция пригодна для применения в качестве пероральной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением.

Скорость растворения и время пролонгированного высвобождения пероральной фармацевтической композиции можно рассчитать путем измерения скорости растворения и времени пролонгированного высвобождения соединения (I) в соответствии со вторым способом (способом с использованием лопастной мешалки) теста на растворение из Japanese Pharmacopoeia с использованием в качестве экспериментального раствора буфера с pH 5,0 или менее, обеспечивающего условия достаточного растворения (в частности, 0,05 моль/л ацетатный буфер (pH 4,3, уксусная кислота, ацетат натрия)).

«Скорость растворения» относится к отношению растворенной соли соединения (I) к общему количеству соли соединения (I), содержащейся в пероральной фармацевтической композиции. Следовательно, скорость растворения можно представить как отношение растворенного (элюированного) соединения (I) к общему количеству соединения (I), содержащегося в пероральной фармацевтической композиции. «Время пролонгированного высвобождения» означает время от начала измерения теста на растворение до достижения конечной скорости растворения. «Конечная скорость растворения» означает скорость растворения при достижении плато в тесте на растворение, и «конечная степень растворения» означает количество элюирования при достижении конечной скорости растворения в тесте на растворение. В тесте на растворение, когда скорость растворения в определенный момент времени (контрольный момент времени) сравнивают со скоростью растворения через два часа после контрольного момента времени, и если скорость растворения через два часа после контрольного момента времени попадает в диапазон скорости растворения в контрольный момент времени $\pm 1\%$ (предпочтительно, когда скорость растворения в определенный момент времени (контрольный момент времени) сравнивают со скоростью растворения более чем через два часа после контрольного момента времени, и если скорость растворения более чем через два часа после контрольного момента времени попадает в диапазон скорости растворения в контрольный момент времени $\pm 1\%$), считается, что плато в контрольный момент времени достигнуто, то есть кратчайшее время от начала испытания. Однако скорость растворения в контрольный момент времени должна быть больше 20% (другими словами, когда скорость растворения не превышает 20%, это не считается плато).

Время пролонгированного высвобождения, предпочтительно, составляет 5 часов или более. Время пролонгированного высвобождения, предпочтительно, составляет 30 часов или менее. Более предпочтительно, время пролонгированного высвобождения

составляет от 5 до 30 часов. Верхний или нижний предел диапазона пролонгированного высвобождения составляет, например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 часов. Время пролонгированного высвобождения составляет, например, еще более предпочтительно, от 10 до 24 часов, и еще более предпочтительно, от 15 до 24 часов.

Конечная степень растворения пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию предпочтительно составляет 80% масс. или более от общего количества соли соединения (I), содержащегося в пероральной фармацевтической композиции (как правило, в пероральной фармацевтической композиции). Более предпочтительно, конечная степень растворения составляет 81, 82, 83, 84, 84, 85, 85, 86, 87, 88, 89 или 90% масс. или более.

Поддерживается ли постоянная концентрация растворения в нижней части желудочно-кишечного тракта, можно оценить путем измерения профиля концентрации перенасыщения растворения соли соединения (I) за время растворения с использованием, в качестве тестируемой жидкости, фосфатного буфера с pH около 7, который имитирует нижний отдел желудочно-кишечного тракта, по второму способу (способу с использованием лопастной мешалки) теста на растворение из Japanese Pharmacopoeia.

При достижении «пролонгированного высвобождения», увеличение начального растворения соли соединения (I) из композиции может быть достигнуто сразу после начала теста на растворение или через определенное время (например, от 1 до 3 часов) после начала измерения. Однако нежелательно, чтобы для этого требовалось более 5 часов, пока степень растворения не станет 5% масс. или более от конечной величины растворения.

«Профиль перенасыщенного растворения» можно оценить путем количественного определения с течением времени концентрации лекарственного средства, временно растворенного при уровне растворимости выше, чем у соединения (I) в тесте на растворение способа с использованием лопастной мешалки с использованием указанного выше фосфатного буферного раствора с pH около 7 (экспериментальная жидкость, имитирующая нижний отдел пищеварительного тракта). Предпочтительным профилем перенасыщенного растворения является профиль, который достигает пика скорости растворения в момент времени между 4 и 18 часами после начала теста на растворение. Пик предпочтительно составляет 1 или 1,5 мкг/мл или более, более предпочтительно, 2, 2,5 или 3 мкг/мл или более, и еще более предпочтительно, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 или 6 мкг/мл или более, в пересчете на соединение (I) (свободное основание). Более высокая перенасыщенная концентрация в большей степени способствует абсорбции в нижней части желудочно-кишечного тракта и, таким образом, ожидается, что она повысит ВА (биодоступность) и уменьшит РТФ (соотношение пик-впадина). Такое усиление ВА или снижение РТФ облегчает соответствие целевому диапазону РК (фармакокинетики).

Режим, при котором соль соединения (I) высвобождается из пероральной фармацевтической композиции с постоянной скоростью в течение длительного периода времени, особо не ограничивается и может быть достигнут различными методами,

известными в области составов с пролонгированным высвобождением. Предпочтительными подходами с пролонгированным высвобождением являются, например, те, которые используют композицию с контролируемой диффузией, композицию с контролируемым растворением или композицию с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса. Среди них, более предпочтительными подходами с пролонгированным высвобождением являются, например, композиция с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса (особенно, система пероральной доставки с осмотическим контролируемым высвобождением: OROS) и композиция с пролонгированным высвобождением из гидрогеля. Такая пероральная фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой пероральную твердую фармацевтическую композицию (в частности, твердый состав) с точки зрения простоты обращения с ней.

Пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит водорастворимый полимер на основе целлюлозы. Водорастворимый полимер на основе целлюлозы предпочтительно содержится в композиции, содержащей лекарственное средство. Водорастворимый полимер на основе целлюлозы, который можно предпочтительно использовать, представляет собой, например, водорастворимый полимер на основе целлюлозы, известный в области фармацевтики. Например, предпочтительным является водорастворимый полимер на основе целлюлозы, имеющий структуру, в которой некоторые атомы водорода ОН-групп целлюлозы заменены метильными группами и/или гидроксипропильными группами. Конкретные примеры предпочтительных водорастворимых полимеров на основе целлюлозы включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу и подобные. Такие водорастворимые полимеры на основе целлюлозы можно использовать по отдельности или в комбинации двух или более.

В частности, когда в качестве соли соединения (I) используется соль фумаровой кислоты, комбинация соли фумаровой кислоты соединения (I) и водорастворимого полимера на основе целлюлозы может дать пероральную твердую фармацевтическую композицию, обладающую заметно превосходным профилем перенасыщения растворения.

Далее настоящее изобретение описано ниже более подробно со ссылкой на композицию с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса, которая является предпочтительной пероральной твердой фармацевтической композицией. Состав композиции с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса может называться составом, работающим по типу осмотического насоса.

Композиция, работающая по типу осмотического насоса обычно имеет структуру, в которой лекарственное средство и, необязательно, вещество, такое как соль, которое создает осмотическое давление (осмотический агент), окружены полупроницаемой мембраной; и полупроницаемая мембрана имеет поры, через которые может высвободиться лекарственное средство. Жидкость (например, вода) поступает через полупроницаемую мембрану в соответствии с осмотическим давлением и растворяет в ней

лекарственное средство и осмотический агент, что увеличивает градиент осмотического давления на полупроницаемую мембрану и заставляет дополнительную жидкость поступать в полупроницаемую мембрану, тем самым дополнительно растворяя и выпуская лекарственное средство. Композиция, работающая по типу осмотического насоса имеет преимущество в том, что, поскольку скорость высвобождения лекарственного средства не зависит от рН среды, даже если композиция проходит через желудочно-кишечный тракт и встречает среду со значительно отличающимся рН, композиция может устойчиво высвобождать лекарственное средство с постоянной скоростью в зависимости от осмотического давления в течение длительного периода времени.

Для одного варианта осуществления пероральной фармацевтической композиции по настоящему изобретению, которая представляет собой композицию, работающую по типу осмотического насоса, объяснение представлено ниже со ссылкой на чертежи. На фиг. 5 Композиция, работающая по типу осмотического насоса 1 (в дальнейшем иногда называемая просто состав 1) включает стенку 2, окружающую внутренний компартмент 5, в котором присутствует композиция, содержащая соль соединения (I). Стенка 2 имеет, по меньшей мере, один порт 3 для высвобождения лекарственного средства, которое сообщает внешнюю среду с внутренним компартментом. Внутренний компартмент 5 содержит двухслойную прессованную сердцевину, состоящую из слоя лекарственного средства 6 и слоя осмотического вещества 7. Порт для высвобождения лекарственного средства 3 предпочтительно предусмотрено в стенке 2, чтобы сообщать внутренний компартмент 5 со стороны слоя 6 лекарственного средства с внешней средой. Могут быть представлены один или несколько портов для высвобождения лекарственного средства 3. Например, стенка может иметь два или три порта для высвобождения лекарственного средства 3.

Стенка 2 представляет собой полупроницаемую мембрану, через которую проникают вода и внешние жидкости, но не проникают лекарственные средства, осмотические агенты и подобные. Слой лекарственного средства 6 содержит соль соединения (I) в виде смеси с одной или несколькими добавками. Слой осмотического вещества 7 не содержит никаких солей соединения (I) и содержит осмотический агент и полимер с высокой способностью к набуханию. Осмотический агент относится к ингредиенту, растворимому в воде и повышающему концентрацию электролита в фармацевтическом составе, такому как неорганическая соль и сахарид и/или сахарный спирт. Полимер с высокой способностью к набуханию означает полимер, который поглощает жидкость и набухает (предпочтителен полимер, имеющий относительно большую молекулярную массу). Полимер с высокой способностью к набуханию поглощает жидкость и набухает, в результате чего соль соединения (I) высвобождается через порт 3 для высвобождения лекарственного средства. Слой лекарственного средства 6 и слой осмотического вещества 7 дополнительно включают добавки, такие как гидрофильный полимер, осмотический агент, промотор гидратации, регулятор рН, связующий агент, флюидизатор, антиоксидант, смазывающий агент и пигмент.

В композиции, работающей по типу осмотического насоса, после перорального

бприема, жидкость, такая как вода, проникает через полупроницаемую мембрану и абсорбируется композицией. Благодаря созданному эффекту осмотического давления, соль соединения (I) в слое лекарственного средства становится высвобождаемой, и одновременно набухает полимер с высокой способностью к набуханию в слое осмотического вещества. Поскольку жидкость тела продолжает проникать во внутреннее отделение, высвобождаемая соль соединения (I) может высвободиться через выпускной порт 3. Высвобождение соли соединения (I) приводит к дальнейшему проникновению жидкости организма и дальнейшему набуханию слоя осмотического вещества для достижения пролонгированного высвобождения соли соединения (I).

Предпочтительно, используемая полупроницаемая мембрана обладает высокой проницаемостью для внешних жидкостей, таких как вода и биологические жидкости, но по существу непроницаема для соли соединения (I), осмотических агентов, полимеров с высокой способностью к набуханию и т. д. Предпочтительно, полупроницаемая мембрана по существу не разрушается и не растворяется *in vivo*.

Примеры типовых полимеров, используемых для образования полупроницаемой пленки, включают полупроницаемые монополимеры, полупроницаемые сополимеры и подобные. Примеры включают полимеры на основе целлюлозы, такие как сложный эфир целлюлозы, простой эфир целлюлозы и сложный эфир-простой эфир целлюлозы. Конкретные примеры включают ацилат целлюлозы, диацилат целлюлозы, триацилат целлюлозы, ацетат целлюлозы, диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, моно-, ди- и триалканилат, моно-, ди- и триалкенилат, моно-, ди- и три-аллоилат целлюлозы и подобные. Среди них предпочтительным является ацетат целлюлозы. Полупроницаемую мембрану можно изготовить из такого полимера известным способом.

В дополнение к вышеизложенному, другие примеры полупроницаемого полимера для формирования полупроницаемой мембраны композиции, работающей по типу осмотического насоса включают следующие: диметилацетат ацетальдегида целлюлозы; этилкарбамат ацетата целлюлозы; метилкарбамат ацетата целлюлозы; диметиламиноацетат целлюлозы; полупроницаемый полиуретан; полупроницаемый сульфированный полистирол; поперечно-сшитые селективно полупроницаемые полимеры, образованные совместным осаждением из аниона и катиона, как раскрыто в патентах США №№ 3,173,876, 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006 и 3,546,142; полупроницаемые полимеры, как описано в патенте США № 3,133,132; полупроницаемые производные полистирола; полупроницаемый поли(стиролсульфонат натрия); полупроницаемый поли(хлорид винилбензилтриметиламмония); и полупроницаемый полимер, демонстрирующий проницаемость для жидкостей от 10^{-5} до 10^{-2} (см³ мл/см·ч атм) касательно перепада гидростатического давления или перепада осмотического давления на атмосферу при проникновении через полупроницаемую стенку.

Такие типовые полимеры для использования для образования полупроницаемой мембраны можно использовать по отдельности или в комбинации двух или нескольких.

Полупроницаемая мембрана может содержать агент, регулирующий поток. Агент,

регулирующий поток, означает вещество, добавляемое для помощи в регулировании проникновения жидкости или объема жидкости через полупроницаемую мембрану. Агент, регулирующий поток, включает вещество, увеличивающее поток (в дальнейшем именуемое агентом, увеличивающим поток), и вещество, уменьшающее поток (в дальнейшем именуемое агентом, уменьшающим поток). Агент, увеличивающий поток, является по существу гидрофильным, в то время как агент, уменьшающий поток, является по существу гидрофобным.

Примеры агента, регулирующего поток, включают многоатомные спирты, полиалкиленгликоли, полиалкилендиолы, сложные полиэферы алкиленгликолей и подобные.

Примеры типовых агентов, увеличивающих поток, включают полиэтиленгликоли со средней молекулярной массой от 190 до 9000, такие как полиэтиленгликоль 300, 400, 600, 1500, 3000, 3350, 4000, 6000 или 8000; низкомолекулярные гликоли, такие как полипропиленгликоль, полибутиленгликоль и полиамиленгликоль; полиалкилендиолы, такие как поли(1,3-пропандиол), поли(1,4-бутандиол) и поли(1,6-гександиол); жирные кислоты, такие как 1,3-бутиленгликоль, 1,4-пентаметиленгликоль и 1,4-гексаметиленгликоль; алкилентриолы, такие как глицерин, 1,2,3-бутантриол, 1,2,4-гексантриол и 1,3,6-гексантриол; сложные эфиры, такие как дипропионат этиленгликоля, бутират этиленгликоля, дипропионат бутиленгликоля и сложные эфиры ацетата глицерина. Предпочтительные агенты, увеличивающие поток, включают дифункциональные производные блок-сополимера полиоксиалкилена пропиленгликоля, известные как Pluronic (BASF), и подобные.

Типовые агенты, уменьшающие поток, включают фталаты, замещенные алкилом или алкокси, или и алкильными, и алкоксигруппами, такие как диэтилфталат, диметоксиэтилфталат, диметилфталат и [ди(2-этилгексил)фталат]; арилфталаты, такие как трифенилфталат и бутилбензилфталат; нерастворимые соли, такие как сульфат кальция, сульфат бария и фосфат кальция; нерастворимые оксиды, такие как оксид титана; полимеры в форме, например, порошка или гранул, такие как полистирол, полиметилметакрилат, поликарбонат и полисульфон; сложные эфиры, такие как сложные эфиры лимонной кислоты, эстерифицированные длинноцепочечными алкильными группами; инертные и водонепроницаемые наполнители; смолы, совместимые со стенкообразующими материалами на основе целлюлозы; и подобные.

Такие типовые агенты, регулирующие поток, для использования для образования полупроницаемой мембраны можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких.

Полупроницаемая мембрана может содержать другие вещества, например, для придания полупроницаемой мембране гибкости и свойств удлинения, для придания полупроницаемой мембране меньшей хрупкости или для придания полупроницаемой мембране прочности на разрыв. Примеры материалов, подходящих для этой цели, включают пластификаторы. Конкретные примеры включают фталатные пластификаторы,

такие как дибензилфталат, дигексилфталат, бутилоктилфталат, C₆-C₁₁ фталаты с прямой цепью, диизононилфталат, диизодецилфталат и подобные. Другие примеры пластификаторов включают не фталаты, такие как триацетин, диоксилазелат, эпоксицирированный таллат, триизооктилтримеллитат, триизононилтримеллитат, изобутират ацетата сахарозы и эпоксицирированное соевое масло. Когда в полупроницаемой мембране присутствует пластификатор, такой как упомянутые выше, количество пластификатора составляет примерно от 0,01 до 30% масс. или более в пересчете на общее количество всех компонентов полупроницаемой мембраны.

Слой осмотического вещества содержит композицию для выталкивания соли соединения (I) и находится в многослойном расположении в контакте со слоем лекарственного средства, например, как показано на фиг. 5. Как описано выше, слой осмотического вещества содержит полимер с высокой способностью к набуханию, который поглощает водную жидкость или биологическую жидкость и набухает, выдавливая соль соединения (I) через порт для высвобождения состава. Полимер с высокой способностью к набуханию предпочтительно представляет собой набухающий гидрофильный полимер, который взаимодействует с водой или водной биологической жидкостью и сильно набухает или расширяется; и обычно демонстрирует увеличение объема от 2 до 50 раз. Полимер с высокой способностью к набуханию может быть поперечно-сшитым или не поперечно-сшитым. В предпочтительном варианте осуществления, полимер, предпочтительно, по крайней мере, поперечно сшит, чтобы создать протяженную полимерную сеть, которая слишком велика для выхода из состава. Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления, набухающая композиция сохраняется в составе в течение срока ее эффективного действия.

Примеры полимеров с высокой способностью к набуханию включают поли(алкиленоксид) со среднечисловой молекулярной массой от 10000 до 15000000, такой как полиэтиленоксид, и поли(щелочную карбоксиметилцеллюлозу) со среднечисловой молекулярной массой от 500000 до 3500000 (где щелочь представляет собой натрий, калий или литий). Другие примеры полимеров с высокой способностью к набуханию включают полимеры, образующие гидрогели, такие как Carbopol (зарегистрированная торговая марка), кислые карбоксиполимеры, акриловые полимеры, поперечно сшитые с полиаллилсахарозой (также известные как карбоксиполиметилен), и карбоксивиниловые полимеры с молекулярной массой от 250000 до 4000000; полиакриламиды Cyamer (зарегистрированная торговая марка); поперечно-сшитые набухающие в воде полимеры инденмалеинового ангидрида; полиакриловая кислота Good-rite (зарегистрированная торговая марка) с молекулярной массой от 80000 до 200000; Aqua-Keeps (зарегистрированная торговая марка), акрилатные полимерные полисахариды, состоящие из конденсированных глюкозных единиц, таких как поперечно сшитый диэфиром полиглюран; и подобные. Полимеры, образующие гидрогели, описаны в патентах США №№ 3,865,108, 4,002,173, 4,207,893 и т.д.

Такие типовые полимеры с высокой способностью к набуханию можно

использовать по отдельности или в комбинации двух или нескольких.

Осмотический агент (иногда называемый осмотическим растворенным веществом или осмотически эффективным агентом) может присутствовать как в слое лекарственного средства, так и в слое осмотического вещества. Осмотический агент (регулятор осмотического давления) конкретно не ограничен, пока он демонстрирует градиент осмотической активности через полупроницаемую мембрану. Его примеры включают неорганические соли, неорганические кислоты, органические соли, органические кислоты, сахариды, сахарные спирты и подобные. Примеры неорганических солей включают хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, фосфат натрия (тринатрийфосфат), фосфат калия (трикалийфосфат), гидрофосфат натрия (дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия), гидрофосфат калия (дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия), хлорид калия, хлорид лития, сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, сульфат натрия, гидросульфит натрия, гидросульфит калия, сульфат лития, кислый фосфат калия и подобные. Примеры неорганических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые неорганические соли. Примеры органических солей включают фумарат натрия (фумарат динатрия), гидротартрат натрия, гидрофумарат натрия (фумарат моонатрия), гидротартрат калия, тартрат натрия, тартрат калия-натрия, малат натрия (малат динатрия), гидросукцинат натрия, сукцинат натрия (сукцинат динатрия), гидромалеат натрия, малеат натрия (малеат динатрия), гидроцитрат натрия (дигидроцитрат натрия, гидроцитрат динатрия), цитрат натрия (цитрат тринатрия) и подобные. Примеры органических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые органические соли. Примеры сахаридов и сахарных спиртов включают маннит, глюкозу, лактозу, фруктозу, сахарозу, сорбит, ксилит, эритрит, лактозу и подобные. Они могут быть ангидридами или сольватами (например, гидратами). Их можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких.

Слой лекарственного средства предпочтительно содержит добавку, содержащую ион, общий с солью соединения (I). Например, если солью соединения (I) является фумарат, примеры добавок, имеющих общий ион, включают фумаровую кислоту, фумарат моонатрия, фумарат динатрия и подобные. В этом случае, общий ион представляет собой ион фумарата. Специалист в данной области техники поймет, в зависимости от типа используемой соли соединения (I), какой ион является общим с солью соединения (I), и сможет использовать добавку, содержащую общий ион. Другие примеры добавок, содержащих ион, общий с солью соединения (I), которые можно использовать, описаны выше.

Примеры растворителей, подходящих для использования при производстве композиции, работающей по типу осмотического насоса или ее компонентов, включают водные или инертные органические растворители, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на вещества, используемые в композиции. Примеры таких растворителей включают, по меньшей мере, один член, выбранный из группы, состоящей из водных растворителей, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, алифатических

углеводородов, галогенированных растворителей, циклоалифатических, ароматических или гетероциклических растворителей и их смесей.

Примеры типовых растворителей включают ацетон, диацетоновый спирт, метанол, этанол, изопропанол, бутиловый спирт, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, метилизобутилкетон, метилпропилкетон, н-гексан, н-гептан, моноэтиловый эфир этиленгликоля, моноэтилацетат этиленгликоля, метилендихлорид, этилендихлорид, пропилендихлорид, четыреххлористый углерод, нитроэтан, нитропропан, тетрахлорэтан, этиловый эфир, изопропиловый эфир, циклогексан, циклооктан, бензол, толуол, лигроин, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диглим, воду, водный растворитель, содержащий неорганическую соль, например хлорид натрия или хлорид кальция, и их смеси (например, смесь ацетона и воды, смесь ацетона и метанола, смесь ацетона и этилового спирта, смесь метилендихлорида и метанола и смесь этилендихлорида и метанола); и подобные.

Слой лекарственного средства содержит терапевтически эффективное количество соли соединения (I) и носитель. Носитель может содержать гидрофильный полимер. Гидрофильный полимер может обеспечить, например, гидрофильные полимерные частицы в фармацевтической композиции, которые способствуют равномерной скорости высвобождения и контролируемому характеру высвобождения соли соединения (I). Примеры таких полимеров включают поли(алкиленоксид) со среднечисловой молекулярной массой от 100000 до 750000, такой как поли(этиленоксид), поли(метиленоксид), поли(бутиленоксид) и поли(гексиленоксид); и поли(карбоксиметилцеллюлозу) со среднечисловой молекулярной массой от 40000 до 400000, такую как поли(щелочная карбоксиметилцеллюлоза), поли(натрийкарбоксиметилцеллюлоза), поли(калийкарбоксиметилцеллюлоза), поли(литийкарбоксиметилцеллюлоза) и подобные. Фармацевтическая композиция может содержать гидроксипропилалкилцеллюлозу со среднечисловой молекулярной массой от 9200 до 125000, такую как гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилбутилцеллюлоза и гидроксипропилпентилцеллюлоза, для улучшения свойств высвобождения композиции; и поли(винилпирролидон), имеющий среднечисловую молекулярную массу от 7000 до 75000, для улучшения текучести композиции. Среди этих полимеров, предпочтительным является поли(этиленоксид) со среднечисловой молекулярной массой от 100000 до 300000.

Другие носители, которые могут присутствовать в слое лекарственного средства, включают углеводы, которые проявляют достаточную осмотическую активность при использовании отдельно или с другим осмотическим агентом. К таким углеводам относятся моносахариды, дисахариды и полисахариды. Типовые примеры включают сахариды, такие как мальтодекстрин (т.е. полимер глюкозы, полученный гидролизом кукурузного крахмала), лактоза, глюкоза, раффиноза, сахароза, маннит и сорбит. Предпочтительными мальтодекстринами являются те, которые имеют эквивалент декстрозы (DE) 20 или менее, предпочтительно, DE от примерно 4 до примерно 20, и более предпочтительно, DE от 9 до 20. Использование мальтодекстрина, имеющего DE от 9 до 12, является предпочтительным.

Углеводы (предпочтительно, мальтодекстрин) являются предпочтительными, поскольку их можно использовать в слое лекарственного средства без добавления другого осмотического агента, и они придают композиции долговременную стабильность.

Слой лекарственного средства представляет собой, например, однородную сухую композицию, образованную прессованием носителя и лекарственного средства. Слой лекарственного средства может быть сформирован из частиц измельченного лекарственного средства и добавленного полимера. Гранулирование можно проводить с использованием известных методик, таких как грануляция, сушка распылением, просеивание, лиофилизация, дробление, измельчение, шинкование и подобные. Такую грануляцию можно проводить с использованием таких устройств, как высокоскоростной гранулятор с перемешиванием, экструзионный гранулятор, гранулятор с псевдооживленным слоем и роликовый пресс.

Слой лекарственного средства может содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ и один или несколько разрыхляющих агентов. Примеры таких поверхностно-активных веществ включают поверхностно-активные вещества, имеющие значение ГЛБ от примерно 10 до 25 (в частности, моностеарат полиэтиленгликоля 400, монолаурат полиоксиэтилен-4-сорбитана, моноолеат полиоксиэтилен-20-сорбитана, монопальмитат полиоксиэтилен-20-сорбитана, полиоксиэтилен-20-монолаурат, полиоксиэтилен-40-стеарат, олеат натрия и подобные). Примеры разрыхлителей включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди, поперечно-сшитые крахмалы, целлюлозы, полимеры и подобные. Предпочтительные разрыхлители включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, кроскармеллозу, кросповидон, гликолят крахмала натрия, Veegum HV, метилцеллюлозу, агар, бентонит, карбоксиметилцеллюлозу, альгиновую кислоту, гуаровую камедь и подобные.

Слой лекарственного средства может дополнительно содержать легкую безводную кремниевую кислоту и подобные.

Полупроницаемая мембрана может быть сформирована на поверхности двухслойной прессованной сердцевинки, например, путем дражирования. Более конкретно, полупроницаемая мембрана может быть образована путем распыления композиции для формирования полупроницаемой мембраны на поверхность спрессованной двухслойной сердцевинки, включающей слой лекарственного средства и слой осмотического вещества, переворачиваемые во вращающемся поддоне. Методы покрытия, отличные от дражирования, также можно использовать для покрытия прессованной сердцевинки. Например, полупроницаемая мембрана может быть получена методом с использованием воздушной суспензии. Эта методика состоит из суспендирования прессованной сердцевинки в потоке воздуха и полупроницаемой мембранообразующей композиции и переворачивания ее до тех пор, пока на сердцевинке не сформируется полупроницаемая мембрана. Процедура суспендирования в воздухе хорошо подходит для независимого формирования полупроницаемой мембраны. Такая методика суспендирования в воздухе известна (например, патент США № 2,799,241). Также можно использовать установку для

нанесения воздушно-суспензионных покрытий Wurster (зарегистрированная торговая марка) или установку для нанесения воздушно-суспензионных покрытий AeromaticR (зарегистрированная торговая марка).

После покрытия полупроницаемой мембраной, полупроницаемую мембрану сушат, например, в печи с принудительной вентиляцией или в печи с регулируемой температурой и влажностью, чтобы тем самым удалить растворитель. Условия сушки могут быть выбраны соответствующим образом с учетом имеющегося оборудования, условий окружающей среды, растворителей, материалов покрытия, толщины покрытия и т. д.

Пероральная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим описанием может быть получена с использованием известного метода получения составов. Например, пероральная фармацевтическая композиция может быть изготовлена с использованием существующих технологий влажной грануляции или технологий сухой грануляции. Более конкретно, например, в случае методов влажной грануляции, органический растворитель, такой как денатурированный безводный спирт, используется в качестве гранулирующего раствора; и лекарственное средство и добавку смешивают в грануляторе и непрерывно гранулируют с использованием растворителя, получая при этом гранулы. Раствор для гранулирования добавляют до тех пор, пока не образуется влажная смесь, и смесь влажной массы пропускают через предварительно установленное сито на поддоне печи. Затем смесь сушат в печи с принудительной подачей воздуха. Другой способ гранулирования представляет собой операцию гранулирования порошкообразных компонентов каждого слоя в грануляторе с псевдооживленным слоем. После сухого смешивания порошковых компонентов в грануляторе, гранулирующая жидкость распыляется на порошок. Порошок с покрытием сушат в грануляторе. Сухие гранулы, полученные этими способами, просеивают в грануляторе с дробильным механизмом. Затем добавляют смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и смешивают с получением гранул с помощью смесителя (например, смесителя V-типа или переносного смесителя (смесителя бункерного типа)). Полученную таким образом композицию наслаивают путем прессования с использованием, например, прессы Manesty (зарегистрированная торговая марка) или прессы Korsch LCT. Для изготовления двухслойной сердцевинки сначала прессуют слой, содержащий лекарственное средство; и затем влажную смесь слоя осмотического вещества, полученную аналогичным способом методом влажной грануляции, прессуют к слою, содержащему лекарственное средство. Спрессованную двухслойную сердцевинку при необходимости покрывают водорастворимым полимером, и затем покрывают полупроницаемым мембранным материалом, как описано выше. На конце слоя лекарственного средства композиции предусмотрено одно или несколько выпускных отверстий (перфорация). При необходимости может быть нанесено водорастворимое защитное покрытие, где защитное покрытие может быть цветным или прозрачным.

Кроме того, например, когда в качестве альтернативного метода используется технология сухой грануляции, предварительно смешанную композицию формуют в слоистый продукт с помощью валковой машины для прямого прессования, и слоистый

продукт измельчают в гранулы и сортируют по размерам с помощью просеивающей мельницы с дробильным механизмом. Смазывающий агент, такой как стеарат магния, добавляют к отсортированным гранулам таким же образом, как указано выше, смешивают с гранулами с помощью блендера и прессуют таким же образом, как в способе получения, описанном выше.

Композиция, работающая по типу осмотического насоса снабжена, по меньшей мере, одним выпускным портом. Выпускной порт представлен во время изготовления композиции или во время доставки лекарственного средства композицией в жидкой среде во время использования. Выражение «выпускной порт» включает в себя значение, например, проходов, отверстий, отверстий и просветов (отверстий). Это выражение также включает отверстия, образованные эрозией, растворением или вымыванием вещества или полимера из внешней стенки. Такое вещество или полимер включает, например, разрушаемую поли(гликолевую кислоту) или поли(молочную кислоту) в полупроницаемой мембране; желатиновые нити; водоудаляемый поли(виниловый спирт); и выщелачиваемые соединения, такие как удаляемые жидкостью образующие отверстия вещества, выбранные из группы, состоящей из неорганических солей, органических солей, оксидов и углеводов. Выпускной порт может быть образован, например, выщелачиванием, по меньшей мере, одного вещества, выбранного из группы, состоящей из сорбита, маннита, лактозы, фруктозы, мальтита, мальтозы, декстрина, глюкозы, маннозы, галактозы, талозы, хлорида натрия, хлорида калия и цитрата натрия для получения отверстий, имеющих размер пор, подходящий для равномерного высвобождения лекарственного средства. Выпускной порт может иметь любую форму, такую как круглая, прямоугольная, квадратная или эллиптическая форма, при условии, что лекарственное средство может высвободиться из композиции с одинаковой скоростью. Композиция, работающая по типу осмотического насоса может иметь один или несколько выпускных портов, расположенных через равные интервалы. Размер отверстия выпускного порта конкретно не ограничен, при условии, что высвобождение лекарственного средства можно контролировать во взаимодействии с прессованной сердцевиной. Предпочтительно, размер отверстия выпускного порта составляет от 0,1 мм до 3 мм. Например, для формирования выпускного порта можно использовать метод сверления полупроницаемой мембраны, такой как механическое сверление и лазерное сверление. Устройства для формирования такого выпускного порта известны (например, патент США № 3,916,899 и патент США № 4,088,864).

Количество соли соединения (I) в пероральной фармацевтической композиции находится, например, в диапазоне от менее примерно 1 мг до примерно 200 мг или более на дозированную форму в пересчете на массу свободного основания соединения (I). Например, слой лекарственного средства композиции, работающей по типу осмотического насоса, описанной ниже в примерах, содержит соединение (I) в количестве 30 мг (в пересчете на свободное основание). Композиция, работающая по типу осмотического насоса имеет значение T_{90} около 10 часов или более. Соль соединения (I) начинает высвобождаться с постоянной скоростью примерно через 3-4 часа после введения, и

высвобождение с одинаковой скоростью продолжается в течение длительного периода, по меньшей мере, около 12 часов. После этого высвобождение лекарственного средства продолжается в течение нескольких часов до тех пор, пока дозированная форма не будет израсходована.

Пероральные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим описанием предпочтительно высвобождают лекарственное средство с относительно равномерной скоростью высвобождения в течение длительного периода времени. Когда вводят пероральную фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим описанием, пик возникает во момент времени позже, чем пиковая концентрация в плазме в стабильном состоянии после введения обычных фармацевтических агентов (например, составов с немедленным высвобождением), и пик меньше, чем пик, наблюдаемый после введения обычных фармацевтических агентов; соответственно, композиция может обеспечивать терапевтически эффективную среднюю стабильную концентрацию в крови.

Настоящее изобретение включает способ лечения заболеваний и состояний, поддающихся лечению соединением (I), путем перорального введения пациенту пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию. Этот способ применяют на практике с составом, подходящим для высвобождения соединения (I) с равномерной скоростью высвобождения в течение, по меньшей мере, примерно 4 часов, предпочтительно, от 5 до 30 часов, более предпочтительно, от 10 до 24 часов и еще более предпочтительно, от 15 до 24 часов.

Для лечения шизофрении, применение вышеуказанного способа на практике является предпочтительным с целью перорального введения пациенту пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию с частотой менее одного раза в сутки. Другие заболевания и состояния, которые могут быть клинически диагностированы как симптомы шизофрении, можно лечить пероральной фармацевтической композицией с контролируемым высвобождением по настоящему описанию.

Хотя это не является ограничивающим, пероральная фармацевтическая композиция по настоящему описанию, предпочтительно, поддерживает концентрацию соединения (I) в крови в стабильном состоянии в диапазоне, например, от 15 до 400 нг/мл или от 50 нг/мл до 300 нг/мл в течение 1 недели при пероральном введении человеку (в частности, взрослому человеку).

Обычные таблетки (составы без контролируемого высвобождения), содержащие соединение (I) в форме 0,5 мг, 1 мг и 2 мг таблеток, уже коммерчески доступны во многих странах, включая Японию, США и Европу. В ходе клинических испытаний было подтверждено, что обычные таблетки безопасны и эффективны при заболеваниях ЦНС, таких как шизофрения; и был проведен подробный фармакокинетический анализ. Принимая во внимание такую информацию об обычных таблетках, можно понять, что любую пероральную фармацевтическую композицию, способную поддерживать концентрацию соединения (I) в крови в диапазоне, например, от 15 нг/мл до 400 нг/мл или от 50 нг/мл до 300 нг/мл в стабильном состоянии при введении человеку, можно

использовать для профилактики или лечения заболеваний ЦНС, таких как шизофрения, таким же образом, как и обычные таблетки, которые уже имеются в продаже.

Соответственно, пероральную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить перорально реже, чем один раз в сутки; например, ее можно вводить перорально один раз в неделю. Фармацевтическая композиция для перорального применения по настоящему описанию может быть введена в виде одной таблетки за раз, или двух или более таблеток за раз; например, ее можно вводить в виде двух таблеток, трех таблеток, четырех таблеток или пяти таблеток одновременно. Специалисты в данной области техники смогут надлежащим образом определить дозу пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию для достижения вышеуказанной концентрации в крови на основе, например, фармакокинетической информации об обычных таблетках; и оценок, основанных на протоколе введения однократной дозы и протоколе введения многократной дозы пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию. Например, дозировка на дозу может составлять от около 5 до 60 мг, от около 10 до 60 мг, от около 20 до 60 мг или от около 45 до 60 мг в пересчете на массу свободного основания соединения (I).

Как описано выше, среди пероральных фармацевтических композиций по настоящему описанию, одним особенно предпочтительным вариантом осуществления является пероральный твердый фармацевтический состав для системы с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса. Особенно предпочтительные варианты осуществления пероральных твердых фармацевтических составов для системы с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса более подробно описаны ниже. Обратите внимание, что последующее описание может частично совпадать с приведенным выше описанием. Следующее описание не препятствует применению приведенного выше описания.

Пероральный твердый фармацевтический состав для системы с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса предпочтительно имеет структуру, в которой состав сердцевины, образованный ламинированием слоя лекарственного средства и слоя осмотического вещества, покрыт полупроницаемой мембраной, и слой лекарственного средства содержит соль соединения (I). Один из вариантов осуществления состава включает состав, показанный на фиг. 5.

Массовое отношение слоя лекарственного средства к слою осмотического вещества составляет, например, примерно от 20 до 125 массовых частей слоя осмотического вещества на 100 массовых частей слоя лекарственного средства. Верхний предел или нижний предел этого диапазона составляет, например, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 или 120 массовых частей. Диапазон может составлять, например, от 35 до 100 массовых частей или от 40 до 60 массовых частей.

Массовое отношение слоя лекарственного средства к слою осмотического вещества может находиться, например, в диапазоне примерно от 0,8 до 5. Верхний предел или нижний предел массового отношения может составлять, например, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4,

1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8 или 4,9. Например, массовое отношение слоя лекарственного средства к слою осмотического вещества может находиться в диапазоне примерно от 1 до 4 или примерно от 2 до 3. Более конкретно, массовое соотношение может составлять 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0.

Соль соединения (I) особо не ограничена, если она является фармацевтически приемлемой солью. Примеры включают вышеупомянутые различные соли металлов, соли неорганических оснований, соли органических оснований, соли неорганических кислот, соли органических кислот и подобные. Соль предпочтительно представляет собой, например, соль фумаровой кислоты, соль хлористоводородной кислоты, соль серной кислоты и подобные, и особенно предпочтительно, соль фумаровой кислоты.

Соль включает сольваты солей и может присутствовать в форме сольвата в фармацевтическом составе. Примеры сольватов включают гидраты, сольваты с метанолом, сольваты с этанолом и подобные. Сольват может быть моносольватом, дисольватом, трисольватом и подобными. Например, сольват может быть моногидратом, дигидратом, тригидратом и подобными. Особенно предпочтительным примером такого сольвата соли является, например, моногидрат фумарата.

Количество соли соединения (I) в слое лекарственного средства может находиться, например, в диапазоне примерно от 5 до 200 мг в пересчете на массу свободного основания. Верхний предел или нижний предел этого диапазона составляет, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190 или 195 мг. Количество соли соединения (I) может находиться, например, в диапазоне примерно от 5 до 60 мг, примерно от 15 до 150 мг или примерно от 20 до 100 мг в пересчете на массу свободного основания.

Количество соли соединения (I), содержащейся в слое лекарственного средства, может составлять, например, примерно от 1 до 35% масс. слоя лекарственного средства. Верхний предел или нижний предел диапазона составляет, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34% масс. Диапазон может составлять, например, примерно от 2 до 30% масс. или примерно от 5 до 20% масс.

В дополнение к соли, слой лекарственного вещества может содержать добавки, такие как осмотический агент и гидрофильный полимер.

Осмотический агент, содержащийся в слое лекарственного средства, особо не ограничен, пока он демонстрирует градиент осмотического давления через полупроницаемую мембрану. Примеры включают неорганические соли, неорганические кислоты, органические соли, органические кислоты, сахариды, сахарные спирты и подобные. Примеры неорганических солей включают хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, фосфат натрия (тринатрийфосфат), фосфат калия (трикалийфосфат), гидрофосфат натрия (дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия), гидрофосфат калия (дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия), хлорид калия, хлорид

лития, сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, сульфат натрия, гидросульфит натрия, бисульфит калия, сульфат лития, кислый фосфат калия и подобные. Примеры неорганических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые неорганические соли. Примеры органических солей включают фумарат натрия (фумарат динатрия), гидрофумарат натрия (фумарат мононатрия), гидротартрат натрия, гидротартрат калия, тартрат натрия, тартрат натрия-калия, малат натрия (малат динатрия), гидросукцинат натрия, сукцинат натрия (сукцинат динатрия), гидромалеат натрия, малеат натрия (малеат динатрия), гидроцитрат натрия (дигидроцитрат натрия, гидроцитрат динатрия), цитрат натрия (тринатрийцитрат) и подобные. Примеры органических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые органические соли. Примеры сахаров и сахарных спиртов включают маннит, глюкозу, лактозу, фруктозу, сахарозу, сорбит, ксилит, эритрит, лактозу и подобные. Они могут быть ангидридами или сольватами (например, гидратами). Их можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких. Осмотический агент, содержащийся в слое лекарственного средства, предпочтительно содержит ион, общий с солью соединения (I). Например, если соль представляет собой соль фумаровой кислоты, примеры осмотического агента, содержащего ион, общий с солью фумаровой кислоты, включают фумаровую кислоту, фумарат мононатрия, фумарат динатрия и подобные. Осмотический агент можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких компонентов.

Содержание осмотического агента в слое лекарственного средства составляет, например, примерно от 5 до 40% масс. в пересчете на массу слоя лекарственного средства. Верхний предел или нижний предел диапазона составляет, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или 49% масс. Например, диапазон может составлять от 10 до 38% масс. или от 15 до 35% масс.

Примеры гидрофильных полимеров, содержащихся в слое лекарственного средства, включают полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль и подобные. Предпочтительно, полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид с низкой вязкостью. Более конкретно, полиэтиленоксид предпочтительно представляет собой полиэтиленоксид со средней молекулярной массой от примерно 100000 до 300000, и более предпочтительно, полиоксиэтиленоксид со средней молекулярной массой от примерно 150000 до 250000 или от 180000 до 220000. Предпочтительно, полиэтиленгликоль представляет собой например, такой, в котором полимеризуется в среднем от примерно 4000 до 8000, предпочтительно примерно от 4500 до 7500, примерно от 5000 до 7000 или примерно от 5500 до 6500 единиц этиленоксида. Для ингибирования перекристаллизации лекарственного средства в составе, слой лекарственного средства может содержать в качестве гидрофильного полимера водорастворимый полимер на основе целлюлозы, такой как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилалкилцеллюлоза (например, гидроксипропилэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилбутилцеллюлоза и гидроксипропилпентилцеллюлоза), поливиниловый

спирт, привитой сополимер поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, поливинилпирролидон, сополивидон и подобные. Гидроксипропилалкилцеллюлоза особенно предпочтительно представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу. Гидроксипропилметилцеллюлоза предпочтительно имеет содержание метоксигрупп, например, примерно от 16 до 30%, и более предпочтительно, примерно от 27 до 30%. Такие гидрофильные полимеры можно использовать по отдельности или в комбинации с двумя или несколькими типами.

Как описано выше, пероральная фармацевтическая композиция по настоящему описанию предпочтительно содержит композицию, содержащую лекарственное средство, содержащую водорастворимый полимер целлюлозы. Соответственно, слой лекарственного средства предпочтительно содержит водорастворимый полимер на основе целлюлозы в качестве гидрофильного полимера.

Содержание гидрофильного полимера в слое лекарственного средства составляет, например, примерно от 5 до 94% масс. слоя лекарственного средства. Верхний или нижний предел диапазона составляет, например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66 и 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 или 93% масс. Например, диапазон может составлять от 20 до 90% масс.

Когда композиция, содержащая лекарственное средство, в частности, содержит водорастворимый полимер на основе целлюлозы, содержание водорастворимого полимера на основе целлюлозы в слое лекарственного средства составляет, например, примерно от 5 до 40% масс. или примерно от 10 до 30% масс. или примерно от 10 до 20% масс. в пересчете на массу слоя лекарственного средства.

Когда слой лекарственного средства, в частности, содержит (i) полиэтиленоксид и (ii) по меньшей мере, один член, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилалкилцеллюлозы, поливинилового спирта, привитого сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона и сополивидона, одновременно с гидрофильными полимерами, содержание компонента (i) может составлять от 10 до 60% масс., и содержание компонента (ii) может составлять от 5 до 40% масс. в пересчете на массу слоя лекарственного средства.

Слой лекарственного средства может также содержать другие добавки. Примеры таких добавок включают смазывающие агенты, флюидизаторы и подобные. Примеры предпочтительных смазывающих агентов включают стеарат магния. Примеры предпочтительных флюидизаторов включают диоксид кремния (в частности, легкую безводную кремниевую кислоту).

Слой лекарственного средства содержит смазывающий агент (в частности, стеарат магния), например, в количестве примерно от 0,1 до 5% масс. или примерно от 0,2 до 3% масс. в пересчете на массу слоя лекарственного средства. Слой лекарственного средства

может содержать флюидизатор (в частности, диоксид кремния) в количестве, например, от 0,1 до 5% масс. или примерно от 0,1 до 3% масс. в пересчете на массу слоя лекарственного средства.

Слой осмотического вещества также содержит компонент для экструзии соли соединения (I). Примеры компонента включают полимер с высокой способностью к набуханию. Примеры полимеров с высокой способностью к набуханию включают полиалкиленоксид и, более конкретно, полиэтиленоксид. Предпочтительно, оксид полиэтилена, содержащийся в слое осмотического вещества, представляет собой оксид полиэтилена высокой вязкости; и более конкретно, например, полиэтиленоксид, имеющий среднюю молекулярную массу, например, от примерно 3000000 до 7000000, примерно от 4000000 до 7000000 или примерно от 4000000 до 6000000.

Количество полимера с высокой способностью к набуханию в слое осмотического вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как свойства и содержание лекарственного средства в слое лекарственного средства; однако это может быть любое количество, которое позволяет элюировать лекарственное средство из слоя лекарственного средства с желаемой скоростью высвобождения за счет набухания. Например, содержание полимера с высокой способностью к набуханию составляет от 50 до 90% масс., от 50 до 85% масс., от 50 до 80% масс., от 55 до 75% масс. или примерно от 60 до 70% масс. в пересчете на массу слоя осмотического вещества.

Слой осмотического вещества может также содержать другие добавки. Например, слой осмотического вещества может содержать осмотический агент. Примеры осмотических агентов в слое осмотического вещества включают неорганические соли, неорганические кислоты, органические соли, органические кислоты, сахариды, сахарные спирты и подобные. Примеры неорганических солей включают хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, фосфат натрия, гидрофосфат натрия (дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия), гидрофосфат калия (дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия), фосфат калия (трикалийфосфат), хлорид калия, хлорид лития, сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, сульфат натрия, гидросульфит натрия, гидросульфит калия, сульфат лития, кислый фосфат калия и подобные. Примеры неорганических кислот включают кислоты, образующие описанные выше неорганические соли. Примеры органических солей включают фумарат натрия (фумарат динатрия), гидрофумарат натрия (фумарат мононатрия), гидротартрат натрия, гидротартрат калия, тартрат натрия, тартрат натрия-калия, малат натрия (малат динатрия), гидросукцинат натрия, сукцинат натрия (сукцинат динатрия), гидромалеат натрия, малеат натрия (малеат динатрия), гидроцитрат натрия (дигидроцитрат натрия, гидроцитрат динатрия), цитрат натрия (тринатрийцитрат) и подобные. Примеры органических кислот включают кислоты, образующие органические соли, описанные выше. Примеры сахаридов и сахарных спиртов включают маннит, глюкозу, лактозу, фруктозу, сахарозу, сорбит, ксилит, эритрит, лактозу и подобные. Они могут быть ангидридами или сольватами (например, гидратами).

Предпочтительные примеры осмотического агента, содержащегося в слое

осмотического вещества, включают хлорид натрия, хлорид калия, гидрофумарат натрия, фумарат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, гидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, фосфат калия, сульфат натрия, фруктозу, сахарозу, ксилит, сорбит, глюкозу, маннит, эритрит и лактозу. Особенно предпочтителен гидрокарбонат натрия. Такие осмотические агенты можно использовать по отдельности или в комбинации двух или нескольких видов.

В слое осмотического вещества, осмотический агент предпочтительно присутствует в количестве, например, от 5 до 50% масс., от 15 до 50% масс., от 20 до 50% масс., от 25 до 45% масс. или примерно от 30 до 40% масс., в пересчете на массу слоя осмотического вещества.

Слой осмотического вещества может дополнительно содержать другие добавки. Примеры таких добавок включают смазывающие агенты, флюидизаторы, пигменты и подобные. Предпочтительные примеры смазывающих агентов включают стеарат магния. Предпочтительные примеры флюидизаторов включают диоксид кремния (в частности, легкую безводную кремниевую кислоту). Предпочтительные примеры пигментов включают оксид железа.

Слой осмотического вещества может содержать смазывающий агент (в частности, стеарат магния) в количестве, например, от 0,1 до 5% масс. в пересчете на массу слоя осмотического вещества. Слой осмотического вещества может содержать флюидизатор (в частности, диоксид кремния) в количестве, например, примерно от 0,1 до 5% масс. или от 0,1 до 3% масс. в пересчете на массу слоя осмотического вещества. Также, слой осмотического вещества может содержать пигмент (в частности, оксид железа) в количестве, например, от 0,1 до 2% масс.

Полупроницаемая мембрана, которой покрыт состав сердцевины, включает, например, полимер на основе целлюлозы, предпочтительно ацетат целлюлозы, как описано выше. Полупроницаемая мембрана может также содержать агент, регулирующий поток. Как описано выше, агент, регулирующий поток, предпочтительно представляет собой, например, полиэтиленгликоль (в частности, полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу примерно от 2000 до 6000, примерно от 3000 до 5000 или примерно от 3000 до 6000).

Полупроницаемая мембрана может содержать полимер целлюлозы в количестве, например, примерно от 70 до 100% масс. или от 75 до 95% масс. в пересчете на массу полупроницаемой мембраны. Полупроницаемая мембрана может содержать агент, регулирующий поток, в количестве примерно от 0,01 до 30% масс. или примерно от 5 до 25% масс. в пересчете на массу полупроницаемой мембраны.

Количество покрытия полупроницаемой мембраны предпочтительно представляет собой количество, которое обеспечивает высокую проницаемость для внешних жидкостей, таких как вода и биологические жидкости; и который является по существу непроницаемым для солей соединения (I), осмотических агентов, полимеров с высокой способностью к набуханию и подобных. Количество полупроницаемой мембраны может составлять,

например, примерно от 5 до 25 массовых частей на 100 массовых частей состава сердцевины. Верхний предел или нижний предел этого диапазона составляет, например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 массовых частей. Диапазон может составлять, например, примерно от 5 до 25 массовых частей.

Водорастворимое полимерное покрытие может быть нанесено между составом сердцевины и полупроницаемой мембраной в пероральном твердом фармацевтическом составе для системы с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса. Другими словами, состав может иметь структуру, в которой водорастворимая полимерная мембрана и полупроницаемая мембрана ламинированы (предпочтительно, наносятся для покрытия) в указанном порядке на состав сердцевины.

Водорастворимая полимерная мембрана может содержать в качестве водорастворимого полимера описанные выше гидрофильные полимеры, которые могут содержаться в слое лекарственного средства. Среди таких полимеров предпочтительными являются, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля и поливинилпирролидон. Такие водорастворимые полимеры можно использовать по отдельности или в комбинации двух или нескольких. Если водорастворимая полимерная мембрана содержит, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, от 60 до 100% масс. водорастворимой полимерной пленки может составлять гидроксипропилметилцеллюлоза. Если водорастворимая полимерная мембрана содержит, например, поливинилпирролидон, от 0 до 40% масс. водорастворимой полимерной пленки может составлять поливинилпирролидон.

Водорастворимая полимерная мембрана может присутствовать, например, в количестве примерно от 1 до 15 массовых частей на 100 массовых частей состава сердцевины.

Пероральный твердый фармацевтический состав по настоящему описанию можно использовать, например, в виде таблеток без покрытия, содержащих вышеупомянутые компоненты и не имеющих цветного покрытия. Например, с точки зрения придания составу различимости или стабильности при длительном хранении и предотвращения разложения под действием света, предпочтительно изготавливать таблетки, покрытые слоем цветного покрытия. При необходимости, слой покрытия может дополнительно содержать фармацевтические добавки, обычно используемые при обработке покрытием (пленкообразовании) фармацевтических продуктов для перорального введения, такие как покрывающий агент, пластификатор, диспергатор и пеногаситель. Если предусмотрен слой цветного покрытия, слой цветного покрытия предпочтительно является самым внешним слоем. Известный покрывающий агент может быть использован для слоя цветного покрытия. Например, в качестве покрывающего агента можно использовать типовую заранее смешанную добавку, такую как Opadry. Примеры предпочтительных покрывающих агентов включают покрывающие агенты, содержащие гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, сополимер поливинилового спирта, акриловой кислоты и метилметакрилата и подобные в

качестве основного материала; и дополнительно содержащие краситель, смазывающий агент, пластификатор и подобные.

Предпочтительным примером перорального твердого фармацевтического состава для системы с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса по настоящему описанию является состав, содержащий состав сердцевины, включающий слой лекарственного средства и слой осмотического вещества,

где

слой лекарственного средства включает

от 5 до 200 мг соли соединения (I) в пересчете на массу свободного основания,

от 5 до 94% масс. гидрофильного полимера (содержащего от 5 до 40 масс. водорастворимого полимера на основе целлюлозы в пересчете на массу слоя лекарственного средства) в пересчете на массу слоя лекарственного средства,

от 1 до 50% масс. осмотического агента в пересчете на массу слоя лекарственного средства,

от 0,1 до 5% масс. смазывающего вещества в пересчете на массу слоя лекарственного средства, и

от 0,1 до 5% масс. флюидизатора в пересчете на массу слоя лекарственного средства, слой осмотического вещества включает

от 50 до 90% масс. полимера с высокой способностью к набуханию в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

от 5 до 50% масс. осмотического агента в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

от 0,1 до 5% масс. смазывающего агента в пересчете на массу слоя осмотического вещества, и

от 0,1 до 2% масс. пигмента в пересчете на массу слоя осмотического вещества,

состав сердцевины содержит от 5 до 25 массовых частей полупроницаемой мембраны и от 1 до 15 массовых частей водорастворимой полимерной мембраны на 100 массовых частей состава сердцевины,

полупроницаемая мембрана содержит от 70 до 100% масс. полимера на основе целлюлозы и от 0,01 до 30% масс. водорастворимого агента, регулирующего проницаемость, в пересчете на массу полупроницаемой мембраны, и

состав необязательно содержит слой цветного покрытия.

Как описано выше, другим предпочтительным вариантом осуществления пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию может быть, например, гидрогелевая композиция с пролонгированным высвобождением. Более конкретно, гидрогелевая композиция с пролонгированным высвобождением (гидрогелевый состав с пролонгированным высвобождением) по настоящему описанию предпочтительно содержит соль фумаровой кислоты соединения (I) в качестве активного ингредиента и дополнительно содержит водорастворимый полимер на основе целлюлозы. Гидрогелевая композиция с пролонгированным высвобождением предпочтительно представляет собой,

например, таблетку с гидрогелевой матрицей. Таблетки с гидрогелевой матрицей представляют собой известный метод, при котором высвобождение лекарственного средства контролируется гидрогелем, который образуется (в случае таблетки с энтеросолюбильным покрытием, растворением пленки покрытия из-за повышения pH после выделения из желудка и затем) всасыванием воды в желудочно-кишечном тракте.

В качестве основы с пролонгированным высвобождением (основы, образующей гидрогель) в таблетке с гидрогелевой матрицей можно использовать, например, упомянутые выше гидрофильные полимеры. Конкретные примеры используемых основ включают водорастворимые полимеры на основе целлюлозы, полиалкиленоксид (например, полиэтиленоксид), полиалкиленгликоль (например, полиэтиленгликоль), поливиниловый спирт и подобные. В качестве основного материала с пролонгированным высвобождением, вышеуказанные гидрофильные полимеры можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких. Особенно предпочтительно, чтобы материал основы с пролонгированным высвобождением содержал, по меньшей мере, один водорастворимый полимер на основе целлюлозы. Если гидрофильный полимер, отличный от водорастворимых полимеров на основе целлюлозы (например, полиэтиленоксид), в основном используют в качестве основы с пролонгированным высвобождением, гидрофильный полимер предпочтительно комбинируют, по меньшей мере, с одним водорастворимым полимером на основе целлюлозы.

В качестве водорастворимого полимера на основе целлюлозы предпочтительно можно использовать, например, водорастворимый полимер на основе целлюлозы, известный в области фармацевтики. Предпочтительные примеры включают водорастворимые полимеры на основе целлюлозы, имеющие структуру, в которой атомы водорода некоторых групп OH целлюлозы замещены метильными и/или гидроксипропильными группами. Конкретные примеры включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу и подобные. Водорастворимые полимеры на основе целлюлозы можно использовать по отдельности или в комбинации двух или нескольких.

Водорастворимый полимер на основе целлюлозы может представлять собой любой водорастворимый полимер на основе целлюлозы. Например, можно использовать водорастворимый полимер целлюлозы, имеющий вязкость от 2,5 до 35000 мм²/с, измеренную в виде 2% водного раствора. Особенно предпочтительно использовать водорастворимый полимер на основе целлюлозы, имеющий вязкость от 2,5 до 17,5 мм²/с.

Если водорастворимый полимер на основе целлюлозы (например, гипромеллозу) в основном используют в качестве основы с пролонгированным высвобождением, водорастворимый полимер на основе целлюлозы имеет вязкость от 80 до 35000 мм²/с, измеренную в виде 2% водного раствора. Фраза «в основном» с использованием гидрофильного полимера здесь означает, что количество гидрофильного полимера составляет 50% масс. или более, например, 80% масс. или более или 90% масс. или более, в пересчете на общую массу основы с пролонгированным высвобождением.

Таблетка с сердцевинной может содержать основу с пролонгированным высвобождением в количестве, например, примерно от 30 до 90% масс. или примерно от 50 до 80% масс. в пересчете на массу таблетки с сердцевинной.

Таблетка с гидрогелевой матрицей может дополнительно содержать другие добавки. Примеры таких добавок включают ускоритель гидратации, смазывающий агент, флюидизатор и подобные.

Примеры ускорителя гидратации включают неорганические соли, неорганические кислоты, органические соли, органические кислоты, сахариды, сахарные спирты и подобные. Примеры неорганических солей включают хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, фосфат натрия (тринатрийфосфат), фосфат калия (трикалийфосфат), гидрофосфат натрия (дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия), гидрофосфат калия (дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия), хлорид калия, хлорид лития, сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, сульфат натрия, гидросульфит натрия, гидросульфит калия, сульфат лития, кислый фосфат калия и подобные. Примеры неорганических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые неорганические соли. Примеры органических солей включают фумарат натрия (фумарат динатрия), гидрофумарат натрия (фумарат мононатрия), гидротартрат натрия, гидротартрат калия, тартрат натрия, тартрат натрия-калия, малат натрия (малат динатрия), гидросукцинат натрия, сукцинат натрия (сукциинат динатрия), гидромалеат натрия, малеат натрия (малеат динатрия), гидроцитрат натрия (дигидроцитрат натрия, гидроцитрат динатрия), цитрат натрия (тринатрийцитрат) и подобные. Примеры органических кислот включают кислоты, которые образуют вышеупомянутые органические соли. Примеры сахаридов и сахарных спиртов включают маннит, глюкозу, лактозу, фруктозу, сахарозу, сорбит, ксилит, эритрит, лактозу и подобные. Они могут быть ангидридами или сольватами (например, гидратами). Их можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких. Ускоритель гидратации предпочтительно представляет собой соединение, которое содержит ион, общий с солью фумаровой кислоты соединения (I). Примеры включают фумаровую кислоту, фумарат мононатрия, фумарат динатрия и подобные. Ускоритель гидратации предпочтительно содержит ускоритель гидратации в количестве, например, примерно от 1 до 50% масс. или примерно от 10 до 30% масс. в пересчете на массу сердцевинной таблетки.

Примеры предпочтительных смазывающих агентов включают стеарат магния. Таблетка с гидрогелевой матрицей может содержать смазывающий агент в количестве, например, примерно от 0,1 до 5% масс. или примерно от 0,2 до 3% масс. в пересчете на массу сердцевинной таблетки. Примеры предпочтительных флюидизаторов включают диоксид кремния (в частности, легкую безводную кремниевую кислоту). Таблетка с гидрогелевой матрицей может содержать флюидизатор в количестве, например, примерно от 0,1 до 5% масс. или примерно от 0,1 до 3% масс. в пересчете на массу сердцевинной таблетки.

Таблетка с гидрогелевой матрицей более предпочтительно содержит

энтеросолюбильное покрытие. Известную композицию энтеросолюбильного покрытия можно использовать для энтеросолюбильного покрытия. Например, предпочтительно можно использовать композицию энтеросолюбильного покрытия, содержащую энтеросолюбильную основу, такую как Eudragit, пластификатор, такой как триэтилцитрат, и смазывающий агент, такой как тальк. Таблетка с гидрогелевой матрицей предпочтительно может содержать энтеросолюбильное покрытие в количестве, например, примерно от 1 до 40 массовых частей или примерно от 10 до 30 массовых частей на 100 массовых частей сердцевины таблетки.

Предпочтительным примером гидрогелевого состава с пролонгированным высвобождением по настоящему описанию является состав, содержащий от 5 до 200 мг соли фумаровой кислоты соединения (I) в пересчете на массу свободного основания; дополнительно содержащий от 30 до 90% масс. материала основы с пролонгированным высвобождением в пересчете на массу сердцевины таблетки, от 1 до 50% масс. ускорителя гидратации в пересчете на массу сердцевины таблетки и от 0,1 до 5% масс. смазывающего агента в пересчете на массу сердцевины таблетки; и дополнительно содержит энтеросолюбильное покрытие в количестве от 1 до 40 массовых частей на 100 массовых частей состава сердцевины.

В данном описании термин «содержащий» включает «состоящий в основном из» и «состоящий из». Кроме того, настоящее описание включает любые и все комбинации описанных здесь компонентов.

Различные характеристики (свойства, структуры, функции и т. д.), описанные в приведенных выше вариантах осуществления настоящего описания, могут быть объединены любым образом для определения объекта изобретения, включенного в настоящее описание. То есть, это описание включает в себя все объекты, содержащие любую комбинацию комбинируемых свойств, описанных в настоящем документе.

Примеры

Настоящее изобретение описано ниже более конкретно со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и т. д. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами. Соединение (I) означает 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-он.

Получение фумарата 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она

Суспензию 4,22 кг фумаровой кислоты в 32,5 л воды и 22,16 кг этанола перемешивают с обратным холодильником для растворения фумаровой кислоты (температура кипения: примерно 82°C). Полученный раствор фильтруют, промывают 11,86 кг этанола с получением раствора фумаровой кислоты. Суспензию 15,0 кг 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-она в 25,96 кг воды, 8,32 кг уксусной кислоты и 34,0 л этанола перемешивают при кипении с обратным холодильником для растворения 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутоксид]-1Н-хинолин-2-она (температура кипения с обратным холодильником: примерно 83°C). Полученный раствор

добавляют к раствору фумаровой кислоты и затем фильтруют, промывают 11,86 кг этанола. Фильтрат перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 15 минут (температура кипения с обратным холодильником: примерно 82°C), затем охлаждают до 30°C или ниже и разделяют на твердое вещество и жидкость. Полученное твердое вещество промывают водой, сушат при 80°C и затем увлажняют с получением 16,86 кг фумарата 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксид]-1H-хинолин-2-она.

Инфракрасный спектр поглощения

ИК-спектр соли фумаровой кислоты, полученной вышеописанным способом, измеряют способом прессования таблеток с КВг с использованием инфракрасного спектрофотометра с Фурье преобразованием (IRPrestige-21) производства Shimadzu Corporation. Как показано на фиг. 4а, ИК спектр показал поглощение при волновых числах 3657 см⁻¹, 1711 см⁻¹, 1643 см⁻¹, 1416 см⁻¹, 1227 см⁻¹ и 839 см⁻¹.

Порошковая рентгеновская дифракция

Порошковую рентгеновскую дифракцию соли фумаровой кислоты, полученной вышеописанным способом, измеряют с использованием рентгеновского дифрактометра (D8 Advance) производства Bruker AXS. На фиг. 4b показана порошковая рентгенограмма соли фумаровой кислоты. Как показано на фиг. 4b, пики дифракции наблюдались при 2θ=7,6°, 15,1°, 17,7°, 18,9° и 19,2°. Другие пики наблюдались при 2θ=9,8°, 11,3°, 12,2°, 14,0°, 16,5°, 17,0°, 21,2°, 22,3°, 22,7°, 23,8°, 24,2°, 24,7°, 25,4°, 26,5°, 26,9°, 27,9°, 28,9°, 31,9°, 32,3°, 32,6° и 34,2°.

Измерение содержания воды

Измеряют содержание воды в полученной соли фумаровой кислоты. В частности, содержание воды измеряют способом Карла Фишера (способом кулометрического титрования) с использованием устройства для измерения содержания воды (Titrand 852) производства Metrohm. Результаты подтвердили, что содержание воды в соли фумаровой кислоты составляет 3,01% масс.

Приготовление состава с пролонгированным высвобождением лекарственного средства и оценка 1

Композицию (состав) с контролируемым высвобождением по типу осмотического насоса, содержащую двухслойную прессованную сердцевину, содержащую слой лекарственного средства для обеспечения пролонгированного высвобождения соли соединения (I) и слой осмотического вещества, получают в соответствии с известным обычным производственным процессом. Более конкретно, отдельно получают композицию слоя лекарственного средства, содержащую соль соединения (I) и другие инертные агенты, и композицию слоя осмотического вещества, содержащую осмотический агент и полимер высокой вязкости; затем каждую композицию прессуют в двухслойную сердцевину таблетки с использованием известных методов прессования сердцевин.

Затем двухслойную прессованную сердцевину покрывают композицией, содержащей водорастворимый полимер. В качестве композиции водорастворимого полимера, гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу; ТС-5 производства Shin-Etsu

Chemical Co., Ltd.) и повидон (поливинилпирролидон; Kollidon K30, BASF) (70:30 (% масс./масс.)) растворяют в воде до 8% содержания твердых веществ для приготовления раствора для покрытия. Этот раствор водорастворимого полимерного покрытия наносят на двухслойную спрессованную сердцевину, полученную выше, с использованием дражировочного котла до тех пор, пока компонент покрытия не составит 10% массы двухслойной спрессованной сердцевины.

Затем полученное водорастворимое покрытие двухслойной спрессованной сердцевины покрывают композицией полупроницаемой мембранной. В качестве композиции полупроницаемой мембраны, ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль 4000 (85:15 (% масс./масс.)) растворяют до 5% содержания твердых веществ в ацетоне/воде (95:5 (% масс./масс.)) в качестве растворителя с получением покрывающего раствора. Этот покрывающий раствор наносят на двухслойную спрессованную сердцевину с водорастворимым покрытием, полученную выше, с использованием дражировочного котла до тех пор, пока компонент покрытия не составит 10% от массы двухслойной спрессованной сердцевины. Сердцевину с покрытием извлекают из дражировочного котла и затем подвергают сушке при 40°C в течение 24 часов с использованием стеллажной сушилки.

В покрытой таким образом двухслойной спрессованной сердцевине делают отверстия для высвобождения лекарственного средства, имеющие диаметр 0,8 мм, на поверхности со стороны слоя лекарственного средства с использованием автоматизированного лазера с получением состава, работающего по типу осмотического насоса.

В Таблице 1А и Таблице 1В ниже показаны компоненты состава, работающего по типу осмотического насоса.

Таблица 1 А

	Состав (мг/единица)	Пример 1-1	Сравнительный пример 1-2
	Компоненты сердцевины таблетки		
Слой лекарственного средства	Соль фумаровой кислоты соединения (I)	38,03	-
	Свободное основание соединения (I)	-	30,00
	Полиэтиленоксид с низкой вязкостью	60,00	60,00
	D-маннит	40,97	49,00
	Кросповидон	20,00	20,00
	Стеарат магния	1,00	1,00
Слой осмотического	Полиэтиленоксид с высокой	45,40	45,40

вещества	вязкостьюю		
	D-маннит	24,00	24,00
	Оксид железа	0,20	0,20
	Стеарат магния	0,40	0,40
	Промежуточный итог	230,00	230,00
	Компоненты покрытия		
Водорастворимый полимер	HPMC TC-5R	16,10	16,10
	Kollidon K30	6,90	6,90
Компоненты полупроницаемой мембраны	Ацетат целлюлозы	19,55	19,55
	ПЭГ 4000	3,45	3,45
	Промежуточный итог	46,00	46,00
	Всего	276,00	276,00

Таблица 1В

	Состав (мг/единица)	Пример 1-3	Сравнительный пример 1-4
	Компоненты сердцевинны таблетки		
Слой лекарственного средства	Соль фумаровой кислоты соединения (I)	39,27	39,27
	Полиэтиленоксид с низкой вязкостьюю	99,73	119,73
	Гипромеллоза TC-5R	20,00	-
	Стеарат магния	1,00	1,00
Слой осмотического вещества	Полиэтиленоксид высокой вязкости	45,40	45,40
	Гидрокарбонат натрия	24,00	24,00
	Оксид железа (пигмент)	0,20	0,20
	Стеарат магния	0,40	0,40
	Промежуточный итог	230,00	230,00
	Компоненты покрытия		
Водорастворимый полимер	HPMC TC-5R	16,10	16,10
	Kollidon K30	6,90	6,90
Компоненты	Ацетат целлюлозы	31,05	31,05

полупроницаемой мембраны	ПЭГ 4000	3,45	3,45
	Промежуточный итог	46,00	46,00
	Всего	276,00	276,00

Составы, полученные в примерах, подвергают следующему экспериментальному примеру 1 и оценивают.

В качестве полиэтиленоксида низкой вязкости используют POLYOX (торговая марка) WSR N-80 (средняя молекулярная масса: примерно 200000, вязкость: от 55 до 90 мПа•с (водный раствор 5% масс./об., 25°C). В качестве полиэтиленоксида высокой плотности используют POLYOX (зарегистрированная торговая марка) WSR Coagulant (средняя молекулярная масса: 5000000, вязкость: от 5500 до 7500 мПа•с (водный раствор 1% масс./об., 25°C).

Экспериментальный пример 1: измерение профиля концентрации перенасыщенного раствора

Скорость высвобождения из составов, полученных в примерах, оценивают путем измерения скорости растворения каждой соли соединения (I) с интервалами 1 или 2 часа в течение 18 или 24 часов. Испытание на растворение проводят в соответствии со способом 15th Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2 (способ с применением лопастной мешалки). В качестве экспериментальной жидкости используют 900 мл второй экспериментальной жидкости для растворения (рН примерно 7, дигидрофосфат калия, гидрофосфат динатрия), указанной в Japanese Pharmacopoeia, и тест проводят при 37°C и скорости вращения лопасти 50 об/мин. Отбор образцов проводят через некоторое время, и количественно определяют соединение (I) (свободное основание) в отобранном образце раствора с помощью УФ датчика (длина волны измерения абсорбции: 323 нм и 380 нм). Первую длину волны (323 нм) устанавливают как длину волны, при которой абсорбция основного лекарственного средства может быть обнаружена до максимума, и вторую длину волны (380 нм) устанавливают как длину волны, при которой абсорбция основного лекарственного средства не обнаружена. На рисунке, растворенный (мкг/мл) означает концентрацию элюированного (растворенного) соединения (I) (свободное основание).

В экспериментальном примере 1, рН элюата составляет примерно 7. Результаты теста на растворение, оцененные в экспериментальном примере 1, показывают, до какого уровня соль соединения (I) элюируется в нижней части желудочно-кишечного тракта после перорального введения пероральной фармацевтической композиции и прохождения ее через желудок. В экспериментальном примере 1 наблюдают следующее явление: поскольку растворимость соли соединения (I) выше, чем растворимость соединения (I), концентрация растворения соли соединения (I) из состава временно превышает растворимость соединения (I), показывая перенасыщенную концентрацию, и затем концентрация растворения снижается при перекристаллизации соединения (I). Полученный в это время профиль определяется как профиль перенасыщенного растворения и может быть оценен как

ца емой мембраны							
Промежуточные итоги	41,40	41,40	41,40	41,40	41,40	41,40	41,40
Всего	271,40	271,40	271,40	271,40	271,40	271,40	271,40
	0	0	0				

Профиль перенасыщения растворения каждого состава, полученного в примерах, также определяют тем же способом, что и в экспериментальном примере 1 выше. На фиг. 2а показаны результаты. Все составы, полученные в примерах, показали профили перенасыщенного растворения, превосходящие профиль перенасыщенного растворения состава из примера 1-1 (в частности, пик был выше). Кроме того, в частности, в примерах, в которых использовали водорастворимый полимер на основе целлюлозы, пик профиля перенасыщенного элюирования был сравнительно высоким, и поэтому использование водорастворимого полимера на основе целлюлозы было предпочтительным.

Далее изучают скорость высвобождения этих составов, как в экспериментальном примере 2, описанном ниже.

Экспериментальный пример 2: измерение скорости высвобождения

Скорость высвобождения из состава каждого примера или сравнительного примера оценивают путем измерения скорости растворения соли соединения (I) с интервалами от 30 минут до 2 часов в течение 24 часов. Тест на растворение проводят в соответствии со способом 15th Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2 (метод с применением лопастной мешалки). В качестве экспериментальной жидкости используют 900 мл ацетатного буфера (рН примерно 4,3, уксусная кислота, ацетат натрия), испытание проводят при 37°C и скорости вращения лопасти 50 об/мин. Отбор образцов проводят через некоторое время, и количественно определяют соединение (I) (свободное основание) в отобранном образце раствора с помощью УФ датчика (длина волны измерения абсорбции: 323 нм и 380 нм). Массовое отношение (%) элюированного (растворенного) соединения (I) (свободное основание) к общему количеству (массе) соединения (I) (свободного основания), содержащейся в препарате, принятое за 100%, определяют как скорость растворения. Значение скорости растворения является таким же, как массовое соотношение (%) элюированной (растворенной) соли соединения (I), когда общее количество (масса) соли соединения (I), содержащейся в препарате, принимается за 100%. Соответственно, это значение также можно использовать в качестве скорости растворения соли соединения (I). На фигуре, показывающей результаты, Растворенный (%) означает скорость растворения.

В экспериментальном примере 2, рН элюата составляет примерно 4,3. Результаты оценки теста на растворение в экспериментальном примере 2 являются показателем того, в какой степени соль соединения (I) будет растворяться во всем желудочно-кишечном тракте после перорального введения пероральной фармацевтической композиции. Время пролонгированного высвобождения пероральной фармацевтической композиции можно

оценить по полученному профилю.

На фиг. 2b показаны результаты. На фиг. 2b показано, что все составы, полученные в примерах, имели превосходное пролонгированное высвобождение.

Приготовление состава с пролонгированным высвобождением лекарственного средства и оценка 3

Составы гидрогеля с пролонгированным высвобождением (таблетки с гидрогелевой матрицей) получают в соответствии с составами, показанными в Таблице 3. Более конкретно, компоненты смешивают и подвергают грануляции в псевдооживленном слое, а затем прессуют в таблетки с гидрогелевой матрицей (таблетки без покрытия). Таблетки с гидрогелевой матрицей представляют собой известный метод, при котором высвобождение лекарственного средства контролируется гидрогелем, который образуется (в случае таблеток с энтеросолюбильным покрытием, растворением пленки покрытия из-за повышения pH после выделения из желудка, а затем) при абсорбции воды в желудочно-кишечном тракте. В композиции из Примера 3-1, показанной в Таблице 3, полиэтиленоксид и гипромеллоза используют в качестве основы с пролонгированным высвобождением (основы, образующей гидрогель); и в композиции из сравнительного примера 3-2 полиэтиленоксид используют в качестве основы с пролонгированным высвобождением (основы, образующей гидрогель).

Таблица 3

Состав (мг/единица)	Пример 3-1	Сравнительный пример 3-2
Соль фумаровой кислоты соединения (I)	39,27	39,27
Полиэтиленоксид	99,73	119,73
Гидрофумарат натрия	-	-
Гипромеллоза TC-5R	20,00	-
Стеарат магния	1,00	1,00
Всего	160,00	160,00

Профиль перенасыщения растворения каждого из полученных составов также измеряют тем же способом, что и в экспериментальном примере 1 выше. На фиг. 3 показаны результаты. Составы примеров имеют лучшие профили перенасыщения растворения, чем профили составов из сравнительных примеров.

Пример состава составов, работающих по типу осмотического насоса

В таблице 4 показаны примеры состава составов, работающих по типу осмотического насоса, содержащих пероральную фармацевтическую композицию по настоящему описанию. В Таблице 4, количества компонентов слоя лекарственного средства и слоя осмотического вещества указаны в массовых частях, тогда как количества компонентов слоя покрытия указаны в массовых частях на 100 массовых частей

сердцевинной части. Упомянутая здесь «сердцевинная часть» означает часть, содержащую комбинацию слоя лекарственного средства и слоя осмотического вещества.

Таблица 4

		Фор ма. Пр. 1	Фор ма. Пр. 2	Фор ма. Пр. 3	Фор ма. Пр. 4	Фор ма. Пр. 5	Фор ма. Пр. 6	Фор ма. Пр. 7	Фор ма. Пр. 8	Фор ма. Пр. 9	Фор ма. Пр. 10	Фор ма. Пр. 11	Фор ма. Пр. 12	Фор ма. Пр. 13	Фор ма. Пр. 14	Фор ма. Пр. 15	Фор ма. Пр. 16
Слой лекарственно го средства	Соль фумаровой кислоты соединения (I)	7,9	9,8	10,5	11,4	12,3	13,1	13,1	13,1	15,1	17,9	17,9	17,9	23,8	24,5	24,6	24,6
	Полиэтилен оксид (ММ: 200К)	40,0	50,1	37,4	31,8	54,6	31,7	34,6	34,8	28,4	43,2	52,2	52,2	25,6	41,6	29,8	54,8
	Гидрофумарат натрия	31,7	25,0	31,7	31,9	18,8	31,2	31,7	31,7	42,5	18,2	18,2	9,1	18,8	25,0	31,3	6,3
	Гипромеллоза	16,7	12,5	16,7	20,9	12,5	20,0	16,7	16,7	10,0	18,2	9,1	18,2	31,3	6,3	12,5	12,5
	Диоксид кремния	2,0	0,6	2,0	2,0	1,3	2,0	2,0	2,0	2,0	0,6	0,6	0,6	-	0,6	1,3	1,3
	Стеарат магния	1,8	2,0	1,8	2,0	0,6	2,0	2,0	1,8	2,0	2,0	2,0	2,0	0,6	2,0	0,6	0,6
	Всего слой лекарственно го средства	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Слой	Полиэтилен	64,3	64,4	64,3	64,3	64,9	64,3	64,3	64,3	64,3	64,4	64,4	64,4	64,9	64,4	64,9

осмотическог о вещества	оксид (ММ: 5000К)																	
	Гидрокарбона т натрия	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3
	Полуторный оксид железа	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Стеарат магния	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	1,0	0,6	0,6
	Всего слой осмотическог о вещества	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Водораствор имый полимер (1 покрытие)	Сополимер ПВА- ПЭГ/сердцеви нная часть	3,0	3,0	3,0	5,0	2,4	5,0	3,0	3,0	5,0	5,0	5,0	5,0	-	5,0	3,0	3,0	
	Гипромеллоза / сердцевинная часть	-	7,0	-	-	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,0	7,0
Компонент полупроница емой мембраны (2	Ацетат целлюлозы/ сердцевинная часть	6,3	13,5	6,3	9,0	10,8	9,0	4,8	6,3	7,2	9,0	9,0	9,0	18,0	9,0	13,5	13,5	

покрытие)	ПЭГ 4000/ сердцевинная часть	0,7	1,5	0,7	1,0	1,2	1,0	0,3	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,5	1,5
-----------	------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Примечание: Форма . Пр. означает пример состава

Оценка концентрации соединения (I) в крови после перорального введения человеку

Концентрацию соединения (I) в крови в стабильном состоянии после перорального введения пероральной фармацевтической композиции по настоящему описанию человеку оценивают на основании следующего протокола введения однократной дозы и протокола введения многократной дозы. Состав (экспериментальный состав), используемый в этой оценке, представляет собой состав, работающий по типу осмотического насоса, приготовленный по настоящему описанию, который содержит соль фумаровой кислоты соединения (I) в качестве активного ингредиента. Дозы и содержимое таблеток, показанные в таблице ниже, даны в пересчете на свободное основание, т.е. на массу соединения (I). В протоколе введения одной дозы, 24 мг тестируемого препарата (одну таблетку 24 мг) вводят однократно натошак. Затем, после периода вымывания, однократно натошак вводят 48 мг тестируемого состава (две таблетки 24 мг) вводят однократно натошак. В протоколе введения нескольких доз, тестируемый состав повторно вводят натошак любым из следующих способов введения 1-5. В каждом протоколе анализируют ФК параметр соединения (I). Наблюдение показывает, что состав поддерживает желаемую стабильную концентрацию соединения (I) в крови в качестве лекарственного средства для введения один раз в неделю (например, от 15 нг/мл до 400 нг/мл).

Таблица 5

Дата введения	Первый день			8 день, 15 день, 22 день и 29 день		
	Доза	Таблетка	Количество таблеток	Доза	Таблетка	Количество таблеток
1	24 мг	24 мг	1 таблетка	48 мг	24 мг	2 таблетки
2	18 мг	18 мг	1 таблетка	36 мг	18 мг	2 таблетки
3	24 мг	24 мг	1 таблетка	42 мг	18 мг 24 мг	по 1 таблетке
4	30 мг	30 мг	1 таблетка	54 мг	24 мг 30 мг	по 1 таблетке
5	30 мг	30 мг	1 таблетка	60 мг	30 мг	2 таблетки

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения с контролируемым высвобождением, содержащая соль фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она в качестве активного ингредиента и дополнительно содержащая водорастворимый полимер на основе целлюлозы.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер на основе целлюлозы представляет собой, по меньшей мере, один член, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и метилцеллюлозы.

3. Композиция по п. 1 или 2, которая представляет собой композицию, работающую по типу осмотического насоса.

4. Композиция по п. 1 или 2, которая представляет собой гидрогелевую форму с пролонгированным высвобождением.

5. Композиция по п. 4, содержащая энтеросолюбильное покрытие.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что соль фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она присутствует в количестве от 5 мг до 60 мг в пересчете на массу свободного основания.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что концентрация в крови 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она в стационарном состоянии при пероральном введении человеку поддерживается в диапазоне от 15 нг/мл до 400 нг/мл в течение 1 недели.

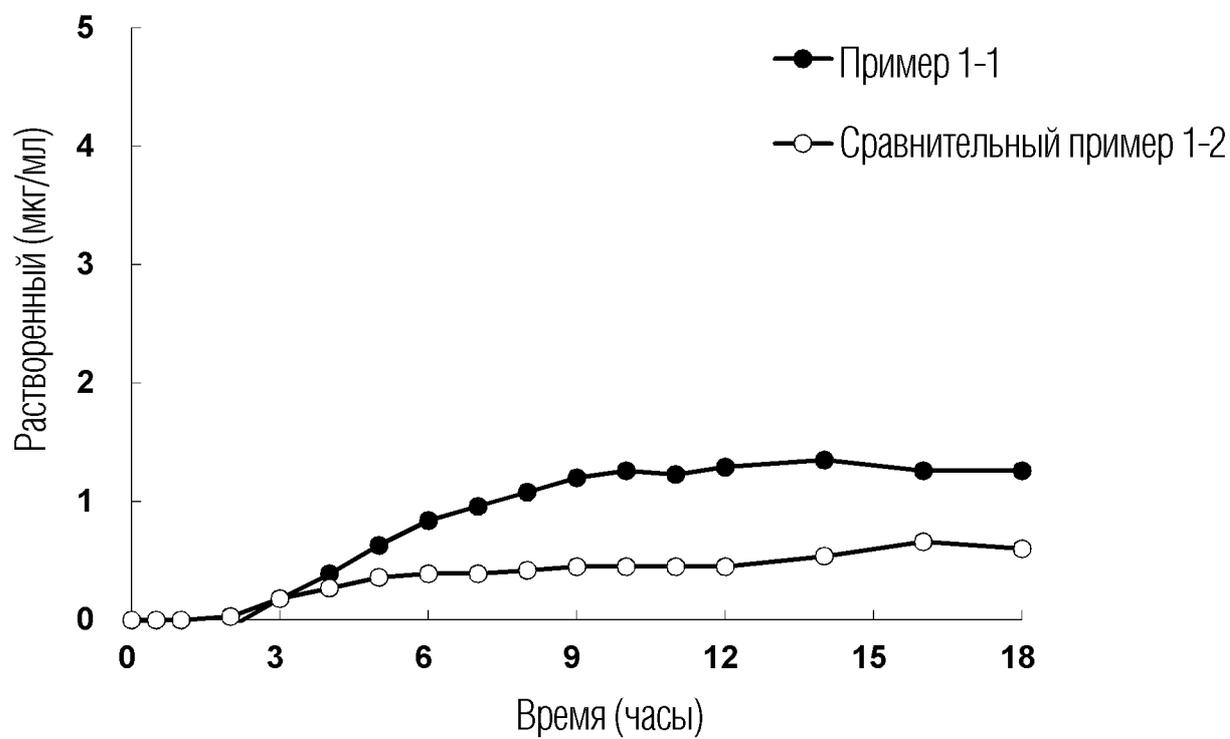
8. Композиция по любому из пп. 1-7, предназначенная для применения при введении соли фумаровой кислоты 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она один раз в неделю в дозе от 5 мг до 60 мг в пересчете на массу свободного основания.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, предназначенная для применения для профилактики или лечения заболевания центральной нервной системы (ЦНС).

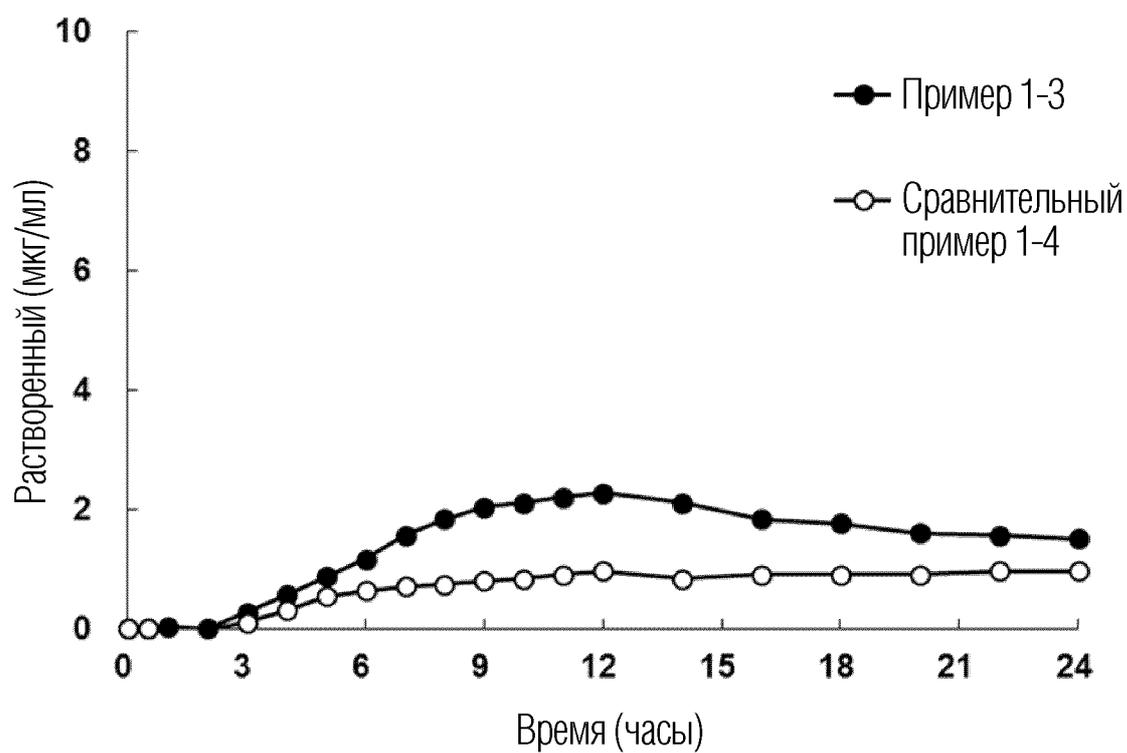
10. Композиция по п. 9, где композиция предназначена для профилактики или лечения заболевания ЦНС, выбранного из группы, состоящей из шизофрении; резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофрении; эмоционального расстройства; психотического расстройства; перепадов настроения; биполярного расстройства; депрессии, эндогенной депрессии; большой депрессии; меланхолической и резистентной к лечению депрессии; дистимического расстройства; циклотимического расстройства; тревожного расстройства; соматизированного расстройства; симулятивного расстройства; диссоциативного расстройства; полового расстройства; расстройства пищевого поведения; расстройства сна; расстройства адаптации; расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ; ангедонии; бреда; когнитивных нарушений; когнитивных нарушений, связанных с нейродегенеративным заболеванием; когнитивных нарушений, вызванных нейродегенеративным заболеванием; когнитивных нарушений при

шизофрении; когнитивных нарушений, вызванных резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией; рвоты; морской болезни; ожирения; мигрени; боли; умственной отсталости; расстройства аутистического спектра; синдрома Туретта; тикового расстройства; синдрома дефицита внимания и гиперактивности; расстройства поведения; синдрома Дауна; импульсивных симптомов, связанных с деменцией; и пограничного расстройства личности.

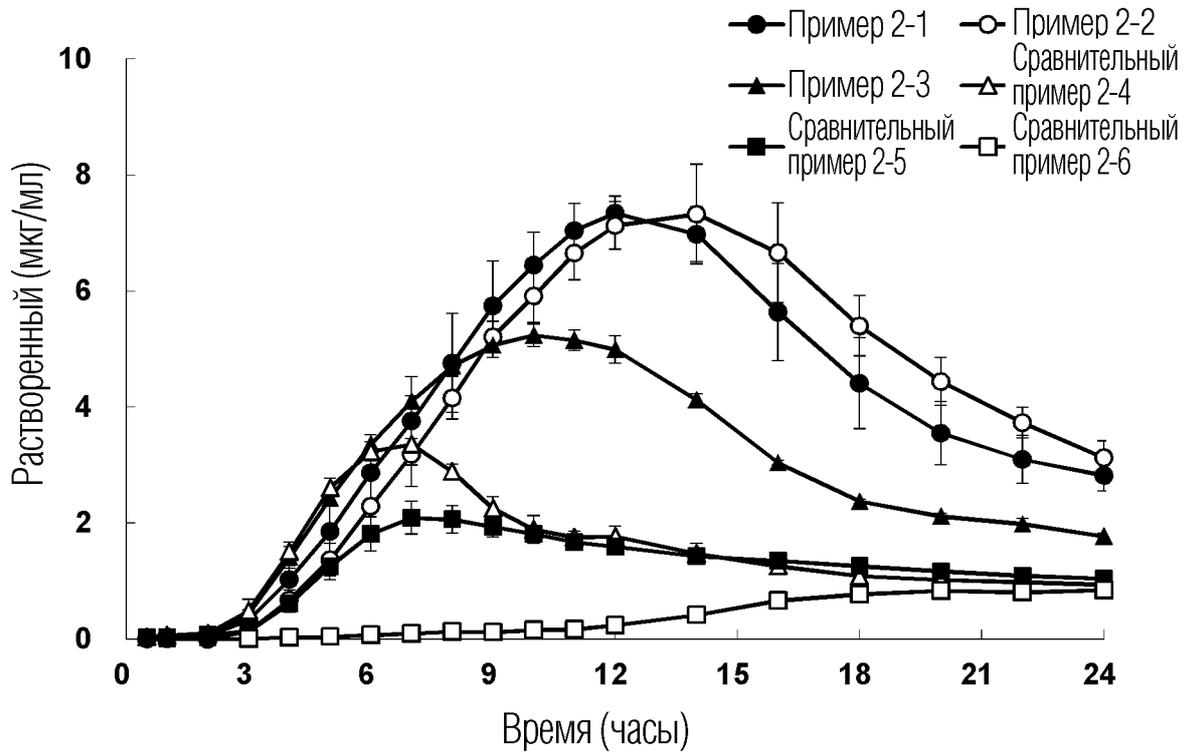
ФИГ. 1а



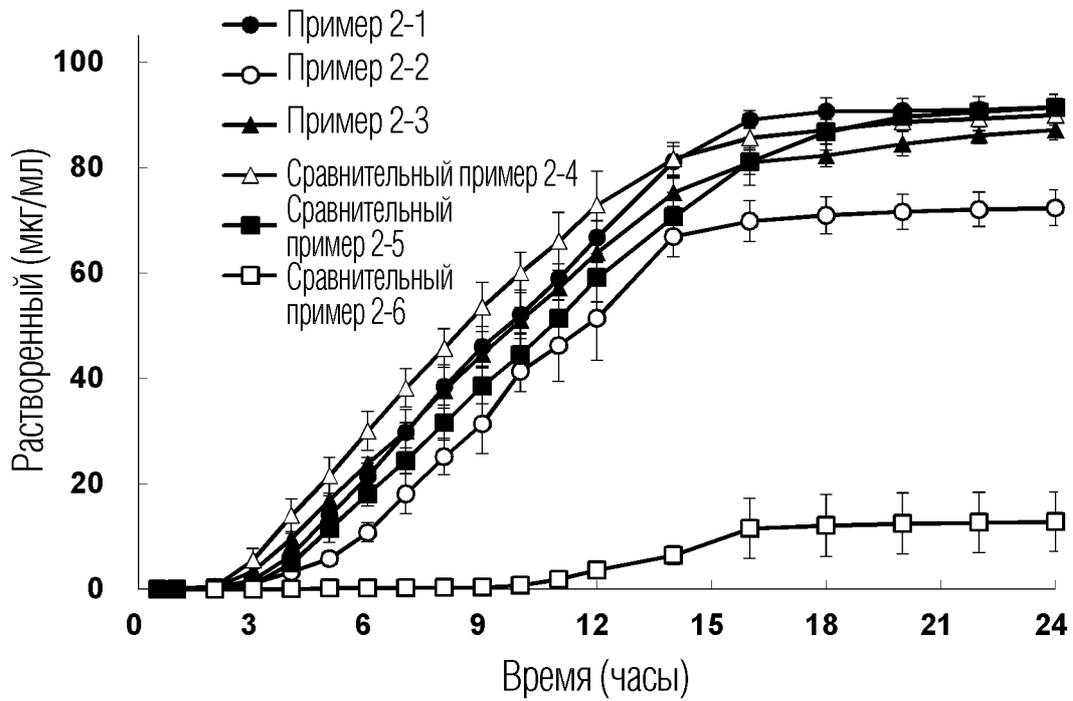
ФИГ. 1б



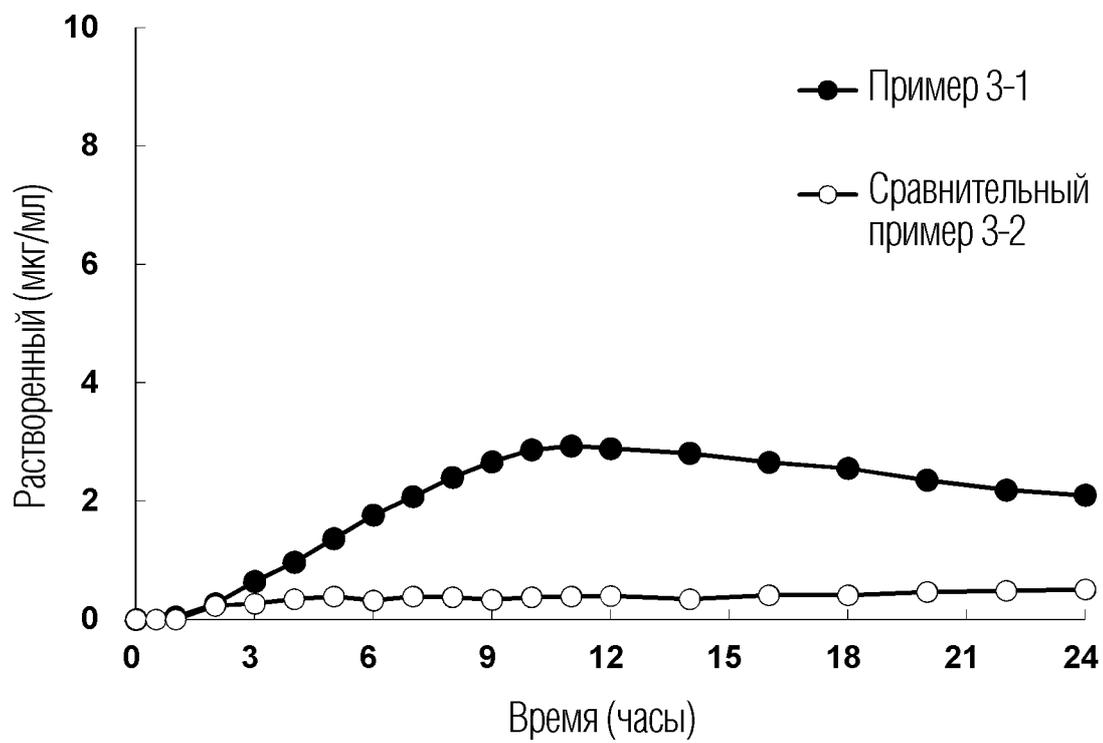
ФИГ. 2а

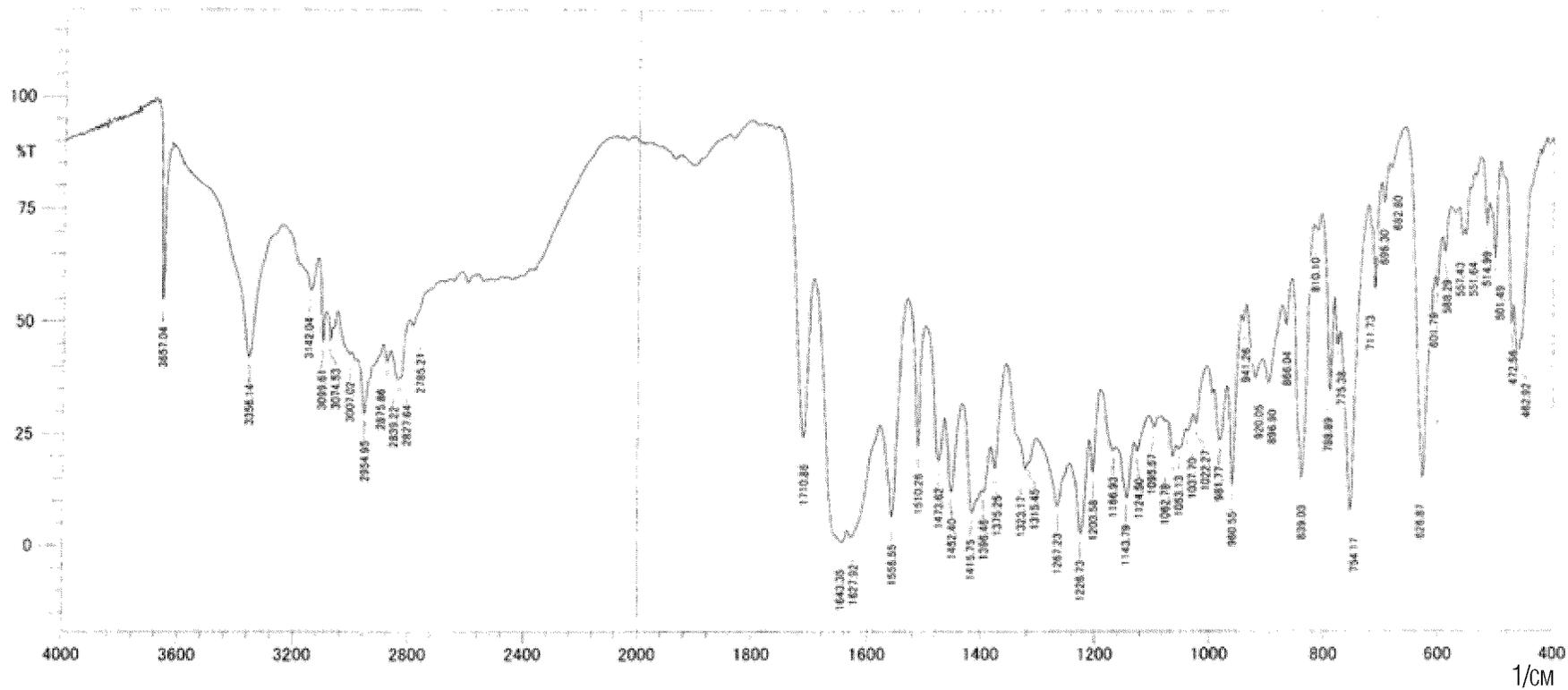


ФИГ. 2б

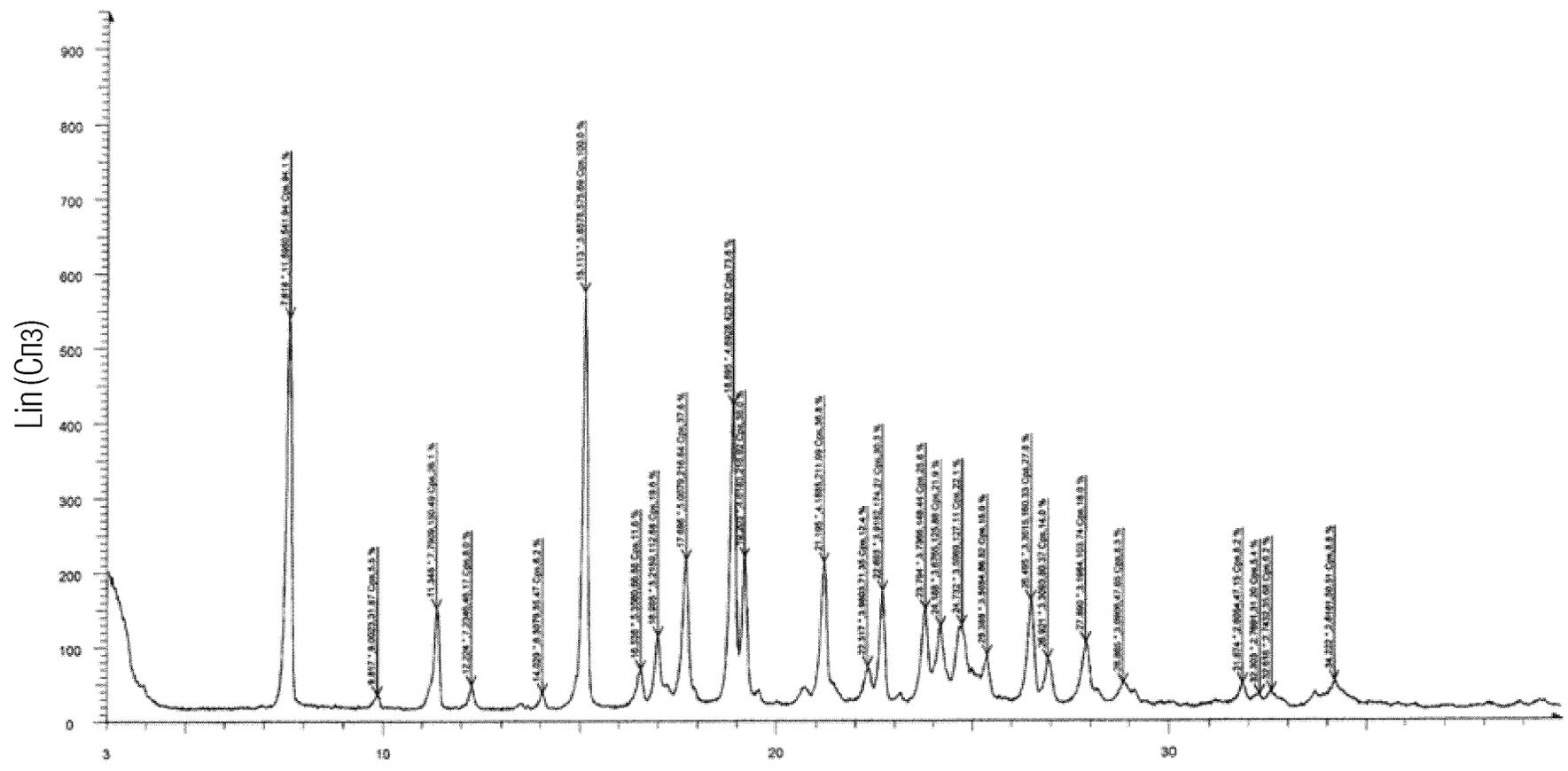


ФИГ. 3





ФИГ. 4а



2-Тэта-Шкала

ФИГ. 4b

ФИГ. 5

