

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042100**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.13

(21) Номер заявки
201892842

(22) Дата подачи заявки
2017.05.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

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

(31) **102016000056247**

(32) **2016.05.31**

(33) **IT**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/EP2017/063063**

(87) **WO 2017/207587 2017.12.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАМБОН С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Моретто Альберто, Де Лаззари
Алессандра, Теоли Дебора (IT)**

(74) Представитель:
Виноградов С.Г. (BY)

(56) CN-A-104546747
WO-A1-2011098456
WO-A1-2008119033
WO-A2-03041683
WO-A1-2011085188

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

042100

B1

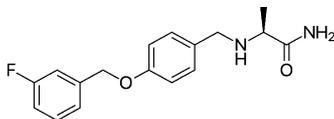
042100

B1

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

Предпосылки создания изобретения

Сафинамид



(2S)-2-[[4-(3-фторфенил)метокси]фенил]метиламино]пропанамид, описанный нижеприведенной формулой, является высокоселективным и обратимым ингибитором МАО-В (моноаминоксидазы В), вызывающим повышение экстрацеллюлярных уровней дофамина в стриатуме. Механизм действия сафинамида включает зависящее от состояния ингибирование потенциалзависимых натриевых каналов (Na^+) и модуляцию стимулированного высвобождения глутамата.

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

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

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

Указанные таблетки характеризуются профилем немедленного высвобождения лекарственного вещества.

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

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

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

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

В патенте EP 1613296 (Newron Pharmaceuticals S.p.A.) приведено описание новых композиций и методов лечения болезни Паркинсона, в частности методов лечения болезни Паркинсона путем введения сафинамида в комбинации с препаратом Леводопа.

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

Изобретение, раскрытое в международной заявке на патент WO 2011/098456 (MerckSerono SA), относится к лечению и профилактике дискинезии, предпочтительно к дискинезии, связанной с дофаминергической терапией. В заявке раскрывается композиция таблетки, включающая сердцевину, содержащую сафинамид, связующее вещество и иные вспомогательные вещества, и покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). Наличие частиц в сердцевине таблетки однозначно не раскрывается.

В изданном ЕМА документе о государственной регистрации, относящемся к препарату Xadago®, приведено описание таблетки, покрытой пленочной оболочкой, диаметром 7 мм, круглой формы, двояковогнутой, от оранжевого до медного цвета, с металлическим блеском, на одной стороне которой проштампована величина дозы, составляющая 50 мг (или 100 мг, другого цвета), количественный состав которой приведен в табл. 1.

Таблица 1

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

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

В китайской заявке на патент CN 104546747 (XiamenMeijisiPharmaceuticalCo., Ltd.) приведено описание фармацевтической композиции, включающей метансульфонат сафинамида, с заявленным удовлетворительным профилем растворения, полученным путем модулирования пропорций вспомогательных веществ и, главным образом, путем контролирования размера частиц активного ингредиента, который был микронизирован (D90: 5-50 мкм); в общем и целом, указанная композиция содержит мезилат сафинамида, а также гидрофильный разбавитель, водорастворимое полимерное связующее вещество, разрыхлитель, ароматизирующее вещество и лубрикант, при этом процентное содержание активного ингредиента в композиции составляет приблизительно 20-30 мас. %.

В частности, в примере 5 приведено описание таблетки для рассасывания, содержащей 50 мг метансульфонат сафинамида, качественный и количественный состав которой приведен в табл. 2.

Таблица 2

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

В соответствии с вышеприведенным описанием, в частности, при возникновении клинических ситуаций, таких как болезнь Паркинсона, для лечения которой показан препарат Xadago®, было бы целесообразно заменить таблетки, которые необходимо глотать, запивая их водой, другими лекарственными формами для перорального применения, облегчающими процесс глотания, такими как лекарственные формы, диспергируемые в полости рта, (таблетки, мини-таблетки, порошки и т.д.).

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

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

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

В частности, в вышеупомянутой заявке на патент CN 104546747 приведены примеры изготовления таблеток для рассасывания, которые легче принимать благодаря такому свойству таблетки, с использованием способа влажной грануляции с последующим прессованием, в которой, по всей вероятности, не изложены какие-либо попытки модификации органолептических характеристик активного ингредиента.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Альтернативные способы маскирования вкуса предусматривают использование физических барьеров между активным ингредиентом и слизистой оболочкой полости рта (высоковязкие коллоидальные системы), снижение его растворимости путем изменения, например, значения рН фармацевтического препарата или путем инкапсулирования (грануляция, нанесение оболочки, микроинкапсулирование и т.д.); более того, специалисту в данной области техники известны иные способы маскирования вкуса, основанные на химическом взаимодействии активного компонента с молекулами, способными исключительно сильно взаимодействовать с ним (ионообменные смолы), или на создании обратимых комплексов между молекулами активных компонентов и молекулами со свойствами циклического полиола (циклодекстрины).

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

Цель изобретения

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

Краткое изложение сущности изобретения

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

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

Подробное описание изобретения

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

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

- a) сердцевину, содержащую сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль и связующее вещество;
- b) полимерную композицию, образующую оболочку, покрывающую сердцевину.

Частицы в соответствии с настоящим изобретением состоят в основном из сердцевины, включающей активный ингредиент, на который приемлемым образом наносят полимерную композицию, способную маскировать органолептические характеристики последнего.

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

Сердцевина в соответствии с настоящим изобретением содержит сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль, связующее вещество и опционально одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ, и сердцевину изготавливают, в общих чертах, с использованием общепринятых способов агломерации для получения гранул, микросфер, ампул, шариков, таблеток и аналогичных лекарственных форм.

Указанная сердцевина в основном включает агломераты, размеры которых находятся в пределах 150-500 мкм, предпочтительно не являющиеся полидисперсными; предпочтительно, чтобы в соответствии с настоящим изобретением размеры частиц указанных агломератов находились в пределах 200-450 мкм.

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

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

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

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

Термин "связующее вещество" в соответствии с настоящим изобретением означает фармацевтическое вспомогательное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль (РЕГ), метилцеллюлоза (МС), повидон (РVP), полиэтиленоксид (РЕО), поливиниловый спирт (РVА), модифицированные крахмалы и другие, используемые самостоятельно или в комбинации.

Предпочтительные связующие вещества в соответствии с настоящим изобретением выбраны из повидона (РVP), полиэтиленгликоля (РЕГ), клейстеризованного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и микрокристаллической целлюлозы.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое может опционально присутствовать в сердцевине частиц в соответствии с настоящим изобретением, включает разбавители, например микрокристаллическую целлюлозу (МСС), лактозу, безводную или моногидрат лактозы, клейстеризованный крахмал, маннитол, изомальт, сорбитол и аналогичные углеводы, дикальция фосфат, безводный или дигидрат, мальтодекстрины и иные вещества; разрыхлители, например кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмал гликолят, частично клейстеризованный крахмал и иные вещества; и глidanты, например коллоидный диоксид кремния, тальк и иные вещества.

Указанные опциональные вспомогательные вещества частиц в соответствии с настоящим изобретением включены в сердцевину и в процентном выражении находятся предпочтительно в пределах 0-10 мас.%; еще более предпочтительно в пределах 0-5 мас.%

В предпочтительном аспекте сердцевина частиц в соответствии с настоящим изобретением содержит одно или более связующих веществ и один или более глidanтов.

Сердцевина частиц в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит связующее вещество, используемое самостоятельно или в смеси, и в процентном выражении находится в пределах 0,5-60 мас.%; более предпочтительно в пределах 2,0-50 мас.%; еще более предпочтительно в пределах 2,0-30 мас.%

В другом предпочтительном аспекте сердцевина частиц в соответствии с настоящим изобретением характеризуется объемной плотностью в пределах 0,15-0,70 г/мл, круглой формой с гладкой поверхностью; еще более предпочтительно с объемной плотностью в пределах 0,20-0,50 г/мл.

Полимерная композиция, образующая оболочку, покрывающую сердцевину в соответствии с настоящим изобретением, может включать водорастворимый полимер, водонерастворимый полимер или их смесь.

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

Указанные полимерные композиции могут быть использованы непосредственно в виде порошков, водных дисперсий или в форме растворов в приемлемых органических растворителях.

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

Указанные полимерные композиции покрытий могут также включать одно или более функциональных вспомогательных веществ для нанесения оболочки, выбранных из пластификаторов, глidanтов, антиагрегантов и регуляторов высвобождения (порообразователей).

Содержание полимерных композиций покрытия находится в основном в пределах 10-70 мас.% и предпочтительно в пределах 20-40 мас.%

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения качественный и количественный состав частиц в соответствии с настоящим изобретением приведен в табл. 3.

Таблица 3

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

В другом предпочтительном аспекте частицы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются объемной плотностью в пределах 0,30-0,70 г/мл; еще более предпочтительно объемной плотностью в пределах 0,40-0,60 г/мл.

Частицы в соответствии с настоящим изобретением изготавливают с использованием способа, включающего:

а) агломерирование активного фармацевтического ингредиента и связующего вещества для формирования сердцевин;

б) нанесение оболочки из полимерной композиции на указанную сердцевину.

Указанные частицы в соответствии с настоящим изобретением изготавливают с использованием известных способов агломерации и нанесения покрытий, применение которых в отношении специфического активного ингредиента - сафинамида, - ввиду его физико-химических особенностей, как оказалось, является крайне важным фактором, выходящим далеко за рамки текущей работы специалистов в данной области техники.

Указанные частицы предпочтительно изготавливают путем перемешивания активного компонента со связующим веществом и, опционально, с упомянутыми выше одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Указанную смесь агломерируют мокрым или сухим способом, используя такие технологии, как грануляция в псевдооживленном слое, грануляция с большим усилием сдвига, экструзия, роликовое прессование и т.д., для получения сердцевин, предпочтительно в форме микропеллет; сердцевину высушивают в случае использования мокрого способа изготовления или охлаждают в случае использования процесса изготовления из расплава и, опционально, измельчают и/или просеивают.

Авторы изобретения наносили оболочку на основе полимера на сердцевину настоящего изобретения с целью получения активного компонента, маскирующего вкус.

Полимерная композиция может быть нанесена на сердцевину в соответствии с настоящим изобретением известными способами нанесения оболочки, используемыми в фармацевтической промышленности, включая, помимо прочего, нанесение оболочки в псевдооживленном слое, нанесение оболочки дражированием и нанесение оболочки методом напыления.

Для нанесения образующих оболочку полимеров авторы настоящего изобретения предпочтительно использовали технологию псевдооживленного слоя, хорошо известную специалистам в данной области техники; ввиду большого объема выполненной экспериментальной работы авторы настоящего изобретения четко определили качественно-количественные составы композиций полимерного покрытия для нанесения на сердцевину сафинамида или его фармацевтически приемлемую соль с целью достижения надлежащего маскирования его органолептических характеристик.

Нанесение композиций полимерного покрытия на сердцевину, содержащую активный ингредиент, предусматривает использование способа, известного специалистам в данной области техники.

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

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения смешивание порошков, включенных в сердцевину, и их агломерация, а также нанесение оболочки из полимерной композиции проводятся на одном и том же оборудовании, предпочтительно в псевдооживленном слое.

В этом случае в первую очередь исходную смесь порошков псевдооживляют до проведения этапа агломерации, включающего распыление, по меньшей мере, жидкого связующего вещества; полученную таким образом сердцевину выгружают, просеивают для достижения требуемой гранулометрической фракции и повторно подают в псевдооживленный слой; на сердцевину наносят оболочку путем напыления на нее полимерной композиции с последующим этапом сушки.

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

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения этап агломерации и этап нанесения оболочки из полимерной композиции выполняют с использованием различных аппаратов.

В этом случае исходную смесь порошков агломерируют в смеси со вспомогательными веществами, включающими, по меньшей мере, связующее вещество, например, с помощью гранулятора с большим усилием сдвига, экструдера или роликового пресса; полученную таким образом сердцевину выгружают, точно определяют размер частиц, помещают в псевдооживленный слой, затем наносят оболочку путем напыления полимерной композиции и высушивают по завершению процесса.

Указанные частицы предпочтительно приемлемы для включения во все лекарственные формы для перорального применения, в которых предусматривается их последующее прессование.

Фактически, предпочтительно, чтобы частицы такого типа обладали конкретными физическими ха-

раактеристиками в целях предотвращения их деформирования и/или разламывания в процессе компактирования и утраты необходимой защиты, обеспечиваемой пленочной оболочкой; более того, для создания эффективной оболочки частиц, включающей маскирующую вкус полимерную систему, было бы также целесообразно использовать способы агломерации, позволяющие создавать сердцевину, обладающую исключительно гладкой поверхностью и сферической формой.

Авторы настоящего изобретения получили указанный оптимальный тип частиц путем применения способов агломерации сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, позволяющих придать высокую плотность сердцевине, дополнительно характеризующейся приемлемой формой, для нанесения на нее необходимой оболочки из маскирующей вкус полимерной композиции.

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

a) сердцевину, содержащую сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль и связующее вещество;

b) полимерную композицию, образующую оболочку, нанесенную на указанную сердцевину; при этом сердцевину изготавливают методом агломерации из расплава.

В соответствии с настоящим изобретением термин "агломерация из расплава" означает сухой способ, при котором смесь порошков, включающая сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере одно связующее вещество и, опционально, другие добавки, как указано выше, нагревают при перемешивании до достижения точки плавления связующего вещества или смеси связующего вещества и затем охлаждают до комнатной температуры при постоянном перемешивании для получения сердцевины частиц в соответствии с настоящим изобретением.

Указанный процесс агломерации из расплава можно проводить с использованием имеющегося на рынке оборудования, такого как, например, высокоскоростной роторный гранулятор (смеситель с высоким усилием сдвига), производимый компанией "Zanchetta", модель "Rotojunior 10", или аналогичного оборудования, такого как Glatt, Collette, Diosna, или экструдеры для плавления, такие как Pharma 11, производимые компанией "Thermo".

Связующие вещества, приемлемые для проведения агломерации из расплава в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой глицерин моностеарат, глицерин дистеарат, воск карнауба, стеариновую кислоту, гидрогенизированное касторовое масло, поливинилпирролидон (PVP), сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), поливиниловый спирт, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), полиметакрилаты, полоксамеры, привитый сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (имеющийся на рынке под фирменным названием Soluplus®), полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленоксид (PEO) и аналогичные вещества.

Связующие вещества, являющиеся исключительно приемлемыми, а также предпочтительными для процесса агломерации из расплава в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленоксиды (PEO), поливинилпирролидон (PVP), привитый сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (имеющийся на рынке под фирменным названием Soluplus®) и поливиниловый спирт (PVA), используемые самостоятельно или в смеси.

Еще более предпочтительным является полиэтиленгликоль, широко используемый в фармацевтической области; опционально возможно использование смеси PEG с различной средней молекулярной массой таким образом, чтобы точка плавления смеси предпочтительно находилась в диапазоне 40-80°C.

PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000 и PEG 8000, используемые самостоятельно или в смеси, являются исключительно предпочтительными.

В предпочтительном аспекте сердцевину частиц в соответствии с настоящим изобретением изготавливают со связующим веществом, используемым самостоятельно или в смеси, в процентном отношении в пределах 10-60 мас.%; еще более предпочтительно в пределах 20-40 мас.%.

В соответствии с еще более предпочтительным аспектом сердцевина частиц в соответствии с настоящим изобретением имеет состав, приведенный в табл. 4.

Компонент	%
Сафинамидное основание	50-80
Связующее вещество	20-40
Добавки	0-10
Всего	100

Пример практического осуществления настоящего изобретения предусматривает, что в приемлемое оборудование, предпочтительно в роторный гранулятор с большим усилием сдвига загружают смесь порошков, включающую сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль, связующее вещество, предпочтительно PEG, и, опционально, другие добавки, предпочтительно только глидант; порошки смешивают в указанном оборудовании в течение нескольких минут при комнатной температуре; далее смесь

нагревают при перемешивании до точки плавления связующего вещества, предпочтительно приблизительно до 40-80°C; далее смесь охлаждают до комнатной температуры при постоянном перемешивании, выгружают, таким образом, полученную сердцевину и далее осуществляют просеивание частиц таким образом, чтобы обеспечивался гранулометрический состав частиц размером в пределах 200-450 мкм.

С технологической точки зрения вышеупомянутый процесс агломерации из расплава обеспечивает формирование сердцевин с высокой плотностью и правильной формой, что является исключительно приемлемым при проведении последующих этапов нанесения оболочки и опционального компактирования.

Кроме того, вышеупомянутый процесс агломерации из расплава оказался необычайно эффективным для сохранения кристаллической структуры и устойчивости активного ингредиента метансульфонат сафинамида по сравнению с компонентами композиции полимерного покрытия.

Немаловажным является то, что было продемонстрировано, что вышеупомянутые характеристики частиц в соответствии с настоящим изобретением, т.е. компактная сердцевина и эффективно маскирующая вкус оболочка, имеющая приемлемый состав, идеально соответствовали требуемым характеристикам растворения.

В соответствии с вышеприведенным описанием частицы в соответствии с настоящим изобретением могут быть в дальнейшем использованы в таких фармацевтических лекарственных формах для облегчения их проглатывания, как, например, таблетки для рассасывания или вододиспергируемые саше.

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

В альтернативном варианте частицы в соответствии с настоящим изобретением могут быть включены в более сложные лекарственные формы для облегчения процесса глотания при их быстром распаде, например таблетки, быстро распадающиеся в полости рта (ODT), жевательные таблетки, таблетки для рассасывания, микропланкетки, вододиспергируемые шипучие таблетки и диспергируемые в ротовой полости пленки.

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

Предпочтительные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением представляют собой таблетки, растворяющиеся во рту.

Таким образом, в примере практического осуществления настоящего изобретения сафинамид или его фармацевтически приемлемая соль агломерируют по меньшей мере с одним раствором связующего вещества с использованием мокрого процесса и/или предпочтительно с использованием сухого процесса из расплава; далее полученную в результате этого процесса сердцевину покрывают приемлемой полимерной композицией и частицы в соответствии с настоящим изобретением затем смешивают с приемлемыми вспомогательными веществами и преобразуют в быстро распадающиеся таблетки, обладающие маскирующими вкусом свойствами даже после длительного периода хранения.

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

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

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

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения разбавители выбраны из маннитола, изомальта, сорбитола, ксилитола и мальтодекстрины; связующие вещества выбраны из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля; разрыхлители выбраны из кросповидона, натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы; лубриканты выбраны из стеарата магния, стеарилфумарата натрия и полиэтиленгликоля.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения быстрораспадающиеся таблетки в соответствии с настоящим изобретением имеют качественный и количественный состав, приведенный в табл. 5.

Таблица 5

Компонент	%
Частицы	30-70
Разбавитель	20-70
Связующее вещество	5-20
Разрыхлитель	2-30
Лубрикант	1-5
Всего	100

В соответствии с вышеприведенным описанием, в частности, при клинически наблюдаемых симптомах, таких как болезнь Паркинсона, для лечения которой показан препарат Xadago®, было бы предпочтительно заменить таблетки, которые необходимо глотать, запивая водой, другими лекарственными формами для перорального применения, при приеме которых облегчается процесс глотания.

Насколько известно авторам настоящего изобретения, судя по всему, проблема, связанная с органолептическими характеристиками активного ингредиента сафинамида или его фармацевтически приемлемой соли, никогда не была определена в рамках известного уровня техники, несмотря на то, что в заявке на патент CN 104546747, на которую делалась ссылка выше, приводится описание изготовления таблеток для рассасывания.

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

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

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

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

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

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

В этом контексте таблетки в соответствии с настоящим изобретением имеют физические характеристики, удовлетворяющие требованиям Официальной фармакопеи.

Например, твердость таблеток находится в пределах 2,0-5,0 kP, прочность на истирание составляет ниже 1% и время распадаемости составляет менее 1 мин.

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

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

Наконец, была проведена оценка маскирующих вкус свойств частиц в соответствии с настоящим изобретением и быстрораспадающихся таблеток, включающих указанные частицы, путем определения высвобождения активного ингредиента в процентном отношении в ходе эксперимента по измерению растворимости лекарственной формы в искусственном желудочном соке при значении рН, составляю-

шем приблизительно 6,8; высвобождение не более 10% дозы через 1 мин считается удовлетворительным.

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

Пример 1. Изготовление сердцевины: влажная агломерация.

а) Псевдооживленный слой (верхний вставной распылительный блок).

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cyclops (Zanchetta) в течение 20 мин. Отдельно приготавливали раствор связующего вещества, состоящий из деминерализованной воды и растворенного или диспергированного связующего вещества. Затем в псевдооживленный слой лабораторного устройства GhibliLab (IMA) вводили смесь порошка и псевдооживляли при скорости воздушного потока 60-80 м³/ч при температуре 60-70°C. Далее раствор связующего вещества распыляли на слой псевдооживленного порошка при расходе 20-30 г/мин, постоянно поддерживая температуру продукта на уровне 28-30°C. По завершении этапа гранулирования гранулы далее высушивали, поддерживая температуру псевдооживленного слоя порошка на уровне приблизительно 40°C. По завершении этапа сушки продукт выгружали и просеивали через сита для получения фракции частиц размером в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 1

Метансульфонат сафинамида	93,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PVP K30	5,0%	

Сердцевина 2

Метансульфонат сафинамида	91,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Клейстеризованный крахмал RX 1500	7,0%	

Сердцевина 3

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 6000	5,0%	

б) Роторный гранулятор.

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cyclops (Zanchetta) в течение 20 мин; одновременно приготавливали гранулирующий раствор путем растворения или диспергирования связующего вещества в деминерализованной воде. Смешанный порошок далее помещали в роторный гранулятор RotoJunior 10 (Zanchetta) при скорости вращения лопасти, составляющей приблизительно 300 об/мин. Затем включали распылитель раствора связующего вещества при расходе 40 мл/мин. В конце этапа распыления скорость вращения лопасти снижали приблизительно до 20 об/мин и приступали к проведению процесса сушки путем вакуумирования и повышения температуры продукта приблизительно до 27°C. По завершении процесса сушки продукт выгружали и просеивали, получая гранулометрическую фракцию с размером частиц в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 4

Метансульфонат сафинамида	94,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PVP K90	4,0%	

Сердцевина 5

Метансульфонат сафинамида	93,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5,0%	

Сердцевина 6

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 6000	5,0%	

с) Экструзия.

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cusclups (Zanchetta) в течение 20 мин; одновременно приготавливали гранулирующий раствор путем растворения или диспергирования связующего вещества в деминерализованной воде. Полученный порошок переносили в роторный гранулятор RotoJunior 10 (Zanchetta) и перемешивали при скорости вращения лопасти, составляющей приблизительно 120 об/мин. Затем включали распылитель раствора связующего вещества при расходе 180 г/мин. По завершении процесса распыления влажную массу загружали в экструдер (Extruder 20 (Caleva)) и экструдировали при расходе 500 г/ч. Далее экструдированную массу загружали в сферонизатор, Spheronizer MBS 250 (Caleva) и обрабатывали со скоростью приблизительно 1500 об/мин до тех пор, пока не получали гранулометрическую фракцию с требуемым размером частиц. По завершении процесса обработки полученную массу высушивали в печи при температуре приблизительно 40°C и затем просеивали, получая гранулометрическую фракцию с размером частиц в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 7

Метансульфонат сафинамида	91,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Микрокристаллическая целлюлоза	7,0%	

Сердцевина 8

Метансульфонат сафинамида	93,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PVP K30	5,0%	

Сердцевина 9

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Клейстеризованного крахмала	8,0%	

Пример 2. Изготовление сердцевин: сухая агломерация.

а) Псевдооживленный слой (ротор).

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cusclups (Zanchetta) в течение 20 мин; затем их помещали в псевдооживленный слой в устройстве GPCG 1.1 (Glatt), оборудованном вставным роторным блоком. Добавляли в массу агломерирующее вещество и включали вставной роторный блок при скорости 350 об/мин со скоростью потока воздуха приблизительно 50 м³/ч. По достижении температуры продукта приблизительно 55°C приступали к проведению этапа агломерации порошка. После завершения процесса агломерации массу порошка охлаждали приблизительно до 27°C с использованием процессов вращения при скорости 125 об/мин и псевдооживления при скорости потока воздуха 30 м³/ч. По завершении процесса агломерации продукт выгружали и просеивали, получая гранулометрическую фракцию с размером частиц в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 10

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 6000	8,0%	

Сердцевина 11

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Poloxamer 237	6,0%	

Сердцевина 12

Метансульфонат сафинамида	90,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 4000/PEG 8000	8,0%	

б) Гранулятор.

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cusclups (Zanchetta) в течение 20 мин; перемешанный порошок помещали в роторный гра-

нулятор Rotocube 60 (IMA), в который добавляли порошкообразное гранулирующее вещество. Полученную массу перемешивали при скорости вращения лопасти 100 об/мин в течение 20 мин и затем температуру продукта повышали приблизительно до 55°C. По достижении указанной температуры приступали к проведению этапа грануляции и скорость вращения лопасти повышали до 200 об/мин и поддерживали на этом уровне в течение 30 мин. По завершении этапа грануляции приступали к проведению этапа охлаждения, предусматривающего снижение скорости вращения лопасти до 80 об/мин и температуры продукта до 25°C. По завершении этапа охлаждения полученный порошок просеивали и получали гранулометрическую фракцию с размером частиц в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 13

Метансульфонат сафинамида	73,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 6000	25,0%	

Сердцевина 14

Метансульфонат сафинамида	68,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Poloxamer	30,0%	

Сердцевина 15

Метансульфонат сафинамида	70,5%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 6000	27,5%	

с) Экструдер.

Метансульфонат сафинамида, связующие вещества и пластификаторы помещали в экструдер Pharma 11 (ThermoFisher) и проводили экструзию со скоростью приблизительно 800 г/ч при температуре в диапазоне 50-200°C, предпочтительно 100-200°C (в зависимости от свойств связующего вещества). Экструдированную массу охлаждали до 30°C и затем помещали в псевдооживленный слой устройства GPCG 1.1, снабженного вставным роторным блоком с фрезерованной плоской поверхностью, и сферонизировали при 1300 об/мин. Полученную массу порошка далее просеивали и получали гранулометрическую фракцию с размером частиц от 200 до 450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 16

Метансульфонат сафинамида	75,0%	
PVA		20,0%
PEG 4000	5,0%	

Сердцевина 17

Метансульфонат сафинамида	68,0%	
PEG 400	5,0%	
PEG 6000	27,0%	

Сердцевина 17a

Метансульфонат сафинамида	50,0%	
PEG 6000	50,0%	

Сердцевина 17b

Метансульфонат сафинамида	70,0%	
Soloplus	30,0%	

Сердцевина 18

Метансульфонат сафинамида	71,0%	
HPMC	25,0%	
PEG 4000	4,0%	

d) Роликовый пресс.

Метансульфонат сафинамида и двуокись кремния смешивали в лабораторном смесителе с вращающейся чашей Cyclops (Zanchetta) в течение 20 мин; затем порошок загружали в роликовый пресс 120 W Pharma (Alexanderwerk) и прессовали между роликами со скоростью 3 об/мин и при давлении 200 бар. Полученную путем прессования пластину измельчали внутри компактора и просеивали через сито с размером ячеек 500 мкм. Полученные гранулы выгружали из компактора и просеивали с целью получения гранулометрической фракции с размером частиц в пределах 200-450 мкм.

Сердцевину, имеющую нижеприведенную композицию, изготавливали с использованием вышеприведенного процесса:

Сердцевина 19

Метансульфонат сафинамида	83,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Микрокристаллическая целлюлоза	15,0%	

Сердцевина 20

Метансульфонат сафинамида	86%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
Гидроксипропилцеллюлоза	12,0%	

Сердцевина 21

Метансульфонат сафинамида	88,0%	
Гидратированный осажденный диоксид кремния		2,0%
PEG 8000	10,0%	

Пример 3. Нанесение оболочки на сердцевину.

а) Композиция полимерной оболочки: рН-зависимая.

Агломераты метансульфонат сафинамида, изготовленные в соответствии с идеей примеров 1 и 2, подавали в систему псевдооживленного слоя (GhibliLab; IMA) и наносили покрытие с использованием суспензии Eudragit EPO и функциональных вспомогательных веществ. При проведении этапа нанесения оболочки температуру агломератов поддерживали на уровне приблизительно 30-35°C при расходе распыляемого вещества 4-5 мл/мин и при давлении распыления 2,0 бар. По завершении этапа нанесения покрытия агломераты высушивали в течение приблизительно 1 ч в псевдооживленном слое при 40°C.

Таблица 6а

Композиция сердцевины, покрытой Eudragit EPO

Компонент	массовый %
Сердцевина	40-70
Полимерная композиция	30-60
Всего	100

б) Композиция полимерной оболочки: целлюлозы.

Агломераты метансульфонат сафинамида, изготовленные в соответствии с идеей примеров 1 и 2, подавали в систему псевдооживленного слоя (Ghibli Lab; IMA) и наносили покрытие с использованием суспензии этилцеллюлозы/порообразователя (Surelease Clear/Methocel E5). На этапе нанесения оболочки температуру агломератов поддерживали на уровне приблизительно 44-48°C при расходе распыляемого вещества 5-7 мл/мин и при давлении распыления 2,0 бара. По завершении этапа нанесения покрытия агломераты высушивали в течение приблизительно 1 ч в псевдооживленном слое при 40°C.

Таблица 6б

Композиция сердцевины, покрытой оболочкой из этилцеллюлозы

Компонент	Массовый %
Сердцевина	60-80
Полимерная композиция	20-40
Всего	100

Пример 4.

В соответствии с процессом, описание которого приведено в примере 3, были изготовлены частицы настоящего изобретения, имеющие нижеприведенную композицию:

Частицы 1

Сердцевина 1	46,2%
Eudragit EPO	30,6%
Лаурилсульфат натрия	3,1%
Стеариновая кислота	4,8%
Тальк	15,3%

Частицы 2

Сердцевина 7	65,0%
Eudragit EPO	20,0%
Лаурилсульфат натрия	2,0%
Стеариновая кислота	4,0%
Тальк	9,0%

Частицы 3

Сердцевина 10	70,5%
SureleaseClear	26,3%
Methocel E5	3,2%

Частицы 4

Сердцевина 13	68,8%
Eudragit EPO	17,8%
Лаурилсульфат натрия	1,8%
Стеариновая кислота	2,7%
Тальк	8,9%

Частицы 5

Сердцевина 15	71,8%
SureleaseClear	24,2%
Methocel E5	4,0%

Пример 5. Изготовление растворяющихся во рту таблеток (ОРТ), включающих множество частиц в соответствии с настоящим изобретением.

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

Таблица 7

Композиция растворяющихся во рту таблеток, включающих метансульфонат сафинамида

Компонент	Количество (мг)	Массовый %
Частицы	150-350	30-70
Разбавитель	100-350	20-70
Связующее вещество	25-100	5-20
Разрыхлитель	10-150	2-30
Лубрикант	5-25	1-5
Всего	400-500	100

Пример 6.

В соответствии с процессом, описание которого приведено в примере 5, были изготовлены быстро-растворяющиеся таблетки, имеющие нижеприведенную композицию:

Таблетки 1

Частицы 1	51,0%
Маннитол	28,0%
Микрокристаллическая целлюлоза	8,5%
Кросповидон	10,0%
Стеарат магния	2,5%

Таблетки 2

Частицы 4	54,0%
Маннитол	26,2%
Микрокристаллическая целлюлоза	6,2%
Кросповидон	11,1%
Стеарат магния	2,5%

Таблетки 3

Частицы 5	52,1%
Маннитол	27,6%
Микрокристаллическая целлюлоза	7,8%
Кросповидон	10,0%
Стеарат магния	2,5%

Пример 7. Изготовление порошков, диспергируемых в полости рта, включающих множество частиц в соответствии с настоящим изобретением.

Частицы, изготовленные в соответствии с процессом, описание которого приведено в примерах 3 и 4, использовали для заполнения саше, получая растворимые в ротовой полости лекарственные формы для перорального применения метансульфонат сафинамида. Порошки загружали в лабораторный смеситель с вращающейся чашей CyclopsLab (IMA), перемешивали с приемлемыми вспомогательными веществами, содержащим частицы экстрадисперсного размера, в течение 15 мин и затем распределяли по саше, при этом вес нетто порошка в саше составлял 1,0 г.

Таблица 8
Композиция порошков, диспергируемых в полости рта, включающих частицы сафинамида

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

Пример 8.

В соответствии с процессом, описание которого приведено в примере 7, были приготовлены саше, имеющие нижеприведенные композиции:

<u>Порошок, растворимый в полости рта 1</u>	
Частицы 1	30,0%
Маннитол	42,0%
Карбонат кальция	28,0%
<u>Порошок, растворимый в полости рта 2</u>	
Частицы 4	28,3%
Маннитол	43,0%
Карбонат кальция	28,7%
<u>Порошок, растворимый в полости рта 3</u>	
Частицы 5	25,0%
Маннитол	45,0%
Карбонат кальция	30,0%

Пример 9. Органолептическая оценка активного ингредиента сафинамида.

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

Органолептическую оценку проводили с привлечением двух пациентов, которых попросили положить в рот указанное количество вещества, не проглатывая при этом массу.

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

По завершении теста участников попросили прополоскать рот большим количеством питьевой воды; спустя 5 мин они все еще ощущали жжение на языке и на небе.

Тест органолептической оценки подтверждает неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента.

Пример 10. Органолептическая оценка диспергируемых в полости рта таблеток, включающих частицы сафинамида.

С целью проверки маскирующего вкуса эффекта активного фармацевтического ингредиента (метансульфонат сафинамида) был проведен тест *in vivo* с использованием диспергируемых в полости рта таблеток, изготовленных в соответствии с идеей, описанной в примере 6.

Органолептическая оценка была проведена с привлечением 5 пациентов, которых попросили положить таблетку в рот и держать ее там до тех пор, пока у них не появится восприятие вкуса, но не дольше 1 мин, и сообщить об ощущении в соответствии с нижеприведенным перечнем утверждений в шкале оценок:

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

После удерживания таблетки в полости рта в течение 1 мин участников теста попросили прополоскать рот большим количеством питьевой воды, не проглатывая при этом образовавшуюся из таблетки массу.

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

Результаты теста по проведению оценки таблеток для рассасывания, включающих частицы метансульфонат сафинамида в соответствии с настоящим изобретением, приведены в табл. 9.

Таблица 9

Органолептическая оценка таблеток для рассасывания, включающих сафинамид

Пациент	Присужденный балл
A	1
B	1
C	1
D	1
E	1

Тест по органолептической оценке подтверждает, что неудовлетворительные органолептические

характеристики активного ингредиента были эффективно замаскированы, в результате чего обеспечивался прием активного фармацевтического ингредиента в форме таблетки для рассасывания.

Пример 11. Органолептическая оценка порошков, диспергируемых в полости рта, включающих частицы метансульфонат сафинамида.

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

Органолептическая оценка была проведена с привлечение 5 пациентов, которых попросили положить в рот 1 г диспергируемого в полости рта порошка, удерживать его во рту в течение 20 с (время, необходимое для формирования полутвердой массы, которую можно проглотить) и сообщить о воспринимаемом ощущении в соответствии с нижеприведенным перечнем утверждений в шкале оценок:

1 = отсутствие неприятного вкуса и ощущения раздражения;

2 = нотка горечи и еле ощутимое раздражение;

3 = горечь и явно ощутимое раздражение;

4 = горечь и исключительно повышенное раздражение;

5 = максимальная горечь и невыносимое раздражение.

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

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

Результаты теста по оценке порошков, диспергируемых в полости рта, включающих частицы метансульфонат сафинамида в соответствии с настоящим изобретением, приведены в табл. 10.

Таблица 10

Органолептическая оценка содержащих сафинамид порошков, диспергируемых в полости рта

Пациент	Присужденный балл
A	1
B	1
C	1
D	1
E	1

Тест по органолептической оценке подтверждает, что неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента были эффективно замаскированы, в результате чего обеспечивался прием активного фармацевтического ингредиента в форме порошков, диспергируемых в полости рта.

Пример 12. Сравнительный тест: органолептическая оценка таблеток, диспергируемых в полости рта, из примеров 5, 6 в китайской заявке на патент CN 104546747.

Сравнительный тест проводили *in vivo* с использованием таблеток, диспергируемых в полости рта, изготовленных в соответствии с идеей предшествующего уровня техники примеров 5 и 6 в китайской заявке на патент CN 104546747.

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

Результаты сравнительного теста приведены в табл. 11 и 12.

Таблица 11

Органолептическая оценка содержащих сафинамид таблеток, диспергируемых в полости рта, из примера 5 китайской заявки на патент CN'747

Пациент	Присужденный балл
A	5
B	4
C	5
D	4
E	4

Таблица 12
Органолептическая оценка содержащих сафинамид
таблеток, диспергируемых в полости рта, из примера 6
китайской заявки на патент CN⁷47

Пациент	Присужденный балл
A	4
B	4
C	5
D	4
E	4

Сравнительный тест подтверждает неудовлетворительные органолептические характеристики активного ингредиента (метансульфонат сафинамида) и также тот факт, что указанные неприятные органолептические нотки не были 100% замаскированы диспергируемыми в полости рта композициями предшествующего уровня техники.

Пример 13. Сравнительный тест: оценки *in vitro* маскирования вкуса таблеток, диспергируемых в полости рта, из примера 5 китайской заявки на патент CN 104546747.

Оценку свойств маскирования вкуса таблеток, диспергируемых в полости рта, изготовленных в соответствии с идеей предшествующего уровня техники из примера 5 в китайской заявке на патент CN 104546747, проводили путем определения процента высвобождения активного ингредиента в ходе испытания на растворение указанной лекарственной формы в смоделированной слюне при значении pH, составляющем приблизительно 6,8; высвобождение не более 10% дозы через 1 мин рассматривается как удовлетворительное.

Результаты оценки растворимости приведены в табл. 13, в которой дается их сравнение с соответствующим процентным высвобождением сафинамида, содержащегося в таблетках для рассасывания, изготовленных в соответствии с идеей, описанной в примере 6 настоящего изобретения.

Таблица 13
Растворение содержащих мезилат сафинамида
таблеток для рассасывания

Образец	% (10 секунд)	% (1 минута)
Пример 5 (CN ⁷ 47)	27	66
Пример 6 (таблетка 3)	<1	3

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма сафинамида для перорального применения, содержащая множество частиц, каждая из которых включает:

а) сердцевину, состоящую из агломерата, содержащую сафинамид или его фармацевтически приемлемую соль и связующее вещество;

б) полимерную композицию, образующую оболочку, нанесенную на сердцевину, при этом связующее вещество выбрано из повидона (PVP), полиэтиленгликоля (PEG), клейстеризованного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и микрокристаллической целлюлозы или их смеси, полимер выбран из основного бутил полиметакрилата, этилцеллюлозы, используемой самостоятельно или в смеси с гидроксипропилметилцеллюлозой, и этилцеллюлозы в смеси с основным бутил полиметакрилатом, причем указанная лекарственная форма высвобождает по меньшей мере 80% сафинамида через 30 мин в 0,1N. соляной кислоты и менее чем 10% сафинамида через 1 мин при значении pH 6,8.

2. Лекарственная форма по п.1, в которой размер частиц агломерата сердцевины находится в пределах 200-450 мкм.

3. Лекарственная форма по п.1, в которой сердцевина частиц содержит определенное количество сафинамида или основания соли сафинамида в пределах 20-60% по весу или эквивалентную дозу его соли.

4. Лекарственная форма по одному из пп.1-3, в которой сердцевина частиц содержит метансульфонат сафинамида.
5. Лекарственная форма по одному из пп.1-4, в которой сердцевина частиц содержит определенное количество связующего вещества, используемого самостоятельно или в смеси, в пределах 2-30% по весу.
6. Лекарственная форма по одному из пп.1-5, в которой сердцевина дополнительно содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из разбавителей, разрыхлителей и глидантов.
7. Лекарственная форма по п.1, в которой сердцевина характеризуется объемной плотностью в пределах 0,20-0,50 г/мл.
8. Лекарственная форма по п.1, в которой сердцевину изготавливают методом агломерации из расплава.
9. Лекарственная форма по п.1, в которой полимерная композиция содержит полимер, характеризующийся рН-зависимой растворимостью в воде, водорастворимый или нерастворимый целлюлозный полимер и их смеси.
10. Лекарственная форма по п.1, в которой полимерная композиция присутствует в количестве в пределах 20-40% по весу.
11. Лекарственная форма по п.1, в которой полимерная композиция содержит функциональные вспомогательные вещества, выбранные из пластификаторов, глидантов, антиагрегантов и порообразователей.
12. Лекарственная форма по п.1, характеризующаяся объемной плотностью в пределах 0,40-0,60 г/мл.
13. Способ изготовления лекарственной формы сафинамида по п.1, содержащей множество частиц, включающий:
 - а) агломерирование активного фармацевтического ингредиента и связующего вещества для формирования сердцевины;
 - б) нанесение оболочки на сердцевину с использованием полимерной композиции.
14. Способ по п.13, в котором сердцевину изготавливают путем агломерации из расплава.
15. Способ по п.13 или 14, в котором связующим веществом является полиэтиленгликоль (PEG).
16. Таблетка, растворяющаяся во рту, включающая лекарственную форму сафинамида для перорального применения по п.1.
17. Таблетка по п.16, содержащая определенное количество основания соли сафинамида или его соли, составляющее 50 или 100 мг, либо эквивалентную дозу его соли.

