

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на настоящее изобретение испрашивается приоритет согласно § 119 раздела 35 Кодекса законов США на основании предварительной заявки на патент США серийный № 60/581244, поданной 17 июня 2004 г., и предварительной заявки на патент США серийный № 60/636899, поданной 16 декабря 2004 г., в полном объеме, которые приведены в описании в качестве ссылки.

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим твердым пероральным лекарственным формам композиций соединений 1-аминоциклогексана, с профилем немедленного высвобождения, которые обладают предпочтительными профилями стабильности и, кроме того, быстро распадаются в водных растворах. Изобретение, в частности, относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам соединений 1-аминоциклогексана, в которых терапевтически эффективное количество активного ингредиента становится доступным в среде применения вскоре после введения. Из этих композиций можно получить диспергируемые таблетки для введения в виде водного перорального раствора. В одном варианте осуществления активный ингредиент предпочтительно представляет собой 1-аминоциклогексан, мемантин. В другом предпочтительном варианте осуществления 1-аминоциклогексан представляет собой нерамексан.

### Уровень техники

1-Аминоциклогексаны, такие как мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) и нерамексан (1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан), являются неконкурентными антагонистами рецептора NMDA с умеренной аффинностью, сильной зависимостью от разности потенциалов и быстрой кинетикой блокировки/разблокировки. Таким образом, в данной области постоянно требуются твердые пероральные лекарственные формы соединений 1-аминоциклогексана и более предпочтительно - мемантина HCl (гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана) и нерамексана мезилата (мезилата 1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана).

Твердые пероральные лекарственные композиции или препаративные формы имеют различные профили высвобождения, например профиль немедленного высвобождения, который упоминается в руководстве FDA («Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms», issued 8/1997, Section IV-A), или пролонгированный профиль высвобождения, который упоминается в руководстве FDA («Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations», Food and Drug Administration, CDER, September 1997, p. 17). В руководстве по проверке растворения для профилей немедленного высвобождения материалы, растворяющиеся по меньшей мере на 80% за первые 30-60 мин в растворе, квалифицируются как материалы с профилем немедленного высвобождения. Следовательно, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением позволяют большей части или всему количеству активного ингредиента высвободиться за небольшое время, например 60 мин или меньше, и делают возможным быстрое всасывание лекарственного средства. Напротив, твердые лекарственные формы с пролонгированным высвобождением позволяют активному ингредиенту высвободиться длительное время, чтобы сохранить терапевтически эффективный уровень в плазме в течение сходным образом увеличенных промежутков времени, облегчить соблюдение схемы лечения и/или изменить другие фармакокинетические свойства активного ингредиента.

Патент США № 5382601 относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим мемантин, которые обладают пролонгированным двухфазным профилем высвобождения, где часть лекарственного средства высвобождается немедленно, за этим следует длительное высвобождение оставшегося лекарственного средства. Матрица данной препаративной формы содержит и водорастворимую, и нерастворимую в воде соль казеина, предпочтительно казеинаты натрия и кальция. Однако казеин имеет неприятный вкус; это связано с нежелательным усилением некоторых побочных эффектов, как раскрыто в патенте США № 6413556; и казеин проявляет неустойчивость при меняющемся pH. Другое опасение, касающееся казеина, - это возможность загрязнения возбудителем губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (BSE) или возможность передачи другого возбудителя инфекции, так как казеин является продуктом животного происхождения.

Общий способ получения антагонистов рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с модифицированным высвобождением описан в патенте США № 6194000. Этот способ предусматривает получение компонента с немедленным высвобождением и компонента с модифицированным высвобождением, которые содержатся в окончательной препаративной форме. В патенте раскрыты препаративные формы, состоящие из инкапсулированных гранул, на которые предварительно нанесено покрытие с использованием систем на основе органических растворителей. Однако в данном патенте не раскрыты конкретно композиции, содержащие мемантин или нерамексан. Кроме того, в патенте не сообщается, как скорости высвобождения влияют на  $T_{max}$  (время достижения максимальной плазменной концентрации) или то, что данная процедура приводит к получению препаративных форм с пропорциональными дозами.

В настоящее время используется режим дозирования мемантина с двукратным приемом в день, в котором используются таблетки с немедленным высвобождением, не с пропорциональными дозами. У человека мемантин после перорального приема всасывается полностью (абсолютная биодоступность составляет около 100%). Время достижения максимальной плазменной концентрации ( $T_{max}$ ) после перо-

рального приема 10-40 мг мемантина варьирует от 3 до 7 ч, пиковая плазменная концентрация ( $C_{\max}$ ) после однократного перорального приема 20 мг варьирует от 22 до 46 нг/мл. В диапазоне доз от 5 до 40 мг AUC и  $C_{\max}$  мемантина увеличиваются пропорционально дозе. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) мемантина составляет приблизительно 60-80 ч.

Существует потребность в препаративных формах мемантина с пропорциональными дозами, которая легко удовлетворяется препаративными формами с немедленным высвобождением. Преимущества препаративных форм с пропорциональными дозами с немедленным высвобождением включают повышенную легкость применения, поскольку препаративные формы с пропорциональными дозами позволяют повышать дозу, не увеличивая количество принимаемых таблеток, а также повышенную гибкость применения препаративных форм, поскольку препаративные формы с пропорциональными дозами позволяют применять целевое лекарственное средство либо в виде многочисленных препаративных форм с низкой дозой, либо одной препаративной формы с высокой дозой. Еще одно преимущество препаративных форм с пропорциональными дозами лекарственных средств, обладающих высокой растворимостью и проникающей способностью, в частности препаративных форм мемантина и нерамексана, заключается в том, что биодоступность разных количеств, например 10 против 80 мг, считается одинаковой и соответствует руководству «Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System», U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Часто требуется введение увеличивающихся доз лекарственного средства, как часть режима титрования дозы до желаемой терапевтической, потому что такие режимы улучшают переносимость. Фактически, в современных руководствах по применению мемантина в лечении болезни Альцгеймера рекомендуется применять мемантин в стартовой дозе 5 мг/сутки и наращивать ее до 20 мг/сутки, еженедельно увеличивая дозу на 5 мг. Препаративные формы с пропорциональными дозами особенно важны для лечения таких заболеваний, как невропатическая боль, при которых требуется титрование дозы до более высокой. Таким образом, существование препаративных форм с пропорциональными дозами с немедленным высвобождением, содержащих различное количество - от 2,5 до 80 мг - мемантина, обеспечивает легкость и удобство дозирования как в фазе титрования, так и во время поддержания более высоких уровней терапевтической дозы.

#### Сущность изобретения

В соответствии с изобретением в настоящее время обнаружено, что из 1-аминоциклогексанов, таких как мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) и нерамексан (1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан), и их солей, включая гидрохлорид, гидробромид, мезилат, а также другие фармацевтически приемлемые соли, можно приготовить лекарственную форму с немедленным высвобождением с биодоступностью, пропорциональной дозе, и выгодными профилями стабильности, где лекарственные формы предпочтительно распадаются быстро.

Препаративная форма по настоящему изобретению, которая будет вводиться в виде твердой пероральной лекарственной формы, предпочтительно один раз в день, содержит 1-аминоциклогексаны, такие как мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) и нерамексан (1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан), необязательно фармацевтически приемлемое покрытие и один и более эксципиентов. Альтернативно, лекарственная форма может вводиться два раза в день с интервалом от приблизительно 4 до приблизительно 8 ч между каждым введением. Предпочтительно лекарственная форма представляет собой таблетку или водный раствор диспергируемой таблетки.

Конкретно настоящее изобретение относится к лекарственной форме, которая немедленно высвобождает активное вещество, например мемантин или нерамексан, со скоростью приблизительно 80% или больше в пределах первых 60 мин после поступления лекарственной формы в среду применения. Предпочтительно лекарственная форма высвобождается до указанного значения в пределах первых 30 мин, более предпочтительно в пределах первых 15 мин.

В настоящем изобретении  $T_{\max}$  для лекарственных форм, содержащих мемантин, достигается в интервале времени в среднем от приблизительно 3 до приблизительно 7 ч после поступления лекарственных форм в среду применения. Предпочтительно временной интервал составляет в среднем от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч.  $T_{\max}$  для лекарственных форм, содержащих нерамексан, достигается в интервале времени в среднем от приблизительно 2 до приблизительно 8 ч после поступления лекарственных форм в среду применения. Предпочтительно интервал времени составляет в среднем от приблизительно 3 до приблизительно 8 ч.

В определенных вариантах осуществления, в которых активный ингредиент является гидрохлоридом мемантина, активный ингредиент по настоящему изобретению обычно присутствует в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 20% (мас./мас.) Предпочтительно количество составляет от приблизительно 3,2 до приблизительно 10% (мас./мас.), более предпочтительно от приблизительно 3,9 до приблизительно 8,4% (мас./мас.), основываясь на массе всей лекарственной формы.

В определенных вариантах осуществления, в которых активный ингредиент является мезилатом нерамексана, активный ингредиент по настоящему изобретению обычно присутствует в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 50% (мас./мас.) Предпочтительно количество составляет от приблизительно 2 до приблизительно 40% (мас./мас.), более предпочтительно от приблизительно 3 до приблизи-

тельно 25% (мас./мас.).

По настоящему изобретению предпочтительное необязательное фармацевтически приемлемое покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, например Opadry® (Colorcon, West Point, PA) или Sepifilm® (Seppic, NJ), присутствующую в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 7% (мас./мас.), предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 5% (мас./мас.).

В соответствующих вариантах осуществления препаративная форма содержит наполнители, например крахмал и производные крахмала, гидратированные сахарные спирты, фосфаты кальция и эксципиенты на основе целлюлозы, и их производные.

Пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению может дополнительно содержать один и более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов, антиадгезивных средств, стабилизаторов, связующих, красителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазывающих веществ.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения лекарственные формы содержат эксципиенты, которые улучшают стабильность, образуя менее 3,0% (мас./мас.) аддукта лактозы, предпочтительно менее 2,5% (мас./мас.), после хранения в течение 36 месяцев при комнатной температуре. В настоящем изобретении открыто образование аддукта лактозы, которое не было предсказано реакцией образования аддукта. Специалист в данной области признает, что аддукт, такой как аддукт лактозы, образуется при реакции Мейларда между активным ингредиентом, аналогом 1-аминоциклогексана и эксципиентом, лактозой.

В одном варианте осуществления лекарственные формы содержат эксципиент, микрокристаллическую целлюлозу, которая присутствует в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 35% (мас./мас.), где композиции дополнительно содержат моногидрат лактозы в количестве предпочтительно от приблизительно 18 до приблизительно 22% (мас./мас.). В такой лекарственной форме через 36 месяцев образуется менее 3% аддукта. В альтернативных вариантах осуществления, в которых лактоза (или любой другой восстановитель) не присутствует, наполнитель, микрокристаллическая целлюлоза, присутствует в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 95% (мас./мас.), предпочтительно в количестве от приблизительно 60 до приблизительно 90% (мас./мас.). В таких лекарственных формах через 36 месяцев образуется менее 0,5% аддукта.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения лекарственные формы содержат смазывающее вещество, стеарат магния, который присутствует в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 2% (мас./мас.), предпочтительно в количестве от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5% (мас./мас.).

В другом варианте осуществления лекарственные формы содержат эксципиент, который способствует распаду препаративной формы. Данный эксципиент может представлять собой эксципиент на основе крахмала или его производных, на основе целлюлозы или ее производных, на основе пирролидона или его производных в количестве от приблизительно 0,2 до 10% (мас./мас.).

В предпочтительном варианте осуществления композиция находится в таблетированной форме. Таблетированная форма имеет твердость от приблизительно 3 до приблизительно 40 Кр. Предпочтительно твердость составляет от приблизительно 4 до приблизительно 30 Кр. Специалист в данной области признает, что твердость таблетки связана также с формой и размером таблетки.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 является графиком средних плазменных концентраций мемантина (нг/мл) после приема двух таблеток по 10 мг мемантина HCl с немедленным высвобождением по настоящему изобретению с интервалом 4 ч (закрашенный кружок) у молодых здоровых мужчин и женщин с течением времени (часы) после приема. Также построены графики для двух таблеток с модифицированным высвобождением (незакрашенный кружок и перевернутый треугольник).

Фиг. 2 является графиком средних плазменных концентраций мемантина (нг/мл) после приема двух таблеток по 10 мг мемантина HCl с немедленным высвобождением с интервалом 4 ч (лечение А, высвобождение за 30 мин) (закрашенный кружок) или таблеток с модифицированным высвобождением (лечение В и С, высвобождение за 6 и 12 ч) (незакрашенный кружок и перевернутый треугольник) у молодых здоровых мужчин и женщин с течением времени (часы) после приема.

Фиг. 3 является графиком средних плазменных концентраций мемантина (нг/мл) после приема двух таблеток по 10 мг мемантина HCl с немедленным высвобождением по настоящему изобретению с интервалом 4 ч (лечение А) (закрашенный кружок) или таблеток с модифицированным высвобождением (лечение В и С) (незакрашенный кружок и перевернутый треугольник) у молодых здоровых мужчин и женщин, против времени (часы) в первые 24 ч после приема.

На фиг. 4 изображено растворение таблетки 5 мг мемантина HCl. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 5 изображено растворение таблетки 10 мг мемантина HCl. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 6 изображено растворение таблетки 15 мг мемантина HCl. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 7a изображено растворение таблетки 20 мг мемантина HCl, партия А. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 7b изображено растворение таблетки 20 мг мемантина HCl, партия В. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 8 изображено растворение таблетки 80 мг мемантина HCl. Растворение показано как процент растворения с течением времени (минуты).

На фиг. 9 построен график растворения мемантина с микрокристаллической целлюлозой (т.е. без лактозы) с 5 мг активного вещества, в котором используется Prosolv® (смесь микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния), и с 20 мг активного вещества, в котором используется Avicel® (микрокристаллическая целлюлоза), против времени (минуты) от приема.

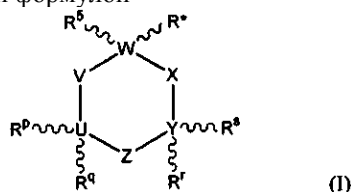
### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением для введения 1-аминоциклогексана, предпочтительно мемантина или нерамексана, и его фармацевтически приемлемой соли человеку или животному, где композиция включает пероральные твердые лекарственные формы, предпочтительно в таблетированной форме.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество 1-аминоциклогексана, предпочтительно мемантина (свободное основание) или нерамексана (свободное основание), или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно соли HCl, и необязательно фармацевтически приемлемое покрытие, а также, необязательно, один и более носителей, наполнителей, антиадгезивных веществ, эксципиентов, стабилизаторов, связующих, красителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазывающих веществ (все они фармацевтически приемлемые).

Мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) и нерамексан (1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан) можно считать аналогами 1-аминоциклогексана (раскрытого, например, в патентах США № 4122193; 4273774; 5061703), и они являются неконкурентными антагонистами рецептора NMDA с системным действием, обладающими низкой или умеренной аффинностью к данному рецептору и сильной зависимостью от разности потенциалов, и быстрой кинетикой блокирования/разблокирования. Эти фармакологические особенности позволяют мемантину и нерамексану блокировать длительную активацию рецептора в патологических условиях и быстро покидать канал NMDA при нормальной физиологической активации канала. Мемантин и его соли (например, соль HCl, MW 215,77) показаны для лечения заболеваний ЦНС, например болезни Альцгеймера. Мемантин был одобрен в США для лечения болезни Альцгеймера и в настоящее время одобрен за пределами США в виде пероральной формы для лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона и имеется в продаже с 1982 года. В настоящее время изучается применение мемантина для лечения невропатической боли.

Соединения 1-аминоциклогексана по настоящему изобретению, обладающие активностью антагонистов NMDA, можно описать общей формулой



где R\* представляет собой  $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ;

n и m являются целыми числами, n+m=0, 1 или 2;

A выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила и линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила и линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, арила, замещенного арила и ариалкила;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила и линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, или вместе образуют (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкилен, или (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенилен или вместе с N-формой 3-7-членного азациклоалкана или азациклоалкена, включая замещенный ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил) 3-7-членный азациклоалкан или азациклоалкен; или независимо R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup> могут соединяться с R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>7</sup> или R<sup>8</sup> с образованием алкиленовой цепи  $-CH(R^6)-(CH_2)_t-$ , где t=0 или 1, и левая сторона алкиленовой цепи присоединена к U или Y, и правая сторона алкиленовой цепи присоединена к N, R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила и линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, арила, замещенного арила и ариалкила; или независимо R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup> могут быть соединены с R<sup>5</sup> с образованием алкиленовой цепи, представленной формулой  $-CH_2-CH_2-CH_2-(CH_2)_t-$ , или алкениленовой цепи, представленной формулами  $-CH=CH-CH_2-(CH_2)_t-$ ,  $-CH=C=CH-(CH_2)_t-$  или  $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_t-$ , где t=0 или 1, и левая сторона алкиленовой или алкениленовой цепи соединена с

W, и правая сторона алкиленового кольца присоединена к N;

R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила и линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, или R<sup>5</sup> соединен с углеродом, к которому он присоединен, и со смежным углеродным атомом кольца с образованием двойной связи;

R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>r</sup> и R<sup>s</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, линейного или разветвленного низшего (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила и арила, замещенного арила и арилалкила, или R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>r</sup> и R<sup>s</sup> могут независимо образовывать двойную связь с U или Y, с которыми он связан, или R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>r</sup> и R<sup>s</sup> могут соединяться вместе, представляя низший алкиленовый -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- или низший алкениленовый мостик, где x равен 2-5 включительно, причем данный алкиленовый мостик может, в свою очередь, соединяться с R<sup>5</sup>, образуя дополнительный низший алкиленовый -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>- или низший алкениленовый мостик, где y=1-3 включительно; и

кольцо, определенное U-V-W-X-Y-Z, представляет собой необязательно ненасыщенное циклогексановое кольцо, где U, W и Y представляют собой атомы углерода, и каждый из V, X и Z независимо представляет собой атом углерода, CH или CH<sub>2</sub> (или определения U, W, Y с одной стороны и V, X и Z могут быть изменены на противоположные, включая соответствующее размещение R-групп R\*, R<sup>5</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>r</sup> и R<sup>s</sup>), подразумевается, что требования валентности атомов цикла соблюдены, и включают оптические изомеры, диастереомеры, полиморфы, энантиомеры, гидраты, фармацевтически приемлемые соли и смеси соединений формулы (I). Кольцо, определенное U-V-W-X-Y-Z, предпочтительно выбрано из группы, состоящей из циклогексана, циклогекс-2-ена, циклогекс-3-ена, циклогекс-1,4-диена, циклогекс-1,5-диена, циклогекс-2,4-диена и циклогекс-2,5-диена.

Соединения формулы (I) могут быть адамантиловыми веществами.

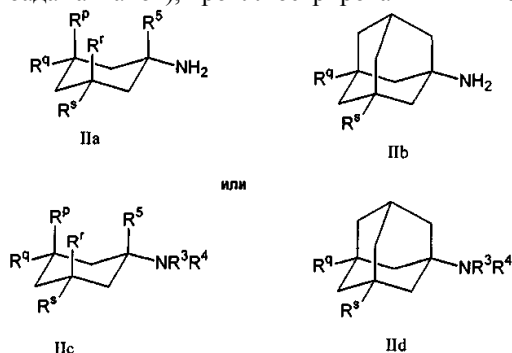
Неограничивающие примеры соединений 1-аминоциклогексана, используемых по изобретению, включают производные 1-аминоалкилциклогексана, выбранные из группы, состоящей из:

1-амино-1,3,5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1(транс),3(транс),5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1(цис),3(цис),5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3,5-тетраметилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана (нерамексана),  
 1-амино-1,3,5,5-тетраметил-3-этилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-3,3-диэтилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-цис-3-этилциклогексана,  
 1-амино-(1S,5S)цис-3-этил-1,5,5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-транс-3-этилциклогексана,  
 1-амино-(1R,5S)транс-3-этил-1,5,5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1-этил-3,3,5,5-тетраметилциклогексана,  
 1-амино-1-пропил-3,3,5,5-тетраметилциклогексана,  
 N-метил-1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 N-этил-1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)пирролидина,  
 3,3,5,5-тетраметилциклогексилметиламина,  
 1-амино-1-пропил-3,3,5,5-тетраметилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3,5(транс)-тетраметилциклогексана (с аксиальной аминогруппой),  
 3-пропил-1,3,5,5-тетраметилциклогексиламина семигидрата,  
 1-амино-1,3,5,5-тетраметил-3-этилциклогексана,  
 1-амино-1,3,5-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,3-диметил-3-пропилциклогексана,  
 1-амино-1,3(транс),5(транс)-триметил-3(цис)-пропилциклогексана,  
 1-амино-1,3-диметил-3-этилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3-триметилциклогексана,  
 цис-3-этил-1(транс)-3(транс)-5-триметилциклогексамина,  
 1-амино-1,3(транс)-диметилциклогексана,  
 1,3,3-триметил-5,5-дипропилциклогексиламина,  
 1-амино-1-метил-3(транс)-пропилциклогексана,  
 1-метил-3(цис)-пропилциклогексиламина,  
 1-амино-1-метил-3(транс)-этилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3-триметил-5(цис)-этилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3-триметил-5(транс)-этилциклогексана,  
 цис-3-пропил-1,5,5-триметилциклогексиламина,  
 транс-3-пропил-1,5,5-триметилциклогексиламина,  
 N-этил-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламина,

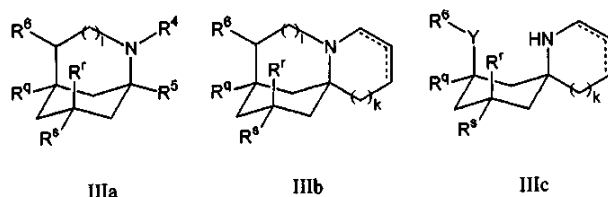
N-метил-1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 1-амино-1-метилциклогексана,  
 N,N-диметил-1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)этиламина,  
 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)пропил-2-амин,  
 2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил-1)этиламина семигидрата,  
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)пирролидина,  
 1-амино-1,3(транс),5(транс)-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,3(цис),5(цис)-триметилциклогексана,  
 1-амино-(1R,SS)-транс-5-этил-1,3,3-триметилциклогексана,  
 1-амино-(1S,SS)-цис-5-этил-1,3,3-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-3(цис)-изопропилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-3(транс)-изопропилциклогексана,  
 1-амино-1-метил-3(цис)-этилциклогексана,  
 1-амино-1-метил-3(цис)-метилциклогексана,  
 1-амино-5,5-диэтил-1,3,3-триметилциклогексана,  
 1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 1-амино-1,5,5-триметил-3,3-диэтилциклогексана,  
 1-амино-1-этил-3,3,5,5-тетраметилциклогексана,  
 N-этил-1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексана,  
 N-(1,3,5-триметилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-[1,3(транс),5(транс)-триметилциклогексил]пирролидина или пиперидина,  
 N-[1,3(цис),5(цис)-триметилциклогексил]пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,3,5-тетраметилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,5,5-тетраметил-3-этилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,5,5-триметил-3,3-диэтилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,3-триметил-цис-5-этилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-[(1S,SS)-цис-5-этил-1,3,3-триметилциклогексил]пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,3-триметил-транс-5-этилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-[(1R,SS)-транс-5-этил,3,3-триметилциклогексил]пирролидина или пиперидина,  
 N-(1-этил-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1-пропил-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)пирролидина или пиперидина,  
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)пирролидина,  
 их оптических изомеров, диастереомеров, энантиомеров, гидратов, их фармацевтически приемлемых солей и их смесей.

Нерамексан (1-амино-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан) раскрыт, например, в патенте США № 6034134, который полностью включен в данный документ в качестве ссылки.

Определенные производные 1-аминоциклогексана общей формулы (I), включая случай, где три осевых алкильных заместителя, например  $R^p$ ,  $R^r$  и  $R^s$ , все вместе образуют плацдарм для получения соединений (так называемых 1-аминоадамантов), проиллюстрированных ниже формулами IIa и IIb



Определенные производные 1-аминоциклогексана формулы (I), где  $n+m=0$ , U, V, W, X, Y и Z образуют циклогексановый цикл и  $R^3$  и  $R^4$ , один или оба, независимо соединены с указанным циклогексановым циклом через алкиленовые мостики, образованные  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$ ,  $R^s$  или  $R^5$ , представлены следующими формулами IIIa-IIIc:



где  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , и  $R^5$ , как определено выше для формулы (I);

$R_6$  представляет собой водород, линейный или разветвленный низший ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, линейный или разветвленный низший ( $C_2$ - $C_6$ )алкенил, линейный или разветвленный низший ( $C_2$ - $C_6$ )алкинил, арил, замещенный арил или ариалкил;

Y насыщен или может быть соединен с  $R^6$ , образуя связь углерод-водород с углеродом цикла, с которым он соединен,  $l=0$  или 1 и  $k=0$ , 1 или 2 и представляет одинарную или двойную связь.

Неограничивающие примеры соединений 1-аминоциклогексана, используемых по изобретению, включают 1-аминоадамантан и его производные, выбранные из группы, состоящей из:

- 1-амино-3-фениладамантана,
- 1-амино-метиладамантана,
- 1-амино-3,5-диметиладамантана (мемантина),
- 1-амино-3-этиладамантана,
- 1-амино-3-изопропиладамантана,
- 1-амино-3-н-бутиладамантана,
- 1-амино-3,5-диэтиладамантана,
- 1-амино-3,5-диизопропиладамантана,
- 1-амино-3,5-ди-н-бутиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-этиладамантана,
- 1-N-метиламино-3,5-диметиладамантана,
- 1-N-этиламино-3,5-диметиладамантана,
- 1-N-изопропиламино-3,5-диметиладамантана,
- 1-N,N-диметиламино-3,5-диметиладамантана,
- 1-N-метил-N-изопропил-амино-3-метил-5-этиладамантана,
- 1-амино-3-бутил- 5-фениладамантана,
- 1-амино-3-пентиладамантана,
- 1-амино-3,5-дипентиладамантана,
- 1-амино-3-пентил-5-гексиладамантана,
- 1-амино-3-пентил-5-циклогексиладамантана,
- 1-амино-3-пентил-5-фениладамантана,
- 1-амино-3-гексиладамантана,
- 1-амино-3,5-дигексиладамантана,
- 1-амино-3-гексил-5-циклогексиладамантана,
- 1-амино-3-гексил-5-фениладамантана,
- 1-амино-3-циклогексиладамантана,
- 1-амино-3,5-дициклогексиладамантана,
- 1-амино-3-циклогексил-5-фениладамантана,
- 1-амино-3,5-дифениладамантана,
- 1-амино-3,5,7-триметиладамантана,
- 1-амино-3,5-диметил-7-этиладамантана,
- 1-амино-3,5-диэтил-7-метиладамантана,
- 1-N-пирролидино- и 1-N-пиперидиновых производных,
- 1-амино-3-метил-5-пропиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-бутиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-пентиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-гексиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-циклогексиладамантана,
- 1-амино-3-метил-5-фениладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-пропиладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-бутиладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-пентиладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-гексиладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-циклогексиладамантана,
- 1-амино-3-этил-5-фениладамантана,
- 1-амино-3-пропил-5-бутиладамантана,
- 1-амино-3-пропил-5-пентиладамантана,

1-амино-3-пропил-5-гексиладамантана,  
 1-амино-3-пропил-5-циклогексиладамантана,  
 1-амино-3-пропил-5-фениладамантана,  
 1-амино-3-бутил-5-пентиладамантана,  
 1-амино-3-бутил-5-гексиладамантана,  
 1-амино-3-бутил-5-циклогексиладамантана,  
 их оптических изомеров, диастереомеров, энантиомеров, гидратов, N-метильных, N,N-диметильных, N-этильных, N-пропильных производных, их фармацевтически приемлемых солей и смесей.

Мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан), например, является предметом патентов США № 4122193 и 4273774, оба из которых включены в данный документ во всей полноте посредством ссылки. Нерамексан, например, является предметом патента США № 6034134, включенного в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

Соединения 1-аминоадамантана формул Ib и Id, включая мемантин, обычно получают алкилированием галогенированных адамантанов, предпочтительно бром- или хлорадамантанов. Ди- или тризамещенные адамантаны получают дополнительным галогенированием и алкилированием. Аминогруппу вводят с помощью либо окисления триоксидом хрома и бромированием HBr, либо бромирования бромом и реакции с формамидом, за которой следует гидролиз. Аминную функциональную группу можно алкилировать согласно общепринятым методам. Метилирование можно осуществить, например, с помощью реакции с хлорметилформиатом и последующего восстановления. Этильную группу можно ввести путем восстановления соответствующего ацетамида. Подробности синтеза см., например, в патентах США № 5061703 и 6034134. Дополнительные методы синтеза вышеупомянутых соединений можно найти в опубликованных заявках США № 2003/0166634 и 2004/0034055, все из которых включены во всей полноте посредством ссылки.

По изобретению, производные 1-аминоциклогексана формулы (I) могут использоваться сами по себе или в форме фармацевтически приемлемых солей. Подходящие соли соединения включают, но не ограничиваются, соли присоединения кислоты, такие как полученные с хлористо-водородной, метилсульфоновой, бромисто-водородной, йодисто-водородной, хлорной, серной, азотной, фосфорной, уксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, пировиноградной, малоновой, янтарной, малеиновой, фумаровой, малеиновой, винной, лимонной, бензойной, угольной, коричной, миндальной, метансульфоновой, этансульфоновой, гидроксиэтансульфоновой, бензолсульфоновой, п-толуолсульфоновой, циклогексансульфоновой, салициловой, п-аминосалициловой, 2-феноксibenзойной и 2-ацетоксибензойной кислотой; солями, полученными с сахарином. В предпочтительном варианте осуществления соль является гидрохлоридом мемантина ( $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ , MW 215,77). В другом предпочтительном варианте осуществления соль является мезилатом нерамексана ( $C_{11}H_{23}N \cdot CH_3O_2S$ , MW 265,42). Термин «соли» может также включать соли присоединения свободных кислот. Все эти соли (или другие подобные соли) можно получить стандартными способами. Все такие соли приемлемы при условии, что они нетоксичны и, по существу, не мешают желательной фармакологической активности.

Настоящее изобретение дополнительно относится ко всем индивидуальным энантиомерам, диастереомерам, рацематам и другим изомерам тех соединений, у которых возможны такие структурные варианты. Изобретение также относится ко всем полиморфам и сольватам этих соединений, таким как гидраты и образованные с органическими растворителями. Такие изомеры, полиморфы и сольваты можно получить способами, известными из уровня техники, такими как кристаллизация из различных растворителей или регионспецифичный и/или энантиоселективный синтез и разложение, основываясь на приведенном здесь описании.

Настоящее изобретение относится к производным соединений по настоящему изобретению. Примеры производных, соответствующих изобретению, включают, но не ограничиваются, структурно родственные соединения, состоящие из трициклического цикла из 10 атомов углерода, несущего аминогруппу, например производные нитроксимемантина (такие как производное нитропрусида, производное нитроглицерина или NO-образующее производное нитропрусида или нитроглицерина в патентах США № 5234956 и 5455279).

В одном предпочтительном варианте осуществления активный ингредиент является гидрохлоридом мемантина. Активный ингредиент присутствует в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 80 мг, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 60 мг. В предпочтительном варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 2 до приблизительно 20% (мас./мас.) мемантина; предпочтительно от приблизительно 3,2 до приблизительно 10% (мас./мас.) мемантина; наиболее предпочтительно от приблизительно 3,9 до приблизительно 8,4% (мас./мас.) мемантина.

В другом предпочтительном варианте осуществления активный ингредиент является мезилатом нерамексана. Активный ингредиент присутствует в количестве от приблизительно 6,25 до приблизительно 150 мг, предпочтительно от приблизительно 12,5 до приблизительно 125 мг. Активный ингредиент, например мезилат нерамексана, обычно присутствует в пероральной лекарственной форме по настоящему изобретению в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 50% (мас./мас.). Предпочтительно его



количество составляет от приблизительно 2 до приблизительно 40% (мас./мас.), более предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 25% (мас./мас.).

Лекарственная форма с немедленным высвобождением необязательно имеет покрытие, нанесенное или осажденное на всю поверхность единого ядра высвобождения. Немедленное высвобождение лекарственного средства достигается любым из различных способов, известных из уровня техники, включая применение очень тонкого слоя или покрытия, через которое вследствие его тонкости (т.е. менее приблизительно 100 мкм) быстро проникает жидкость желудка, что делает возможным быстрое вымывание лекарственного средства.

В настоящем изобретении примеры материалов покрытия, которые быстро распадаются и рассеиваются, включают лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, гидрофильные полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, PVA, метакрилаты (например, Eudragit®, Rohm Pharma Polymer, Piscataway, NJ), природные полимеры, такие как ксантановая камедь, и их сочетания (например, Prosolv®, который содержит микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния). В препаратах со средой, свободной от лактозы, коллоидный диоксид кремния может оказаться необходимым в дополнение к применению микрокристаллической целлюлозы, например Avicel®. Эти вещества могут также присутствовать в качестве эксципиентов в дополнение к обычным вспомогательным средствам и добавкам или наполнителям, включая средства, облегчающие таблетирование, красители, связующие, наполнители, скользящие вещества и смазывающие вещества (все из них фармацевтически приемлемые).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения в качестве материала покрытия используется гидроксипропилметилцеллюлоза. Необязательный материал покрытия присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 70 мг, предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 60 мг, более предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 40 мг. В предпочтительном варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 2 до приблизительно 5% (мас./мас.) материала покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу; более предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 4% (мас./мас.) материала покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу.

Наполнители или разрыхлители действуют таким образом, чтобы изменить особенности растворения. Примеры таких наполнителей включают моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, Prosolv®, гидроксипропилметилцеллюлозу и их сочетания. Моногидрат лактозы, если используется, уравнивает менее растворимые ингредиенты композиции, тем самым действуя как разрыхлитель, тогда как микрокристаллическая целлюлоза и наполнитель подобного типа, если используется в среде, свободной от лактозы, могут потребовать дополнительных разрыхлителей, например кроскармеллозы натрия. Разрыхлители в лекарственных формах могут дополнительно содержать эксципиент, поддерживающий распад препаративной формы. Специалист в данной области признает, что эти эксципиенты могут быть эксципиентами на основе крахмала, на основе целлюлозы или на основе пирролидона, или их производными, в количестве от приблизительно 0,2 до 10%.

Если в матричной таблетке используется гидроксипропилметилцеллюлоза или этилцеллюлоза, скорость растворения будет намного ниже, чем намеченная скорость немедленного высвобождения. Это происходит потому, что полученные в результате гидрофобные матричные таблетки высвобождают лекарственное средство по механизму эрозии полимера. Так как эрозия из гидрофобной матрицы очень медленная, скорость растворения легкорастворимого активного ингредиента также низкая.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в препаративной форме, содержащей мемантин, в качестве наполнителя используется моногидрат лактозы. Моногидрат лактозы присутствует в количестве от приблизительно 40 до приблизительно 1400 мг, предпочтительно от приблизительно 80 мг до приблизительно 1050 мг. В другом варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 50 до приблизительно 80% (мас./мас.) моногидрата лактозы, предпочтительно от приблизительно 60 до приблизительно 75% (мас./мас.). Аддукт лактозы образуется в количестве менее 3% (мас./мас.), более предпочтительно менее 2,5% (мас./мас.).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, относящегося к мемантину, в качестве наполнителя используется микрокристаллическая целлюлоза (МСС). В препаративных формах, содержащих моногидрат лактозы, МСС используется в качестве дополнительного наполнителя, присутствующего в количестве от приблизительно 13 мг до приблизительно 420 мг, предпочтительно от приблизительно 25 до приблизительно 315 мг на стандартную дозу. В одном варианте осуществления МСС присутствует в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 35% (мас./мас.), предпочтительно от приблизительно 18 до приблизительно 22% (мас./мас.).

Если МСС используется как наполнитель в отсутствие моногидрата лактозы, МСС присутствует в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 1600 мг, предпочтительно от приблизительно 100 до приблизительно 1200 мг на стандартную дозу. В предпочтительном варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 20 до приблизительно 95% (мас./мас.) микрокристаллической целлюлозы; более предпочтительно от приблизительно 60 до приблизительно 90% (мас./мас.). Микрокри-

сталлическая целлюлоза обеспечивает желаемые профили растворения с приемлемыми или улучшенными свойствами приготовления препаративной формы и обработки. Специалист в данной области признает, что эти препаративные формы на основе микрокристаллической целлюлозы содержат разрыхлитель. Разрыхлители представляют собой эксципиенты на основе крахмала, на основе целлюлозы, или на основе пирролидона, или на основе производного любого из вышеупомянутых в количестве от приблизительно 0,2 до 10% (мас./мас.).

Также можно использовать дополнительные эксципиенты, такие как тальк (антиадгезивное вещество), крахмал, гидроортофосфат кальция, маннит, кроскармеллоза натрия, коллоидный диоксид кремния, натрия крахмал гликолят. Применение разрыхлителей или растворимых наполнителей делает возможным быстрый распад таблеток, подвергающих воздействию большую площадь поверхности и лекарственного средства, что приводит к более быстрому растворению лекарственного средства.

Кроме того, в препаративных формах без лактозы лекарственные формы содержат эксципиенты, которые образуют аддукт в количестве менее 3,0%, предпочтительно менее 2,5%, даже 0%. Специалист в данной области признает, что такие вещества, как мемантин и нерамексан, образуют аддукты вследствие реакции Мейларда. Аддукты, такие как аддукты лактозы или аддукты других восстанавливающих сахаров, могут образовываться с аминами в производных адамантана.

Таблетки по данному изобретению можно приготовить обычными методами смешивания, дробления и таблетирования, которые являются хорошо известными в производстве фармацевтических препаративных форм. Таблетку с немедленным высвобождением, например, можно изготовить прямым прессованием пуансонами и штампами, подогнанными к роторному таблеточному прессу, эжекцией или компрессионным формованием, гранулированием с последующим прессованием или образованием пасты и экструдированием пасты в форму, или разрезанием экструдата на короткие отрезки с последующим прессованием. Как упоминалось выше, компонент с немедленным высвобождением можно нанести в виде покрытия на ядро с помощью распыления, макания или смазывания форм, или в виде дополнительного слоя таблетированием или прессованием. Предпочтительно, чтобы способ, используемый для приготовления таблеток, был прямым прессованием смеси. Обычно прямое смешивание - трудный процесс и могут возникнуть проблемы, такие как расслоение смеси, низкая прессуемость и низкая однородность содержимого. Тем не менее, ни препаративные формы, описанные в данном изобретении, ни способ их получения не обнаруживают таких проблем либо такие проблемы в основном менее существенны. Методы спектроскопии в ближнем ИК-диапазоне показали хорошее распределение лекарственного средства в таблетках.

Если таблетки получают прямым прессованием, может быть полезным добавление смазывающих веществ, и иногда важно содействовать потоку порошка и предотвращать «образование колпачка» на таблетке (отламывание части таблетки) при снижении давления. Подходящими смазывающими веществами являются стеарат магния и гидрогенизированное растительное масло (предпочтительно гидрогенизированные и очищенные триглицериды стеариновой и пальмитиновой кислот). В предпочтительном варианте осуществления в качестве смазывающего вещества используется стеарат магния в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 6 мг, предпочтительно от приблизительно 0,3 до приблизительно 4,0 мг. В предпочтительном варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 0 до приблизительно 2% (мас./мас.) стеарата магния; более предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5% (мас./мас.) стеарата магния. Можно добавить дополнительные эксципиенты, чтобы увеличить твердость таблетки, текучесть порошка и снизить хрупкость таблетки и прилипание к стенке пресс-формы.

Твердость таблетки линейно зависит от различного усилия прессования, формы и размера таблетки. По мере роста усилия прессования (kN) твердость таблетки (Kp) линейно увеличивается.

Предпочтительно значение твердости составляет от приблизительно 3 до приблизительно 40 Кр, более предпочтительно от приблизительно 4 до приблизительно 30 Кр. Кроме того, при более низком сжатии и, следовательно, более низком значении твердости, например ниже 3 Кр, вдавленный логотип и идентификатор продукта «осыпаются», что затрудняет их прочтение и делает менее эстетически привлекательными. При больших значениях сжатия и твердости «осыпание» устраняется, не влияя на растворение на 30-й минуте (см. пример 1).

Плазменная концентрация препаративных форм с пропорциональными дозами мемантина с немедленным высвобождением обладает временем достижения максимальной плазменной концентрации ( $T_{max}$ ) у пациентов-людей от приблизительно 3 до приблизительно 7 ч, более часто составляя в среднем от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, и скорость высвобождения *in vitro* превышает приблизительно 80% приблизительно через 60 мин, более предпочтительно приблизительно через 30 мин.

Плазменная концентрация препаративных форм с пропорциональными дозами с немедленным высвобождением нерамексана обладает временем достижения максимальной плазменной концентрации ( $T_{max}$ ) от приблизительно 2 до приблизительно 8 ч, более часто составляя в среднем от приблизительно 2 до приблизительно 7 ч, и скорость высвобождения *in vitro* превышает приблизительно 80% приблизительно через 60 мин, более предпочтительно приблизительно через 30 мин.

Фармацевтические препаративные формы по настоящему изобретению делают возможными композиции с пропорциональными дозами и модификацию  $C_{\max}$  путем изменения силы действия препаративной формы, по существу, не влияя на  $T_{\max}$  лекарственного средства. Препаративные формы с немедленным высвобождением за 30 мин, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают желаемое  $T_{\max}$ , не ставя под угрозу начальный пик ( $C_{\max}$ ), характерный для солей нерамексана или мемантина.

Кроме того, длительный  $T_{1/2}$  позволяет принимать лекарственную форму с немедленным высвобождением дважды в день, предпочтительно один раз в день, и достигать относительно высокой  $C_{\max}$ , что считается обязательным для фармакологической эффективности продукта. Например,  $C_{\max}$  для 20 мг мемантина (принятого в виде таблеток по 10 мг с интервалом 4 ч) находилась бы в диапазоне от приблизительно 15 до приблизительно 40 нг/мл со средним значением приблизительно 25 нг/мл. Если лекарственная форма мемантина или нерамексана вводится два раза в день, интервал между введениями составит 4 ч, среднее  $T_{\max}$  составит приблизительно  $8 \pm 2$  ч. Кроме того, пропорциональность доз делает возможным титрование с повышением дозы, начиная с низких доз для пациента, используя, по существу, идентичную композицию препаративной формы и меняя, по существу, только массовое содержание мемантина или нерамексана, чтобы достичь различной силы действия.

По настоящему изобретению предусмотрено введение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением один раз в день или, если это предпочтительно, два раза в день, композиции мемантина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его соли HCl, человеку или животному. По настоящему изобретению предусмотрено введение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением один раз в день или, если это предпочтительно, два раза в день, композиции нерамексана или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его мезилата, человеку или животному.

В альтернативном варианте осуществления изобретения быстрый профиль растворения таблеток позволяет получать пригодные для питья растворы для пациентов, неспособных принимать внутрь таблетки.

Препаративные формы мемантина и нерамексана по изобретению подходят для лечения заболеваний ЦНС, включая, но не ограничиваясь, лечение болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции при СПИД (патент США № 5506231, см. также Parsons et al., *Neuropharmacology*, 1999 Jun; 38(6): 735-67), невропатической боли (патент США № 5334618), церебральной ишемии, эпилепсии, глаукомы, печеночной энцефалопатии, рассеянного склероза, инсульта, депрессии (патент США № 6479553), поздней дискинезии, малярии, вируса Вогна, гепатита С (патенты США № 6034134 и 6071966). Дополнительная патология, для лечения которой подходит мемантин, раскрыта в патентах США № 5614560 и 6444702. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу терапевтического лечения или профилактики заболеваний ЦНС у человека или животных, способу, включающему введение субъекту композиции по настоящему изобретению.

Как используется в данном документе, «образование аддукта» относится к образованию соединения с конкретной препаративной формой композиции при реакции в твердой фазе. Общий термин «аддукт» относится к соединению, также называемому продуктом присоединения, полученному в результате прямого соединения двух и более различных соединений. Например, в настоящем изобретении у препаративных форм, содержащих лактозу, может происходить образование аддукта лактозы. Такое образование аддукта снижает эффективность продукта и повышает риск других побочных эффектов.

Используемое в данном документе «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое, будучи введенным млекопитающему для лечения состояния или расстройства, является достаточным для осуществления такого лечения. «Терапевтически эффективное количество» будет меняться в зависимости от соединения, заболевания и его серьезности, и возраста, массы, физического состояния и чувствительности млекопитающего, которое подвергается лечению. По настоящему изобретению, в одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество мемантина представляет собой количество, эффективное для лечения заболеваний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. Другие применения включают, но не ограничиваясь, лечение деменции и депрессии. Эффективное количество лекарственного средства для фармакологического действия, а следовательно, и сила действия таблетки, зависит от заболевания самого по себе, например при болезни Альцгеймера пациент первоначально получает дозу 5 мг, и дозировку прогрессивно повышают до 10 мг два раза в день, до 20 мг один раз в день. Сходное титрование с повышением дозы, но начинающееся с более высокого исходного количества (например, исходные значения составляют от приблизительно 12 до приблизительно 15 мг, их титруют до приблизительно 80 мг) применимо для облегчения боли, например невропатической боли. Такое титрование можно облегчить, обеспечив выбор таблеток, представляющих стандартные или общие дозы, например 5, 10, 15, 20, 40 и 80 мг активного вещества. Поэтому важно иметь препаративную форму с пропорциональными дозами.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к биологически или фармакологически совместимому с применением *in vivo* и предпочтительно означает одобренный регулирующим агентством федерального органа управления или органа управления штата, или перечисленный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у живот-

ных и, конкретнее, у людей.

Используемый в данном документе термин «лечение» и его производные используются в данном документе, означая облегчение или ослабление боли у млекопитающего с повышенной чувствительностью, которое страдает от заболевания ЦНС, например деменции или болезни Паркинсона. Термин «лечение» может означать облегчение или ослабление интенсивности и/или продолжительности проявления заболевания, испытываемого субъектом в ответ на определенный стимул (например, давление, повреждение ткани, холодную температуру и т.д.). Например, в отношении деменции термин «лечение» может означать уменьшение или ослабление ухудшения когнитивных способностей (такого как ухудшение памяти и/или ориентации) или ухудшения общего функционирования (активностей повседневной жизни, ADL), и/или замедление или обращение вспять прогрессирующего снижения ADL или ухудшения когнитивных способностей. В рамках значения настоящего изобретения, термин «лечить» также означает остановить, задержать начало (т.е. период до клинического проявления заболевания) и/или снизить риск развития или ухудшения заболевания. Термин «защищать» используется в данном документе, означая предотвращать задержку или лечение, или всё соответствующее, развития или продолжения, или ухудшения заболевания у субъекта. В рамках значения настоящего изобретения деменция связана с заболеванием ЦНС, включая без ограничения нейродегенеративные заболевания, например болезнь Альцгеймера (AD).

Термин «осыпание» относится к отделению вещества (например, фрагмента пленки) от поверхности таблетки после контакта с другим объектом и прилипанию вещества к поверхности другого объекта (например, другой таблетки или инструментов) (см. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 3, edited by H.A. Lieberman and L. Lachman, p. 101 and 272 (Marcel Dekker, Inc. 1982)). Осыпание может происходить, например, во время прессования или падения таблеток. Осыпавшийся материал может делать неотчетливым или забивать логотипы, монограммы, надписи и нумерацию, которые, как предполагалось, должны находиться на поверхности таблетки.

Термин «пропорциональный дозе», который используется в данном документе, относится к отношению между дозой лекарственного средства и его биодоступностью. Например, в настоящем изобретении вдвое большее количество той же самой композиции приведет к получению лекарственной формы, которая доставит вдвое большее количество лекарственного средства, обеспечивая такую же биодоступность (т.е. AUC и  $C_{max}$ ), как одна доза лекарственной формы. Пропорциональность доз настоящего изобретения относится к широкому диапазону доз, подробно обсуждаемому в данном документе.

Термин «около» или «приблизительно» означает приемлемый диапазон ошибок для конкретного значения, определенный средним специалистом в данной области техники, причем этот диапазон частично будет зависеть от того, как измеряется или определяется значение, т.е. ограничений системы измерения. Например, «около» может означать 1 или более 1 стандартного отклонения при осуществлении на практике в данной области техники. Альтернативно, «около» в отношении композиций может означать плюс или минус в диапазоне до 20%, предпочтительно до 10%, более предпочтительно до 5%. Альтернативно, особенно в отношении биологических систем или способов, термин может означать порядок величины, предпочтительно в пределах 5-кратного и более предпочтительно 2-кратного. Если в заявке и формуле изобретения описаны конкретные значения, то, если не указано иначе, термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения». Например, при обращении к промежутку времени, например часам, более применимы настоящие значения ( $\pm 20\%$ ). Таким образом, 6 ч могут составлять, например, 4,8, 5,5, 6,5, 7,2, а также обычные 6 ч.

Термин «среда применения», который употребляется по отношению к препаратам, означает жидкости желудка пациента, которому был введен препарат, или искусственную среду для растворения.

### Примеры

Настоящее изобретение станет более понятным благодаря ссылке на следующие примеры, которые приведены в качестве типовых для изобретения, а не с целью ограничения.

Пример 1. Приготовление таблеток мемантина HCl с немедленным высвобождением.

В настоящем примере описан способ создания таблеток гидрохлорида мемантина с немедленным высвобождением с дозировками 2,5, 5, 10, 15, 20, 40, 60 и 80 мг.

Материалы и методы.

В следующих таблицах собраны данные о таблетках с немедленным высвобождением, включая активные компоненты, вещество покрытия и другие эксципиенты для указанных лекарственных форм с определенными целевыми периодами времени высвобождения. В табл. 1 и 2 представлены сведения о таблетках с лактозой и содержатся одни и те же данные, выраженные, соответственно, в абсолютных (мг) и относительных (% (мас./мас.)) значениях.

Таблица 1

Препаративные формы с пропорциональными дозами от 2,5 до 80 мг (с лактозой/МСС)

Компонент или ингредиент (мг)		Содержание (мг)						
Мемантин HCl	2,5	5	10	15	20	40	60	80
Микрокристаллическая целлюлоза	13,03	26,05	52,10	78,15	104,20	208,40	312,60	416,8
Моногидрат лактозы	43,69	87,38	174,75	262,13	349,50	699,00	1048,50	1398,0
Коллоидный диоксид кремния	0,32	0,63	1,25	1,88	2,50	5,00	7,50	10,0
Тальк	2,79	5,57	11,15	16,72	22,30	44,60	66,90	89,2
Стеарат магния	0,19	0,37	0,75	1,12	1,50	3,00	4,50	6,0
Масса таблетки без покрытия	62,52	125,00	250,00	375,00	500,00	1000,00	1500,00	2000,0
Покрытие Opadry (содержит гидроксипропилметилцеллюлозу)	1,88	3,75	7,50	11,25	15,00	30,00	45,00	60,0
Общая масса таблетки с покрытием	64,40	128,75	257,50	386,25	515,00	1030,00	1545,00	2060,00

Для препаративных форм с пропорциональными дозами из табл. 1 процентное содержание (мас./мас.) каждого активного ингредиента и эксципиентов определено в табл. 2.

Таблица 2

Масса в % (мас./мас.) таблетки (лактоза/МСС)

Компонент или ингредиент	Количество
Мемантин HCl	3,9
Микрокристаллическая целлюлоза	20,2
Моногидрат лактозы	67,8
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Тальк	4,3
Стеарат магния	0,3
Покрытие Opadry (содержит гидроксипропилметилцеллюлозу)	2,9
Всего	100,0

В табл. 3а-3с и 4 также приведен состав таблеток без лактозы, и эти таблицы содержат одни и те же данные, выраженные, соответственно, в абсолютных (мг) или относительных (% (мас./мас.)) значениях.

Таблица 3а

Препаративные формы с пропорциональными дозами от 2,5 до 80 мг  
(свободные от лактозы)

Состав таблетки в мг								
Компонент или ингредиент	2,5	5	10	15	20	40	60	80
Мемантин HCl	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0	40,0	60,0	80,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv®)*	48,8	97,5	195,0	292,5	390,0	780,0	1170,0	1560,0
Кроскармеллоза натрия	1,1	2,2	4,4	6,6	8,8	17,6	26,4	35,2
Тальк	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0	40,0	60,0	80,0
Стеарат магния	0,2	0,3	0,6	0,9	1,2	2,4	3,6	4,8
Общая масса ядра таблетки*	55,0	110,0	220,0	330,0	440,0	880,0	1320,0	1760,0
Покрытие Opadry® (содержит HPMC)	1,7	3,3	6,6	9,9	13,2	26,4	39,6	52,8
Всего с покрытием	56,7	113,3	226,6	339,9	453,2	906,4	1359,6	1812,8

\*Масса ядра может регулироваться наполнителями  $\pm 10\%$  в зависимости от плотности наполнителей. Prosolv® является смесью микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния.

Таблица 3b  
Препаративные формы с пропорциональными дозами от 6,25 до 125 мг  
(свободные от лактозы)

Точный состав формулы (композиция в мг на таблетку)

Экципиент	6,25	12,5	25	37,5	50	75	100	125
Мезипат нерамексана	6,25	12,5	25,0	37,5	50,0	75,0	100,0	125,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice® или ProSolv®) *	51,6	103,2	206,5	309,7	413,0	619,5	826,0	1032,5
Коллоидный диоксид кремния	0,6	1,3	2,5	3,8	5,0	7,5	10,0	12,5
Кроскармеллоза натрия	3,1	6,3	12,5	18,8	25,0	37,5	50,0	62,5
Тальк	0,6	1,3	2,5	3,8	5,0	7,5	10,0	12,5
Стеарат магния	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0
Общая масса ядра таблетки*	62,5	125,0	250,0	375,0	500,0	750,0	1000,0	1250,0
Покрытие (HPMC), Opadry или Sepifilm	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0	40,0	50,0
Всего с покрытием	65	130	260	390	520	780	1040	1300

\*Масса ядра может регулироваться наполнителями до  $\pm 10\%$  в зависимости от плотности наполнителей.

Таблица 3с  
Препаративные формы таблеток мемантина с пропорциональными дозами от 10 до 80 мг  
(свободные от лактозы)

Высокая лекарственная нагрузка при меньшем размере таблеток  
(композиция в мг на таблетку)

Экципиент	10	20	40	60	80
Мемантин HCl	10,0	20,0	40,0	60,0	80,0
Микрокристаллическая целлюлоза (ProSolv или Avice®)*	31,7	63,4	126,9	190,3	253,7
Коллоидный диоксид кремния **	0,2	0,5	0,9	1,4	1,8
Кроскармеллоза натрия	0,9	1,8	3,6	5,4	7,2
Тальк	2,0	4,1	8,1	12,2	16,2
Стеарат магния	0,1	0,3	0,5	0,8	1,1
Общая масса ядра таблетки*	45	90	180	270	360
Покрытие (HPMC) Opadry	1,5	3,0	6	9	12
Общая масса с покрытием	46,5	93,0	186	280	372

\*Масса ядра может регулироваться наполнителями до  $\pm 10\%$  в зависимости от плотности наполнителей.

\*\*Коллоидный диоксид кремния можно не использовать.

Для препаративных форм с пропорциональными дозами из табл. 3с процентное содержание (мас./мас.) для каждого активного ингредиента и эксципиента определены в табл. 4.

Таблица 4  
Масса в % (мас./мас.) таблеток (свободных от лактозы) разной силы действия, включая высокую лекарственную нагрузку)

Экципиент	Таблетки мемантина (от 2,5 мг до 80 мг)	Таблетки нерамексана (6,25-150 мг)
Гидрохлорид мемантина	4,4-21,6	0
Мезипат нерамексана	0	9,6
Микрокристаллическая целлюлоза (ProSolv® или Avice®) плюс коллоидный диоксид кремния	68,4-85,6	79,4
Коллоидный диоксид кремния	- (ProSolv®)	1,0 (Avice®)
Кроскармеллоза натрия	1,9	4,8
Тальк	4,4	1,0
Стеарат магния	0,3	0,4
Покрытие (HPMC), Opadry или Sepifilm	2,9	3,8
Общее количество	100,0%	100,0%

Пробные партии каждой из таблеток были приготовлены по способу, в общих чертах изложенному ниже.

Приготовление смеси для таблетирования (лактоза/МСС).

Около половины количества микрокристаллической целлюлозы и активного лекарственного средства помещали в конусный смеситель на 20 куб. футов. Коллоидный диоксид кремния и остаток микрокристаллической целлюлозы просеивали через сито с размером ячеек приблизительно 0,71 мм и добавляли в конусный смеситель на 20 куб. футов. Компоненты перемешивали в течение 6 мин с убранной пластиной усилителя. Моногидрат лактозы (когда он упоминался в формуле) и тальк просеивали через сито с размером ячеек приблизительно 0,71 мм и добавляли в конусный смеситель. Содержимое смесителя перемешивали в течение 20 мин с убранной пластиной усилителя. Стеарат магния просеивали через сито с размером ячеек приблизительно 0,8 мм и добавляли к конусному смесителю. Смесь перемешивали в течение еще 5 мин с убранной пластиной усилителя. Специалист в данной области техники признает, что для МСС и других наполнителей вышеупомянутый способ может быть изменен. Специалист в данной области техники признает, что методы чередующегося добавления и перемешивания тоже приемлемы.

Во время процесса производства таблеток перед прессованием в таблеточной форме начальную партию смешанного продукта перемешивали в течение 2 ч с пробами, в течение всего периода времени брали пробы. Пробы проверяли на расслоение.

Прессование таблеток.

Смесь прессовали, используя роторный таблеточный пресс. Таблетки прессовали с различным усилием прессования, которое колебалось от 5 до 25 Кр, и проверяли их физические свойства: твердость, растворение, толщину, хрупкость и однородность содержимого. Для испытания на растворимость проверяли таблетки различной твердости, используя USP Apparatus II с использованием 900 мл буфера с pH 1,2. Таблетки после прессования проходили через пылеуловитель для таблеток и устройство контроля металла. Затем на таблетки наносили покрытие в перфорированном дражировочном котле.

Также проводили тесты, чтобы изучить влияние покрытия на растворение и стабильность. Таблетки были покрыты материалом Opadry (содержит гидроксипропилметилцеллюлозу). Для получения результатов использовали аппарат для проверки растворимости при 100 об/мин. Также приемлемы чередующиеся способы растворения, например 50 об/мин с использованием подходящего аппарата USP. Пробы брали при различных уровнях увеличения массы (основываясь на количестве материала покрытия) и проверяли на растворение через 15, 30 и 45 мин. Чтобы определить стабильность, таблетки, покрытые оболочкой, находились в камерах с ускоряющими условиями, 40°C/75% RH, в открытой посуде в течение трех месяцев. Испытание растворения выполняли через 15, 30 и 45 мин.

Спектроскопия в ближней ИК-области.

Спектроскопию в ближней инфракрасной области (ближней ИК-области) для препарата с немедленным высвобождением мемантина выполняли на Infrared Chemical Imaging System (Spectral Dimension, Olney, MD). Измеряли поперечное сечение таблетки и одноканальное изображение при 1692 нм использовали как маркер для мемантина. Измеряли богатый мемантином домен, показывающий распределение активного ингредиента. Различные партии таблеток мемантина с немедленным высвобождением анализировали в трех экземплярах. Анализ данных показал, что распределение мемантина среди различных партий было сходным.

Результаты и обсуждение.

Пробы, полученные во время 2-часового теста смешивания, не показали значимого расслоения смеси. Результаты показали, что ингредиенты препаративной формы делали возможным хорошее распределение активных ингредиентов и что после смешивания активный ингредиент оставался однородно распределенным по всей матрице таблетки. Время смешивания 20 мин (400 оборотов) выбрали как предпочтительное время смешивания. Отсутствие значимых изменений в распределении размера частиц наблюдалось независимо от времени смешивания, это указывает на то, что во время смешивания не было измеримого истирания частиц. Результаты хорошо укладывались в рамках теста USP на однородность содержимого таблеток.

Результаты влияния усилия прессования на твердость таблетки показали, что по мере того как усилие прессования (kN) увеличивается, наблюдается также линейное увеличение твердости таблетки (Кр). Точно так же, по мере увеличения усилия прессования толщина таблетки (дюймы) линейно уменьшается. Одним из неблагоприятных событий во время прессования было появление прилипания таблеток. Нижние пуансоны выдавливали содержание активного вещества (5, 10 или 20), верхние пуансоны - «FP». Прилипание к пуансонам, особенно «Р», наблюдалось при низких усилиях прессования. Создание более твердых таблеток устранило проблему прилипания.

Далее оценивали влияние твердости таблетки на растворение.

Данные показали, что твердость влияет на растворение. Данное влияние наблюдалось только в момент времени 15 мин, который относился к распаду таблеток. Полное высвобождение получено к моменту времени 30 мин. Предложенная спецификация растворения для продукта составляла не менее 80%, растворенных через 30 мин. Согласно этим данным, более высокая твердость таблетки, необходимая, чтобы избежать прилипания, не будет влиять на спецификацию растворения. Данные по твердости и зна-

чениям растворения приведены ниже в табл. 5а и 5b и табл. 6а и 6b.

Таблица 5а

Растворение ядер таблеток различной твердости, содержащих мемантина HCl  
и не покрытых оболочкой

Сила действия, мг	5 мг	10 мг		15 мг		20 мг	
Твердость (Кр)	10 (4-10)	7	13	12	14	12	20
Время (мин)	% растворения						
15	52	99	79	97	74	100	34
30	97	99	96	101	103	100	97
45	98	99	96	100	102	100	99

Таблица 5b

Растворение ядер таблеток различной твердости, содержащих мезилат нерамексана  
(наполнитель, свободный от лактозы)

Сила действия, мг	12,5 мг		25 мг		50 мг	
Партия # RD-	0943 IB		0903-144A		0903-144C	
Твердость (Кр)	6кр	11кр	13кр	22кр	21кр	35кр
Время (мин)	% растворения					
15	105	104	96	96	101	99
30	106	107	101	99	109	103
60	102	105	101	100	110	107

Таблица 6а

Растворение таблеток мемантина HCl, имеющих различную твердость  
и покрытых оболочкой

Сила действия	5 мг	10 мг	15 мг	20 мг
Твердость ядра таблеток (Кр)	4-10	7-13	10-16	12-20
Время (мин)	% растворения			
15	96	92	94	96
30	98	99	97	101
45	97	98	97	102

Таблица 6b

Растворение таблеток мезилата нерамексана, покрытых оболочкой

Сила действия	12,5 мг	25 мг
Партия # RD-	1033-29A	1033-4A
Твердость ядра таблетки (Кр)	7-9	16-18
% растворения		
15 мин	100	103
30 мин	102	103
60 мин	102	103

Проверяли хрупкость таблеток, так как продукт был покрыт пленкой, чтобы замаскировать характерный вкус лекарственного средства. Как правило, значения хрупкости были очень низкими, что указывает на хорошую механическую целостность для таблеток. Содержимое таблетки анализировалось по однородности, и во всех случаях таблетки имели низкую вариабельность содержимого.

Также проводили испытание начального растворения. Мемантин HCl - высокорастворимое лекарственное средство с очень высокой проницаемостью. Желаемым было целевое растворение не менее 80% через 30 мин, чтобы соответствовать 1 классу лекарственных средств по Биофармацевтической системе классификации (BCS). Таблетки также показали быстрое растворение (более 80% через 30 мин) даже при очень высокой твердости (20 Кр для таблеток 20 мг).

Результаты исследования также показали, что процесс нанесения покрытия и уровень покрытия не влияли на растворение и стабильность конечных продуктов. Через три месяца при экстремально тяжелых условиях существенных изменений не наблюдалось, что демонстрирует стабильность препаративных форм. Разработанный способ сухого смешивания очень устойчив к расслоению смеси и не чувствителен к распределению размера частиц активного вещества или смеси. Таблетки показали хорошую механиче-



скую целостность (с усилием прессования 10 kN для таблеток 5 мг) и хорошую однородность содержимого. Для ослабления агломерации частиц мемантина использовали два метода:

- 1) повышали соотношение разбавителей и лекарственного средства, тем самым сокращая доступный путь для взаимодействия;
- 2) смешивали активный ингредиент и разбавители в течение соответствующего времени.

Пример 2. Фармакокинетическое исследование мемантина.

В настоящем примере представлено сравнение биодоступности таблеток мемантина с немедленным высвобождением и таблеток мемантина с модифицированным высвобождением.

Материалы и методы.

План исследования в настоящем примере представлял собой 57-дневное одноцентровое открытое исследование 24 молодых здоровых людей в возрасте от 18 до 35 лет. Участники исследования подвергались скрининговому обследованию, включавшему подробный медицинский анамнез, полное физикальное исследование с определением основных физиологических показателей, ЭКГ в 12 отведениях, клиническое лабораторное исследование, состоявшее из общего анализа крови (включая определение лейкоцитарной формулы), биохимического исследования, общего анализа мочи, RPR/VDRL, тестов на антитела к ВИЧ типа 1 и 2, скрининга на вещества, вызывающие зависимость (включая алкоголь и никотин), анти-HCV и HbsAg. Женщинам выполняли тест на  $\beta$ -hCG в сыворотке во время скринингового обследования и исследование мочи на беременность в день -1.

Критерии включения включали информированное согласие, обычное физикальное исследование, здоровых взрослых от 18 до 35 лет, некурящих, в пределах 15% идеальной массы тела относительно роста, и с частотой пульса в сидячем положении не менее 50 ударов в минуту согласно пульсации, и частотой сердечных сокращений не менее 50 ударов в минуту, зарегистрированных ЭКГ. Критерии исключения включали гиперчувствительность на мемантин или другие антагонисты NMDA, наличие любого клинически значимого заболевания, систолическое артериальное давление в сидячем положении более 180 мм рт.ст. или менее 100 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление в сидячем положении более 100 мм рт.ст. или менее 60 мм рт.ст. при скрининге, существенные аномалии ЭКГ, злоупотребление алкоголем или наркотиками, положительные тесты на вещества, вызывающие зависимость, употребление кофеина в течение 48 ч или алкоголя в течение 72 ч перед тестированием, участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней исследования, клинические состояния, связанные с мемантином, сопутствующим введением препаратов или грудное вскармливание у женщин.

Было три режима лечения, включая таблетку 10 мг мемантина HCl с немедленным высвобождением (IR) (растворение 30 мин, т.е. лечение А), таблетку 20 мг мемантина HCl с модифицированным высвобождением (MR) (препаративная форма I, растворение 6 ч, т.е. лечение В) и вторую таблетку 20 мг мемантина HCl с модифицированным высвобождением (препаративная форма II, растворение 12 ч, т.е. лечение С). Препаративные формы с модифицированным высвобождением содержали различные композиции, достигающие высвобождения >70% лекарственного средства приблизительно через 6 ч и приблизительно через 12 ч. Субъекты получили три лечения в дни исследования 1, 22 и 43 перекрестным образом, разделенным 21-дневным периодом вымывания, основанным на рандомизированных последовательностях лечения. Препаративную форму с немедленным высвобождением назначали в день 1 в 08:00 и 12:00 ч. Препаративную форму с модифицированным высвобождением назначали в день 1 в 08:00 ч. После периодов вымывания субъекты переходили к другому лечению (MR или IR). Препаративные формы В и С подробно обсуждаются в заявке на патент, находящейся в стадии рассмотрения и поданной одновременно с заявкой на данное изобретение, поверенный Docket no. 03269/1200817-US1.

Субъектов допускали в среду для некурящих приблизительно в 19:00 ч в дни -1, 21 и 42. Каждый субъект пребывал в общей сложности в течение шести пребываний, продолжавшихся всю ночь (дни -1, 1, 21, 22, 42 и 43). Субъекты подвергались контролю питания и употребления жидкости и не получали никакого сопутствующего лечения.

Основные физиологические показатели и неблагоприятные события регистрировались в течение всего исследования. Пробы крови для определения мемантина брали у каждого субъекта в течение исследования на 1, 22 и 43 день исследования после введения лекарственного средства в 08:00 ч в следующее время: 0,0 ч (до приема дозы), каждый час в течение первых 12 ч, в 14, 24, 36, 48, 72, 96, 144, 192, 240, 288 и 336 ч после приема дозы. В течение данного исследования у каждого субъекта было взято приблизительно 390 мл крови (включая клинический анализ до исследования, после исследования и в периоде наблюдения). В общей сложности во время исследования было взято 72 пробы плазмы для фармакокинетического анализа. Пробы крови для определения концентрации мемантина забирали квалифицированные флеботомисты, использовавшие предварительно охлажденные 5 мл пробирки Vacutainer® tubes с зеленым верхом (содержащие гепарин натрия в качестве антикоагулянта).

Приблизительно 5 мл крови забирали непосредственно в предварительно охлажденные 5 мл пробирки Vacutainer® tubes с зеленым верхом (содержащие гепарин натрия) после приема дозы в дни 1, 22 и 43. Пробы крови центрифугировали в течение 30 мин с момента достижения 2500 g в течение 10 мин при 4°C, и собирали плазму, и помещали ее в предварительно охлажденные закодированные полипропиленовые

вые пробы Forest. Затем пробы мгновенно замораживали в бане с изопропиловым спиртом/сухим льдом и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  в морозильнике.

Биоаналитические процедуры. Достоверность биоаналитической процедуры, использованной для определения плазменных концентраций мемантина, проверяли, чтобы показать погрешность, линейность, воспроизводимость и точность аналитических процедур. Для определения мемантина в плазме человека был разработан метод LC/MS/MS (жидкостной хроматографии/масс-спектрологии/тандемной масс-спектрологии). После добавления 10 нг  $[^2\text{H}_6]$  внутреннего стандарта мемантина и 0,5 М буфер карбоната натрия к стандартам и пробам плазмы, соединения экстрагировали этилацетатом. Органический слой выделяли и сушили при комнатной температуре под вакуумом в концентраторе проб (Savant). Сухой остаток анализировали после воссоздания в подвижной фазе. Компоненты восстановленных проб разделяли на колонке Zorbax SB-C8 ( $150 \times 4,6$  мм, 3,5 мкм) и определяли химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI) в контроле селективных реакций (SRM) в режиме позитивных ионов. В SRM используется предшественник  $\rightarrow$  положительные ионы продукта  $m/z$  180 > 163 и  $m/z$  186 > 169 для мониторинга мемантина и его внутреннего стандарта, соответственно. Протонированные молекулярные ионы мемантина и  $[^2\text{H}_6]$  мемантина являются ионами-предшественниками для режима SRM. Соотношение высоты пика иона продукта мемантина и пика его внутреннего стандарта являлось характеристикой, использованной для определения количества. Плазменные стандарты определения достоверности метода показали погрешность в пределах отклонения  $\pm 8,2\%$ , и точность не превышала 7,6% CV. Погрешность определения мемантина в контролях качества плазмы была в пределах  $\pm 8,8\%$  с точностью, не превышающей 9,8% CV. Нижний предел способа определения количества составил 0,5 нг/мл.

Фармакокинетический анализ.

Фармакокинетические параметры подсчитывали, используя WinNonlin (версия 3.3, Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Следующие параметры определяли по плазменным концентрациям мемантина после введения одной дозы: площадь под кривой плазменная концентрация - время ( $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-24}$  и  $AUC_{0-\infty}$ ), максимальная плазменная концентрация ( $C_{\max}$ ), время достижения максимальной плазменной концентрации ( $T_{\max}$ ), время полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и среднее время удержания (MRT). Максимальную плазменную концентрацию ( $C_{\max}$ ) и время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) для мемантина определяли с помощью наблюдения.

Константу скорости первого порядка,  $A_z$ , описывающую конечное снижение в плазме, подсчитывали с помощью WinNonlin (версия 3.3), используя кривые логарифмической регрессии конечной линейной фазы средней плазменной концентрации мемантина - время.

Оценки конечного периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в часах вычисляли по уравнению 1

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda_z} \quad \text{Уравнение 1}$$

Площадь под кривой плазменная концентрация-время до последней измеримой концентрации во время  $t$  ( $AUC_{0-t}$ ) или в 24 ч ( $AUC_{0-24}$ ) подсчитывали путем численного интегрирования, используя линейную формулу трапеций (уравнение 2)

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0,5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Уравнение 2}$$

где  $C_1$  являлась плазменной концентрацией в соответствующий момент времени взятия пробы  $t_1$ .

Область под кривой зависимости «концентрация-время» до бесконечного времени ( $AUC_{0-\infty}$ ) мемантина вычисляли, используя следующее уравнение 3:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{\text{last}}}{\lambda_z} \quad \text{Уравнение 3}$$

где  $C_{\text{last}}$  является последней измеримой концентрацией в профиле концентрация-время.

MRT вычисляли, используя следующее уравнение 4:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC_{0-\infty}} \quad \text{Уравнение 4}$$

где AUMC является площадью под кривой первого момента.

Описательная статистика для параметров фармакокинетики мемантина  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $T_{1/2}$  и MRT представлена для субъектов, закончивших исследование.

Результаты.

Неблагоприятные события.

О серьезных неблагоприятных событиях не сообщалось. Девятнадцать (82,6%) из 23 субъектов сообщили в общей сложности о 42 внезапно возникших неблагоприятных событиях после варианта лечения А, В и С. Число неблагоприятных событий, наблюдавшихся при лечении, не отличалось. В общей сложности после варианта лечения А, В и С соответственно, наблюдалось 14, 12 и 16 неблагоприятных событий. Самыми частыми неблагоприятными событиями (т.е. теми, которые развились у 3 или больше субъектов) были головная боль, головокружение, метеоризм и инфекция.

Фармакокинетические результаты.

Средние плазменные концентрации мемантина иллюстрированы на фиг. 1 (линейный масштаб) и на фиг. 2 (полулогарифмический масштаб). Графики на фиг. 1 и 2 показывают результаты трех вариантов лечения. Различия дополнительно изображены на фиг. 3. На фиг. 3 изображены средние плазменные концентрации мемантина во время первых 24 ч после приема дозы. Пиковая концентрация мемантина была наивысшей после приема препаративной формы IR (лечение А) и самой низкой после приема MR препаративной формы II (лечение С).

Средние ( $\pm$ SD) фармакокинетические параметры мемантина после лечения А, В и С перечислены ниже в табл. 7.

Таблица 7

Параметр	Лечение А IR препарат I (n = 20)	Лечение В MR препарат I (n = 20)	Лечение С MR препарат II (n = 20)
$C_{\max}$ (нг/мл)	24,92 $\pm$ 4,82	20,37 $\pm$ 3,83	17,48 $\pm$ 4,60
$T_{\max}$ (ч)	8,2 $\pm$ 2,0	12,1 $\pm$ 2,1	19,3 $\pm$ 7,3
$AUC_{0-24}$ (нг·ч/мл)	435,7 $\pm$ 87,0	367,2 $\pm$ 66,8	303,3 $\pm$ 78,2
$AUC_{0-t}$ (нг·ч/мл)	1898,2 $\pm$ 453,0	1755,7 $\pm$ 468,9	1653,8 $\pm$ 589,8
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	1969,0 $\pm$ 455,8	1828,0 $\pm$ 489,9	1730,1 $\pm$ 609,4
$T_{1/2}$ (час)	57,4 $\pm$ 14,2	59,6 $\pm$ 15,4	59,1 $\pm$ 15,5
MRT (час)	83,9 $\pm$ 17,8	87,4 $\pm$ 19,4	89,0 $\pm$ 20,2

Статистическое сравнение параметров мемантина приведено ниже в табл. 8.

Таблица 8

Параметр	Лечение В против лечения А		Лечение С против лечения А	
	Отношение средних наименьших квадратов	90%-й доверительный интервал	Отношение средних наименьших квадратов	90%-й доверительный интервал
$C_{\max}$	81	76,65-85,75	70	65,93-73,77
$AUC_{0-24}$	84	80,23-87,79	69	66,00-72,22
$AUC_{0-t}$	91	83,90-99,10	84	77,15-91,14
$AUC_{0-\infty}$	92	84,29-99,04	85	78,06-91,73

Всасывание мемантина из таблеток с модифицированным высвобождением было отсрочено по сравнению с таблеткой с немедленным высвобождением. Скорость и пределы всасывания мемантина снижались после приема препаративных форм с модифицированным высвобождением по сравнению с препаративной формой с немедленным высвобождением. Важно, что норма всасывания ( $T_{\max}$ ) была отсрочена с 8,2 ч для таблеток IR (т.е. принимаемых два раза в день примерно через 4 ч после приема первой таблетки до 12,1 и 19,3 ч для таблеток с модифицированным высвобождением I и II соответственно).

90% доверительные интервалы для сравнения подвергшихся логарифмическому преобразованию  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  для лечения А (таблетка IR) против лечения В (MR препаративная форма I) показали существенно более высокое значение  $C_{\max}$ , но не параметров AUC. 90% доверительные интервалы для сравнения подвергшихся логарифмическому преобразованию  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  для лечения А (таблетка IR) против лечения С (MR препаративная форма II) были существенно более высокими в средних значениях  $C_{\max}$  и AUC. Эти результаты показывают, что таблетки IR улучшают биодоступность по сравнению с препаративными формами с модифицированным высвобождением.

Не было статистически значимого полового влияния на время полувыведения и скорректированных по массе значений  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  после приема препаративной формы IR.

Обсуждение.

В данном исследовании было обнаружено, что суточные дозы 20 мг мемантина, вводимые в виде двух 10-мг доз таблеток с немедленным высвобождением, разделенных 4-часовым интервалом, безопасны и хорошо переносятся. В данном исследовании не наблюдалось никаких серьезных неблагоприятных событий.

Скорость и пределы всасывания мемантина были наивысшими после приема таблеток с немедленным высвобождением. Усредненные значения  $C_{\max}$  составили 24,92, 20,37 и 17,48 нг/мл для таблетки с немедленным высвобождением (лечение А, высвобождение в пределах 30 мин), таблетированной препаративной формы I с модифицированным высвобождением (лечение В, высвобождение в пределах 6 ч) и таблетированной препаративной формы II с модифицированным высвобождением (лечение С, высвобо-

ждение в пределах 12 ч) соответственно. Усредненная  $AUC_{0-\infty}$  составила 1969, 1827 и 1730 нг·ч/мл для таблетки с немедленным высвобождением (лечение А), таблетированной препаративной формы I с модифицированным высвобождением (лечение В) и таблетированной препаративной формы II с модифицированным высвобождением (лечение С) соответственно. Среднее  $T_{max}$  составило 8,2, 12,1 и 19,3 ч для лечения А, В и С соответственно. Отсроченный  $T_{max}$  для двух препаративных форм с модифицированным высвобождением свидетельствовал о более низкой скорости всасывания по сравнению с таблетками с немедленным высвобождением. Эти результаты демонстрируют, что желаемые особенности высвобождения получены для препаративных форм как с модифицированным, так и немедленным высвобождением.

Пример 3. Приготовление таблеток мемантина HCl с немедленным высвобождением за 30 мин.

Настоящий пример демонстрирует состав таблеток мемантина с немедленным высвобождением за 30 мин как содержащих моногидрат лактозы, так и не содержащих его.

Способы создания таблеток были такими же, как раскрытые в примере 1. Конкретно, таблетки получали из следующих активных компонентов, покровного вещества и других эксципиентов, которые представлены ниже в табл. 9 и 10. Табл. 9 и 10, подводя итог по таблеткам с моногидратом лактозы, содержат одни и те же данные, выраженные соответственно в абсолютных (мг) или относительных (% (мас./мас.)) показателях.

Таблица 9

Таблетки с высвобождением за 30 мин с моногидратом лактозы/МСС (масса в мг/таблетка)

Компонент/ингредиент (мг)	Предпочтительные диапазоны		Точный состав (мг)			
	5,0	80,0	5,0	10,0	15,0	20,0
Мемантин HCl						
Микрокристаллическая целлюлоза	23,4	458,5	26,1	52,1	78,2	104,2
Моногидрат лактозы	78,6	1537,9	87,4	174,8	262,1	349,5
Коллоидный диоксид кремния	0,6	11,1	0,6	1,3	1,9	2,5
Тальк	5,0	98,0	5,6	11,2	16,7	22,3
Стеарат магния	0,3	6,5	0,4	0,8	1,1	1,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (покрытие)	3,4	66,0	3,8	7,5	11,3	15,0
Всего	116,4	2258,0	128,8	257,5	386,3	515,0

Для препаративных форм с пропорциональными дозами из табл. 10 диапазоны процентного содержания каждого ингредиента определены в табл. 9.

Таблица 10

Масса в % (мас./мас.) таблеток с моногидратом лактозы

	Предпочтительный диапазон, % (мас./мас.)		Точный, % (мас./мас.)
	3,5	4,3	3,9
Мемантин HCl (мг)			
Микрокристаллическая целлюлоза	18,2	22,2	20,2
Моногидрат лактозы	61,1	74,7	67,9
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,6	0,5
Тальк	3,9	4,7	4,3
Стеарат магния	0,3	0,3	0,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза (покрытие)	2,6	3,2	2,9
Всего	-	-	100

Табл. 11 и 12, суммируя таблетки без лактозы, содержат вышеупомянутые данные, выраженные соответственно в абсолютном (мг) или относительном (% (мас./мас.)) виде.

Таблица 11

Таблетки с высвобождением за 30 мин, не содержащие лактозу (масса в мг/таблетка)

Наполнитель	Точный состав (мг)					
	Предпочтительный диапазон		5 мг	10 мг	15 мг	20 мг
Мемантин HCl	5,0	80,0	5,0	10,0	15,0	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза (ProSolv)	87,8	1716,0	97,5	195,0	292,5	390,0
Кроскармеллоза натрия	2,0	38,7	2,2	4,4	6,6	8,8
Тальк	4,5	88,0	5,0	10,0	15,0	20,0
Стеарат магния	0,3	5,3	0,3	0,6	0,9	1,2
Opadry (содержит гидроксипропилметилцеллюлозу) (покрытие)	3,0	58,1	3,3	6,6	9,9	13,2
Всего	102,5	1986,1	113,3	226,6	339,9	453,2

Для препаративных форм с пропорциональными дозами из табл. 11 диапазоны процентного содержания каждого ингредиента определены в табл. 12.

Таблица 12

Масса в % (мас./мас.) таблетки

	Предпочтительный диапазон, % (мас./мас.)		Точный, % (мас./мас.)
Мемантин HCl (мг)	4,0	4,8	4,4
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (ProSolv SMCC 90)	77,5	94,7	86,1
Кроскармеллоза натрия	1,7	2,1	1,9
Тальк	4,0	4,8	4,4
Стеарат магния	0,3	0,3	0,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза Опадуг (покрытие)	2,6	3,2	2,9
Всего	-	-	100,00

На фиг. 4-8 показано растворение 30-минутных IR таблеток с 5, 10, 15 мг, двух партий по 20 и 80 мг соответственно, для препаративных форм, содержащих моногидрат лактозы и МСС. На фиг. 9 показано растворение 5- и 20-миллиграммовых препаративных форм, не содержащих лактозы. На фиг. 7 еще одна партия 20 мг показывает 15 мин приблизительно 65% от начального момента времени, но более 80% по стабильности. Это различие представляет собой различие между партиями. Результаты показывают, что более 80% лекарственного средства высвободилось через 30 мин и что во многих случаях более 80% лекарственного средства высвободилось через 15 мин.

Образование аддукта.

Аддукт образуется в результате реакции между мемантином и моногидратом лактозы и подобными наполнителями, известными как восстановленные сахара. Аддукт не образуется в препаративных формах, свободных от лактозы и содержащих только МСС. Образование аддукта выявляли, используя метод ВЭЖХ в испарительном детекторе рассеяния света. Продукт, хранившийся при условиях окружающей среды более 40 месяцев, содержал уровень аддукта до приблизительно 2,5%. Данные об аддукте представлены в табл. 13.

Таблица 13

Сила действия	Интервал / условия	% аддукта	Формула
5 мг	7 месяцев, окружающая среда	0,61	Лактоза/МСС
5 мг	36 месяцев, 25°C/60%RH	2,32	Лактоза / МСС
20 мг	36 месяцев, 25°C/60%RH	1,30	Лактоза / МСС
20 мг	5 месяцев, окружающая среда	0,37	Лактоза / МСС
5 мг	3 месяца, 40°C/75%RH	Не обнаружен (<0,2%)	МСС (свободные от лактозы)
20 мг	3 месяца, 40°C/75%RH	Не обнаружен (<0,2%)	МСС (свободные от лактозы)

Определено, что уровень аддукта менее приблизительно 3%, предпочтительно менее приблизительно 2,5% квалифицируется в соответствии с руководствами ICH Q3B(R), FDA Guidelines, Rockville, MD.

Объем настоящего изобретения не должен ограничиваться конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным в данном документе станут очевидными специалистам в данной области техники из предшествующего описания и сопровождающих его чисел. Подразумевается, что такие модификации остаются в пределах объема формулы изобретения, которая находится в стадии рассмотрения.

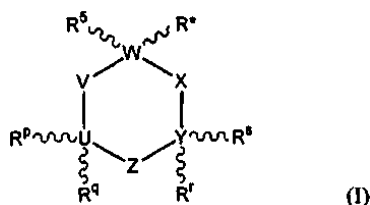
Кроме того, необходимо понять, что все значения приблизительно точные и представлены для описания.

Патенты, заявки на патент, публикации, описания продуктов и протоколы цитируются по всему описанию, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением, содержащая

(i) активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из 1-аминоциклогексана, выбранного из соединений формулы (I)



где  $R^*$  представляет собой  $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ;

$n$  и  $m$  являются целыми числами и  $n+m=0, 1$  или  $2$ ;

$A$  выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного низшего ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкенила и линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкинила;

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкенила и линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкинила, арила, замещенного арила и арилалкила;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкенила и линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкинила, или вместе образуют ( $C_2-C_{10}$ )алкилен, или ( $C_2-C_{10}$ )алкенилен или вместе с N-формой 3-7-членного азациклоалкана или азациклоалкена, включая замещенный (( $C_1-C_6$ )алкил, ( $C_2-C_6$ )алкенил), 3-7-членный азациклоалкан или азациклоалкен; или независимо  $R^3$  или  $R^4$  могут соединяться с  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$  или  $R^s$  с образованием алкиленовой цепи  $-\text{CH}(R^6)-(\text{CH}_2)_t-$ , где  $t=0$  или  $1$ , и левая сторона алкиленовой цепи присоединена к  $U$  или  $Y$  и правая сторона алкиленовой цепи присоединена к  $N$ , и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкенила и линейного или разветвленного низшего ( $C_2-C_6$ )алкинила, арила, замещенного арила и арилалкила; или независимо  $R^3$  или  $R^4$  могут быть соединены с  $R^s$  с образованием алкиленовой цепи, представленной формулой  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$ , или алкениленовой цепи, представленной формулами  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$ , где  $t=0$  или  $1$ , и левая сторона алкиленовой или алкениленовой цепи соединена с  $W$ , и правая сторона алкиленового кольца присоединена к  $N$ ;

$R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2$ - $C_6$ )алкенила и линейного или разветвленного низшего ( $C_2$ - $C_6$ )алкинила, или  $R^5$  соединен с углеродом, к которому он присоединен, и со смежным углеродным атомом кольца с образованием двойной связи;

$R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$  и  $R^s$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного низшего ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2$ - $C_6$ )алкенила, линейного или разветвленного низшего ( $C_2$ - $C_6$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила и арила, замещенного арила и арилалкила, или  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$  и  $R^s$  могут независимо образовывать двойную связь с U или Y, с которыми он связан, или  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$  и  $R^s$  могут соединяться вместе, представляя низший алкиленовый  $-(CH_2)_x-$  или низший алкениленовый мостик, где x равен 2-5 включительно, причем данный алкиленовый мостик может, в свою очередь, соединяться с  $R^5$ , образуя дополнительный низший алкиленовый  $-(CH_2)_y-$  или низший алкениленовый мостик, где y=1-3 включительно; и

кольцо, определенное U-V-W-X-Y-Z, представляет собой необязательно ненасыщенное циклогексановое кольцо, где U, W и Y представляют собой атомы углерода и каждый из V, X и Z независимо представляет собой атом углерода, СН или  $CH_2$  (или определения U, W, Y, с одной стороны, и V, X и Z могут быть изменены на противоположные, включая соответствующее размещение R-групп  $R^*$ ,  $R^5$ ,  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$  и  $R^s$ ), подразумевается, что требования валентности атомов цикла соблюдены,

и его фармацевтически приемлемых солей, и

(ii) фармацевтически приемлемый наполнитель, представляющий собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве в интервале от приблизительно 20 до приблизительно 95% (мас./мас.), и

(iii) разрыхлитель, причем указанная лекарственная форма проявляет пропорциональность дозы и высвобождает указанный активный ингредиент со скоростью более приблизительно 80% в течение приблизительно первых 60 мин после поступления указанной формы в среду применения, где указанная лекарственная форма показывает среднее  $T_{max}$  в интервале от приблизительно 2 до приблизительно 8 ч с нагрузкой активного ингредиента от приблизительно 2,5 до приблизительно 150 мг и где указанная лекарственная форма свободна от лактозы.

2. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где указанная пероральная лекарственная форма высвобождает указанный активный ингредиент со скоростью более приблизительно 80% в течение первых 30 мин после поступления указанной формы в среду применения.

3. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.2, где указанная пероральная лекарственная форма высвобождает указанный активный ингредиент со скоростью более приблизительно 80% в течение первых 15 мин после поступления указанной формы в среду применения.

4. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где указанный активный ингредиент является гидрохлоридом мемантина.

5. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где указанный активный ингредиент является мезилатом нерамексана.

6. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.4, где активный ингредиент присутствует в количестве в интервале от приблизительно 2 до приблизительно 20% (мас./мас.).

7. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.6, где активный ингредиент присутствует в количестве в интервале от приблизительно 3,2 до приблизительно 10% (мас./мас.).

8. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.6, где активный ингредиент присутствует в количестве в интервале от приблизительно 3,9 до приблизительно 8,4% (мас./мас.).

9. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, дополнительно содержащая один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов, антиадгезивных веществ, наполнителей, стабилизаторов, связующих, красителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазывающих веществ.

10. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве в интервале от приблизительно 60 до приблизительно 90% (мас./мас.).

11. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где твердая пероральная лекарственная форма имеет твердость в интервале от приблизительно 3 до приблизительно 40 Кр.

12. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.11, где твердая пероральная лекарственная форма имеет твердость в интервале от приблизительно 4 до приблизительно 30 Кр.

13. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

14. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.13, где смазы-

вающее вещество является стеаратом магния.

15. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.14, где стеарат магния присутствует в количестве в интервале от приблизительно 0 до приблизительно 2% (мас./мас.).

16. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.15, где стеарат магния присутствует в количестве в интервале от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5% (мас./мас.).

17. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где указанная твердая пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

18. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где твердая пероральная лекарственная форма содержит:

- a) от приблизительно 2 до приблизительно 10% (мас./мас.) гидрохлорида мемантина;
- b) от приблизительно 2 до приблизительно 5% (мас./мас.) гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) от приблизительно 20 до приблизительно 95% (мас./мас.) микрокристаллической целлюлозы;
- d) от приблизительно 0 до приблизительно 3% (мас./мас.) коллоидного диоксида кремния;
- e) от приблизительно 0 до приблизительно 5% (мас./мас.) талька;
- f) от приблизительно 0 до приблизительно 2% (мас./мас.) стеарата магния;
- g) от приблизительно 0 до приблизительно 7% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия.

19. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где твердая пероральная лекарственная форма содержит

- a) от приблизительно 3,2 до приблизительно 10% (мас./мас.) гидрохлорида мемантина;
- b) от приблизительно 2 до приблизительно 4% (мас./мас.) гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) от приблизительно 60 до приблизительно 88,8% (мас./мас.) микрокристаллической целлюлозы;
- d) от приблизительно 0 до приблизительно 0,5% (мас./мас.) коллоидного диоксида кремния;
- e) от приблизительно 4 до приблизительно 5% (мас./мас.) талька;
- f) от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5% (мас./мас.) стеарата магния;
- g) от приблизительно 1,8 до приблизительно 7% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия.

20. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где твердая пероральная лекарственная форма содержит

- a) от приблизительно 2 до приблизительно 40% (мас./мас.) мезилата нерамексана;
- b) от приблизительно 2 до приблизительно 7% (мас./мас.) гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) от приблизительно 60 до приблизительно 90% (мас./мас.) микрокристаллической целлюлозы;
- d) от приблизительно 1 до приблизительно 3% (мас./мас.) коллоидного диоксида кремния;
- e) от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% (мас./мас.) талька;
- f) от приблизительно 0 до приблизительно 2% (мас./мас.) стеарата магния;
- g) от приблизительно 2 до приблизительно 5% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия.

21. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.1, где твердая пероральная лекарственная форма дополнительно содержит фармацевтически приемлемое покрытие.

22. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.21, где фармацевтически приемлемое покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

23. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.21, где фармацевтически приемлемое покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

24. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.21, где фармацевтически приемлемое покрытие присутствует в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 7% (мас./мас.).

25. Твердая пероральная лекарственная форма с немедленным высвобождением по п.24, где фармацевтически приемлемое покрытие присутствует в количестве в интервале от приблизительно 2 до приблизительно 5% (мас./мас.).

26. Применение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из мемантина и фармацевтически приемлемой соли мемантина, и необязательно фармацевтически приемлемого покрытия для приготовления пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением по пп.1-19 для лечения легкой, среднетяжелой или тяжелой болезни Альцгеймера.

27. Применение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из нерамексана и фармацевтически приемлемой соли нерамексана и необязательно фармацевтически приемлемого покрытия, для приготовления пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением по пп.1-19 для лечения легкой, среднетяжелой или тяжелой болезни Альцгеймера.

28. Применение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из мемантина, фармацевтически приемлемой соли мемантина и необязательно фармацевтически приемлемого покрытия, для приготовления пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением по пп.1-19 для лечения невропатической боли.

29. Применение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из нерамексана, фармацевтически приемлемой соли нерамексана и необязательно фармацевтически приемлемого покрытия, для приготовления пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением по п.1-19, для лече-



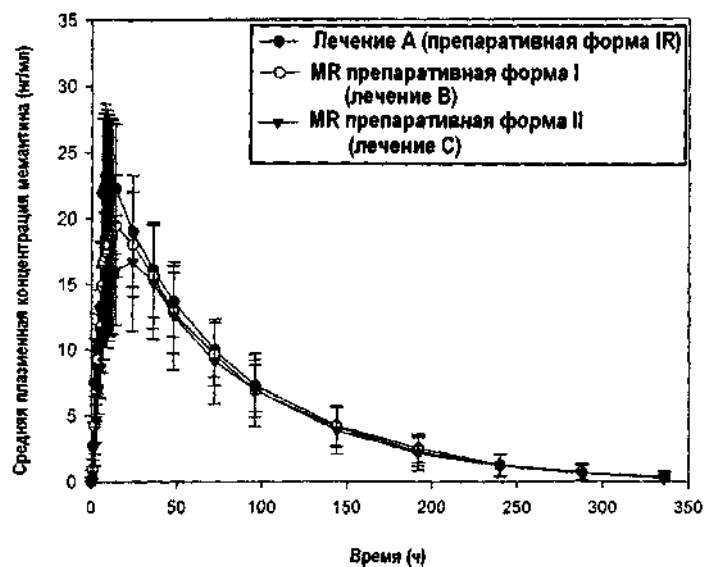
ния невропатической боли.

30. Способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из легкой, среднетяжелой или тяжелой деменции Альцгеймера и невропатической боли, где способ предусматривает введение твердой пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением по п.1.

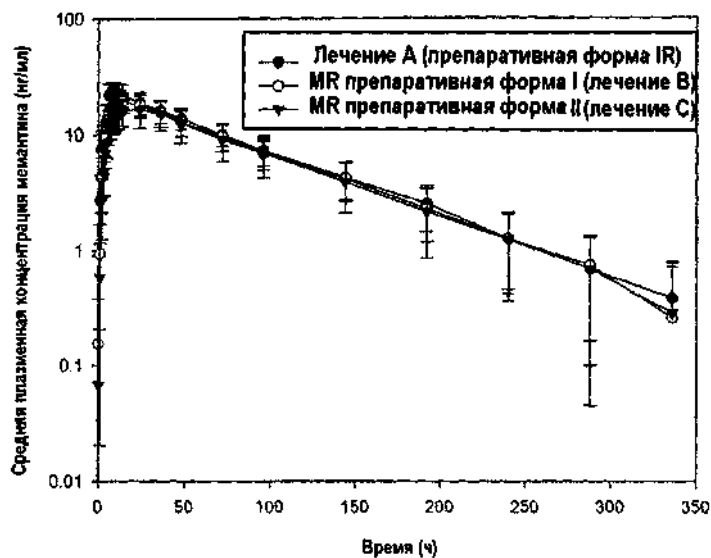
31. Способ п.30, где введение осуществляется один раз в день.

32. Способ п.31, где введение осуществляется два раза в день.

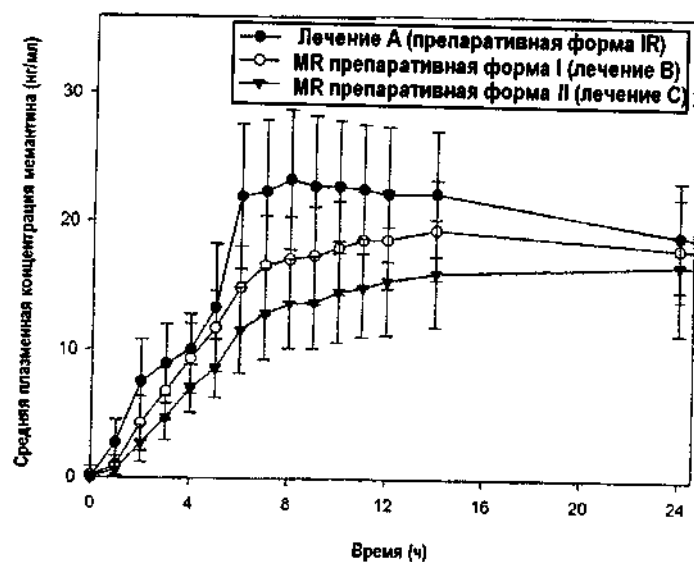
33. Способ п.32, где лекарственная форма вводится с интервалом приблизительно 4 ч.



Фиг. 1

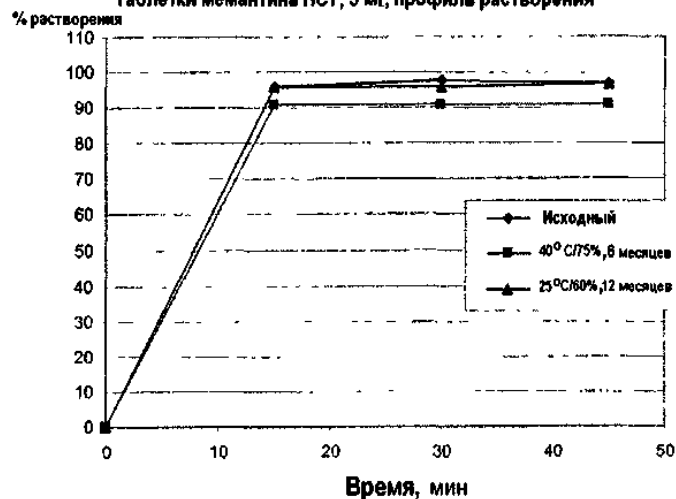


Фиг. 2



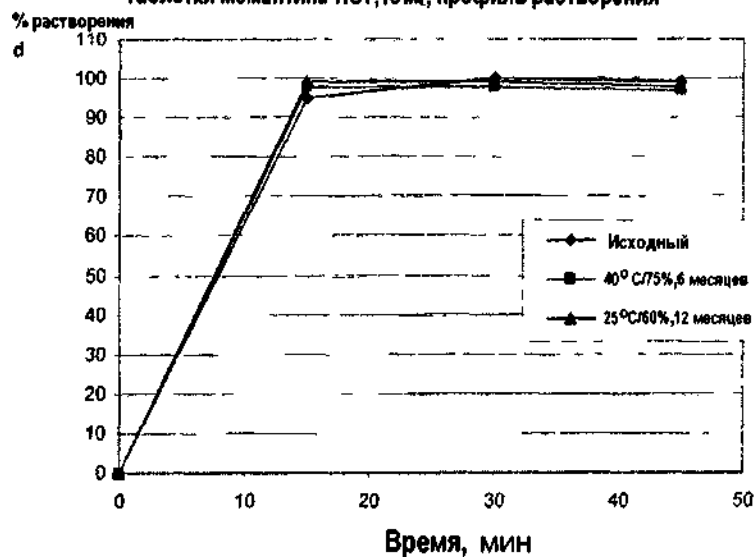
Фиг. 3

Таблетки мемантина HCl, 5 мг, профиль растворения

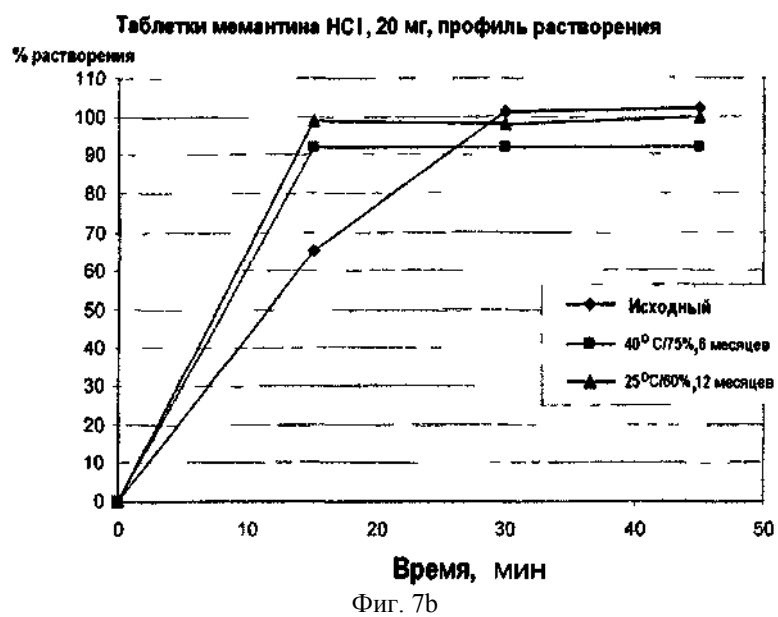
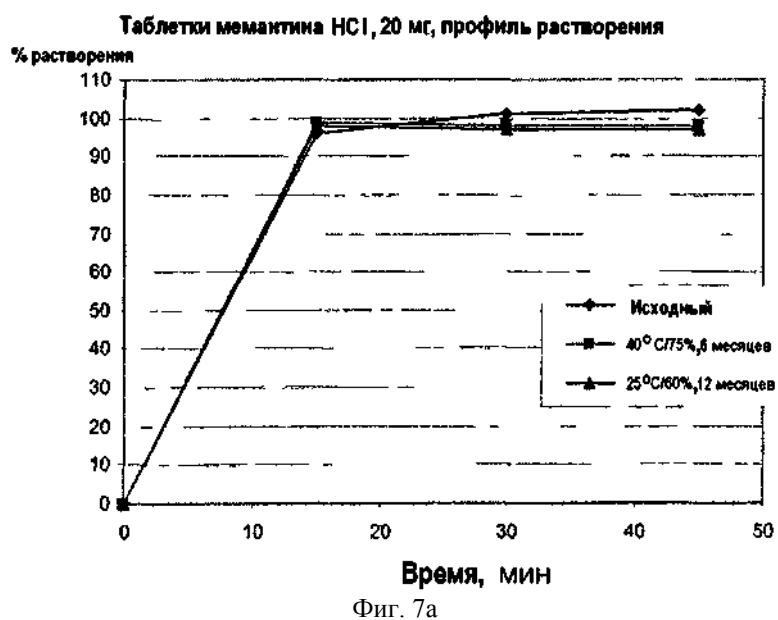
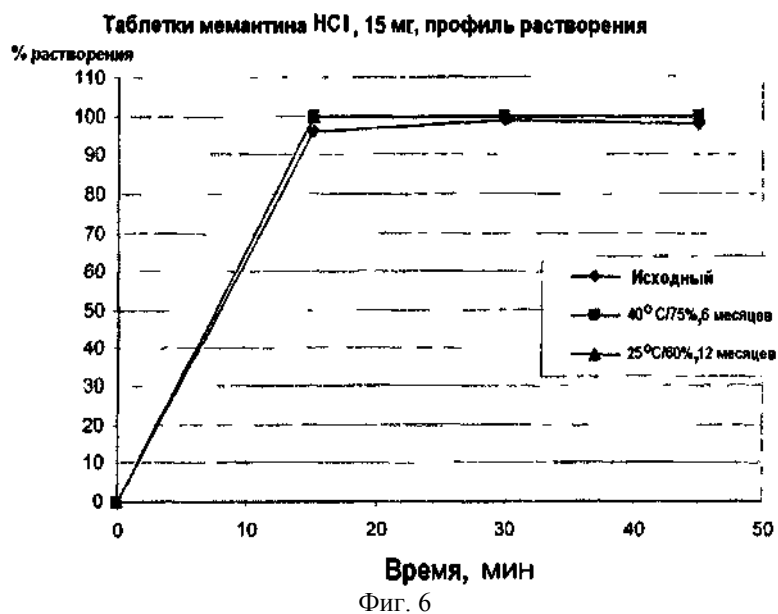


Фиг. 4

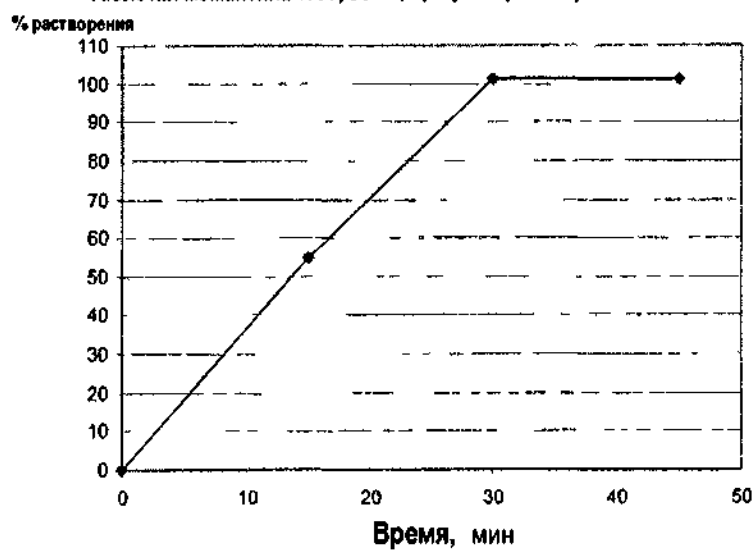
Таблетки мемантина HCl, 10 мг, профиль растворения



Фиг. 5



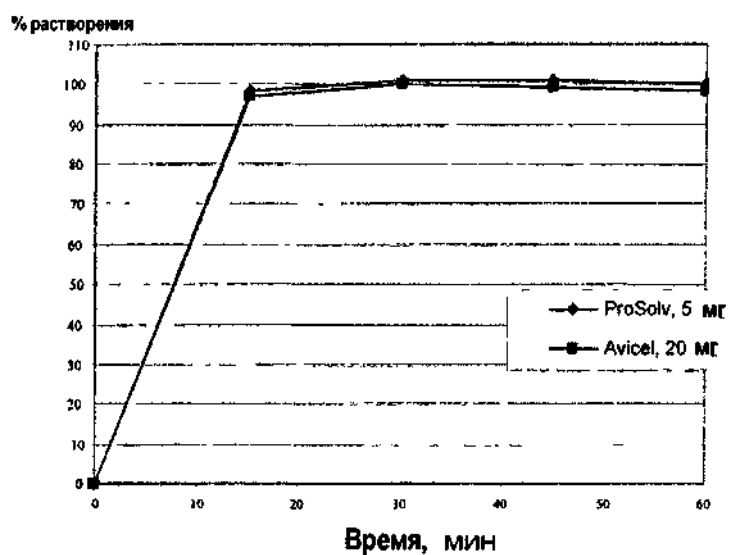
### Таблетки мемантина HCl, 80 мг, профиль растворения



Фиг. 8

### Растворение таблеток с ММС (без лактозы)

#### Таблетки мемантина HCl, 5 мг и 20 мг, профиль растворения



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2