РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 420 304** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009101126/15, 15.01.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.01.2009

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **15.01.2009**

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2010** Бюл. № 20

(45) Опубликовано: **10.06.2011** Бюл. № **16**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2091390 C1, 27.09.1997. RU 2147581 C1, 20.04.2000. RU 2142952 C1, 20.12.1999. Levant B, Crane JF, Carlson SE. "Sub-chronic antipsychotic drug treatment does not alter brain phospholipid fatty acid composition in rats.". Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 200 Jun; 30(4):728-32. Epub 2006 Jan 24.**

Адрес для переписки:
125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ГУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН

(72) Автор(ы):
Середенин Сергей Борисович (RU),
Пятин Борис Михайлович (RU),
Авдюнина Нина Ивановна (RU),
Алексеев Константин Викторович (RU),
Грушевская Любовь Николаевна (RU),
Блынская Евгения Викторовна (RU),
Большакова Раиса Филипповна (RU),
Гусев Максим Владимирович (RU),
Шендера Ольга Михайловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Учреждение Российской Академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова РАМН (RU)

RU 2420304 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С АНТИПСИХОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии, и представляет собой фармацевтическую композицию с антипсихотическим действием, включающую в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, а в качестве вспомогательных веществ, по меньшей мере, одно, выбранное из группы, включающей крахмал, лактозу и вспомогательные вещества на ее основе, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), аэросил, модифицированные крахмалы, кальций фосфат двузамещенный, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, маннит, сорбит, стеариновую кислоту и/или ее соли. Изобретение обеспечивает создание нейролептика, не угнетающего когнитивные функции и даже улучшающего их. 4 н. и 15 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2420304 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 420 304** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009101126/15, 15.01.2009**

(24) Effective date for property rights:
15.01.2009

Priority:
(22) Date of filing: **15.01.2009**

(43) Application published: **20.07.2010** Bull. 20

(45) Date of publication: **10.06.2011 Bull. 16**

Mail address:
125315, Moskva, ul. Baltijskaja, 8, GU NII farmakologii imeni V.V. Zakusova RAMN

(72) Inventor(s):
Seredenin Sergej Borisovich (RU),
Pjatin Boris Mikhajlovich (RU),
Avdjunina Nina Ivanovna (RU),
Alekseev Konstantin Viktorovich (RU),
Grushevskaja Ljubov' Nikolaevna (RU),
Blynskaja Evgenija Viktorovna (RU),
Bol'shakova Raisa Filippovna (RU),
Gusev Maksim Vladimirovich (RU),
Shendera Ol'ga Mikhajlovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Uchrezhdenie Rossijskoj Akademii meditsinskikh nauk Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii imeni V.V.Zakusova RAMN (RU)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANTIPSYCHOTIC ACTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine, in particular to pharmacology and represents a pharmaceutical composition with antipsychotic action, including as active ingredient therapeutically effective amount of methyl ether N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine, and as auxiliary substance, at least, one substance, selected from the group, including starch, lactose and auxiliary substances on its base, microcrystalline cellulose (MCC), aerosil, modified starches, calcium phosphate twice-substituted, polyvinyl pyrrolidone, methylcellulose, carboxymethylcellulose, and its sodium salt, oxypropylmethylcellulose, mannitol, sorbitol, stearic acid and/or its salt.

EFFECT: invention provides creation of neuroleptic, not depressing cognitive functions even improving them.

19 cl, 25 ex, 3 tbl

RU 2420304 C2

RU 2420304 C2

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии и фармации, и касается фармацевтической композиции для лечения психотических расстройств, содержащей в качестве действующего вещества метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина.

Класс нейролептиков с самого начала своего возникновения был предназначен для лечения психотических расстройств, при этом действие родоначальников класса - типичных нейролептиков - оказалось направленным в основном на ослабление проявлений группы позитивных симптомов. Что касается негативного симптомокомплекса, типичные нейролептики его не облегчали, а проявления когнитивной недостаточности даже усугубляли. Появление класса атипичных нейролептиков, лишенных, прежде всего, таких побочных эффектов, как экстрапирамидные расстройства, тардивная дискенезия, седация, миорелаксация, явилось важным этапом в лечении психотических нарушений. Атипичные нейролептики, в отличие от типичных, не усугубляли когнитивных нарушений, а снятие других проявлений негативной симптоматики, в том числе эмоционального дефицита, могло опосредовать определенную степень нормализации когнитивных функций (Справочник по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского, 2-е изд., перераб. и доп. - М., Медицина, 1985. - 416 с.)

В последнее время нашли применение атипичные нейролептики нового поколения (клозапин, кветианин, респиридон), которые обладают иным механизмом действия и способны снижать интенсивность отдельных негативных симптомов (Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепции позитивных и негативных расстройств. - М., ЗАО «Новый цвет», 2001, 238 с.), однако это не решило целиком проблему купирования психотических нарушений при сенильной патологии. Недостатками перечисленных атипичных нейролептиков являются их малая эффективность, медленное проявление действия, наличие побочных эффектов, таких как экстрапирамидальные расстройства, каталепсия, злокачественный нейролептический синдром, гиперпролактинемия, обострение гипертонической болезни, увеличение массы тела, диабет и углубление когнитивного дефицита (Козлова И.А., Масихина С.Н., Савостьянова О.Л. «Опыт применения препарата сероквель (кветинин) в лечении шизофрении детского возраста». Психиатрия и психофармакотерапия, 2003, прил. №2, с.19-27; Keks N.A., Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. Acta Psychiatr. Scan. 1996, v.94, p.18-24).

Совокупность изложенных фактов делает актуальным создание нейролептика, не угнетающего когнитивные функции или даже улучшающего их, иными словами - нейролептика с ноотропными свойствами.

В течение последних двух десятилетий в НИИ фармакологии им В.В.Закусова РАМН развивается направление поиска психотропных препаратов, которое можно охарактеризовать как создание эффективных олигопептидных препаратов на основании имитации структуры непептидных нейротропных средств. Исследования привели к созданию соединения - метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (Дилепт), который проявляет наибольшую активность в ряду трипептоидных аналогов нейротензина и лишен каталептогенного, миорелаксантного и седативного действия (патент РФ №2091390, «Замещенные пролилтирозины, обладающие психотропной активностью», Середенин С.Б., Воронина Т.А. и соавторы. Бюллетень изобрет. №27, 1997 г.). Преимущество нового антипсихотика перед пептидным прототипом, нейротензином, состоит в большей стабильности и способности проникать в мозг даже при условии системного, т.е. внемозгового, введения.

При изучении участия медиаторных систем в реализации эффекта метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина были получены данные о том, что препарат (наряду с дофамин-негативным эффектом) обладает глютамат-позитивной и холино-позитивной активностью. Последняя из них является принципиальным отличием нового препарата от известных нейролептиков. Итак, благодаря нейромедиаторному спектру действия, препарат проявляет антипсихотическую активность, оказывает благоприятное действие на когнитивные функции и устраняет амнестический эффект (Островская Р.У. и соавт. «Трипептоидный аналог нейротензина, дилепт, сочетает нейролептическую активность с положительным мнемотропным действием», Экспер. и клин. фармакол., 2005, №1. - С.3-6).

Сущность настоящего изобретения заключается в создании фармацевтических композиций с антипсихотическим действием, действующим веществом которых является метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина, а также разработке на основе этих композиций твердых дозированных форм для перорального применения, обладающих высокой биологической доступностью и отвечающих требованиям Государственной фармакопеи (табл. 1, 2).

Фармацевтическая композиция с антипсихотическим действием, выполненная в твердой форме, содержащая в качестве действующего вещества метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина в терапевтически эффективном количестве, 0,005-0,100 г. Действующее вещество обладает неудовлетворительными сыпучестью и прессуемостью (табл.1) для изготовления твердых дозированных лекарственных форм, отвечающих требованиям Государственной фармакопеи. Фармацевтическая композиция с антипсихотическим действием, выполненная в твердой форме, содержащая в качестве действующего вещества метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина в терапевтически эффективном количестве, заключенном в пределах 0,005-0,100 г, а также в качестве вспомогательных веществ, по меньшей мере, одно, выбранное из группы, включающей: крахмал, лактозу и вспомогательные вещества, полученные на ее основе, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), аэросил, лудипресс, кальция фосфат двузамещенный, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, маннит, сорбит, стеариновую кислоту и/или ее соли и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Масса для твердых лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, может быть получена из композиций данного изобретения любым подходящим способом, например методом влажного гранулирования, прямого смешения и др. Первый вариант фармацевтической композиции с антипсихотическим действием содержит терапевтически эффективное количество метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина и вспомогательные вещества, в качестве которых используют по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей лактозу, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил, кальция фосфат двузамещенный, стеариновую кислоту и/или ее соли, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина	5,0-42,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	0,83-1,0
Крахмал, и/или лактоза, и/или МКЦ, и/или аэросил, и/или кальция фосфат двузамещенный	остальное

Крахмал предпочтительно используют картофельный и/или кукурузный, а в

качестве соли стеариновой кислоты - преимущественно стеарат магния.

Фармацевтическая композиция выполнена в твердой форме, преимущественно в виде таблеток или капсул, содержащей 0,005-0,100 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина. Таблетную или капсульную массу получают способом влажного гранулирования.

Второй вариант фармацевтической композиции с антипсихотическим действием содержит терапевтически эффективное количество метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина и вспомогательные вещества, в качестве которых используют лудипресс, лактозу, таблеттозу 80, микроцелак 100, микрокристаллическую целлюлозу, капсулак 60, целлактозу 80, призмалак 40, старкап 1500, аэросил, стеариновую кислоту и/или ее соли, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина	5,0-42,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	1,0-1,3
Лактоза, и/или лудипресс, и/или таблеттоза 80, и/или капсулак 60, и/или микроцелак 100, и/или целлактоза 80, и/или призмалак 40, и/или старкап 1500, и/или МКЦ	остальное

Фармацевтическая композиция выполнена в твердой форме, преимущественно в виде таблетки или капсулы, содержащей 0,005-0,100 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина. Массу для таблетирования или капсулирования получают методом прямого прессования, предварительно смешивая все компоненты в подходящем смесителе.

Следующие примеры иллюстрируют варианты фармацевтической композиции.

Пример 1. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г микрокристаллической целлюлозы (15 мас.%) смешивают в смесителе. Увлажняют массу клейстером крахмальным 8,0%. Увлажненная масса не должна иметь вкраплений от плохого распределения увлажнителя и должна хорошо комковаться. Увлажненную массу подвергают влажной грануляции. Влажный гранулят высушивают в сушильном шкафу в течение 2-3 часов при температуре 40±5°С или при комнатной температуре в течение 22-24 часов до остаточной влажности 2-3%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе с размером отверстий 1,0-1,5 мм. Гранулят собирают, добавляют остаток крахмала картофельного (18 г). Массу сухого гранулята опудривают стеариновой кислотой, в количестве 2 г (1 мас.%). Гранулят прессуют на таблеточном прессе. При внешнем осмотре поверхность таблеток должна быть ровной и однородной, таблетки не должны крошиться. Полученные таблетки содержат действующего вещества 0,05 г, имеют среднюю массу 0,20 г, распадаемость - 6-7 минут. Полученные таблетки отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицы 1, 2).

Пример 2. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) смешивают в смесителе. Увлажняют массу клейстером крахмальным 8,0%, добавляя его по частям. Увлажненную массу подвергают влажной грануляции. Влажный гранулят высушивают в сушильном шкафу в течение 2-3 часов при температуре 40±5°С или при комнатной температуре в течение 22-24 часов до остаточной влажности 2-3%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе с размером отверстий 1,0-1,5 мм. Гранулят собирают, добавляют 30,0 г микрокристаллической целлюлозы (15 мас.%) и остаток крахмала картофельного (18 г). Массу сухого гранулята опудривают

стеариновой кислотой, в количестве 2 г (1 мас.%). Гранулят прессуют и получают таблетки с содержанием действующего вещества 0,05 г. Распадаемость - 6-7 минут. Полученные таблетки отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 3. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г микрокристаллической целлюлозы (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 4. Предварительно отвешенные просеянные 200,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (41,67 мас.%), 140,0 г лактозы (29,17 мас.%) и 44,0 г микрокристаллической целлюлозы (9,17 мас.%) смешивают в смесителе. Увлажняют массу клейстером крахмальным 8,0%. Увлажненная масса не должна иметь вкраплений от плохого распределения увлажнителя и должна хорошо комковаться. Увлажненную массу подвергают влажной грануляции. Влажный гранулят высушивают в сушильном шкафу в течение 2-3 часов при температуре 40±5°С или при комнатной температуре в течение 22-24 часов до остаточной влажности 2-3%. Высушенную массу гранул размалывают в грануляторе с размером отверстий 1,0-1,5 мм. Гранулят собирают, добавляют остаток крахмала картофельного (82,4 г). Массу сухого гранулята опудривают стеариновой кислотой, в количестве 3,7 г (0,83 мас.%). Гранулят прессуют на таблеточном прессе. При внешнем осмотре поверхность таблеток должна быть ровной и однородной, таблетки не должны крошиться. Полученные таблетки содержат действующего вещества 0,05 г, имеют среднюю массу 0,120 г, распадаемость - 6-7 минут. Полученные таблетки отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 5. Получение твердой дозированной лекарственной формы метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина осуществляют по примеру 1, исходя из 20,0 г (10,0 мас.%) метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, 88,0 г (44,0 мас.%) лактозы, 20,0 г (10,0 мас.%) крахмала картофельного, 70,0 г (35,0 мас.%) микрокристаллической целлюлозы и 2,0 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу 1).

Пример 6. Получение таблеток метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина осуществляют по примеру 1, исходя из 40,0 г (20,0 мас.%) метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, 100,6 г (50,3 мас.%) лактозы, 38,8 г (19,4 мас.%) крахмала картофельного, 18 г (9,0 мас.%) микрокристаллической целлюлозы и 2,6 г (1,3 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки с содержанием действующего вещества 0,10 г и распадаемостью 6-8 мин, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу 1).

Пример 7. В сухой чистый смеситель последовательно загружают предварительно просеянные порошки метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина 10,0 г (10,0 мас.%), 89,0 г лудипресса и 1,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Массу перемешивают и прессуют в таблетки с содержанием действующего вещества 0,01 г. Распадаемость полученных таблеток - 3-4 минуты, что отвечает нормативным требованиям (см.

таблицу 2).

Пример 8. В сухой чистый смеситель последовательно загружают предварительно просеянные порошки метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина 20,0 г (20,0 мас.%), 79,0 г лудипресса и 1,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Массу перемешивают и прессуют в таблетки или помещают в капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г.

Пример 9. Получение таблеток осуществляют по примеру 7, исходя из 40,0 г (20,0 мас.%) метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, 158,0 г лудипресса и 2,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Получают таблетки с содержанием действующего вещества 0,04 г, распадаемостью 3-4 минуты, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 10. Получение таблеток осуществляют по примеру 7, исходя из 50,0 г (25,0 мас.%) метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, 148,0 г лудипресса и 2,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Получают таблетки с содержанием действующего вещества 0,05 г, распадаемостью 3-4 минуты, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 11. Получение таблеток осуществляют по примеру 7, исходя из 80,0 г (40,0 мас.%) метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, 118,0 г лудипресса и 2,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Получают таблетки с содержанием действующего вещества 0,10 г, распадаемостью 3-4 минуты, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 12. В сухой чистый смеситель последовательно загружают предварительно просеянный порошок 20 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (20,0 мас.%), 178,0 г таблеттозы 80 и 2,0 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Массу перемешивают и прессуют в таблетки или помещают в капсулы. Получают лекарственную форму с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающую требованиям нормативной документации (см. таблицу 2).

Пример 13. В сухой чистый смеситель последовательно загружают предварительно просеянный порошок 20 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (20,0 мас.%), 178,0 г капсулака 60 и 2,0 г магния стеарата. Массу перемешивают и помещают в капсулы, получают лекарственную форму с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающую нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 14. Получение капсул осуществляют по примеру 13, исходя из 20,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина и 178,0 г сашелака 80 и 2,0 г магния стеарата. Получают капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 15. Получение капсул осуществляют по примеру 13, исходя из 20,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина и 178,0 г призмалака 40 и 2,0 г магния стеарата. Получают капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 16. Получение капсул осуществляют по примеру 13, исходя из 20,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (6,67 мас.%), 113,5 г капсулака 60 (75,7 мас.%), 15 г крахмала прежелатинизированного (старкап 1500) (10 мас.%), 1,5 г магния стеарата (1,0 мас.%). Получают капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 17. Получение капсул осуществляют по примеру 13, исходя из 20,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (6,67 мас.%), 30 г капсулака (2,0 мас.%), 15 г лудипресса (1,0 мас.%), 15 г таблеттозы 80 (1,0 мас.%), 15 г сашелака 80

(1,0 мас.%), 23,5 г призмалака (35,25 мас.%), 15 г крахмала прежелатинизированного (старкап 1500) (10 мас.%), 1,5 г магния стеарата (1,0 мас.%). Получают капсулы с содержанием действующего вещества 0,02 г, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу 2).

Пример 18. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г микрокристаллической целлюлозы (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 1 г (0,5 мас.%) магния стеарата и 1 г (0,5 мас.%) стеариновой кислоты. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 19. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) смеси магния стеарата и стеариновой кислоты (1:1). Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 20. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) смеси кальция стеарата и стеариновой кислоты (1:1). Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 21. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 22. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г кальция фосфата двузамещенного (50 мас.%) и 30,0 г поливинилпирролидона (15 мас.%) и крахмал картофельный (18 г) тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной

влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 23. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 50,0 г лактозы (25 мас.%), 50,0 г МКЦ (25 мас.%), 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%), крахмал картофельный (12 г) и 6 г (3 мас.%) аэросила тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 24. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г лактозы (50 мас.%) и 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%), крахмал картофельный (10 г) и 6 г (3 мас.%) маннита тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Пример 25. Предварительно отвешенные просеянные 50,0 г метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина (25 мас.%), 100,0 г МКЦ (50 мас.%) и 30,0 г кальция фосфата двузамещенного (15 мас.%), крахмал картофельный (10 г) и 6 г (3 мас.%) маннита тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь водой очищенной, далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2-3%. Высушенные гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 2 г (1,0 мас.%) смеси стеариновой кислоты и магния стеарата (1:1). Получают таблетки или капсулы с содержанием действующего вещества 0,05 г. Полученные твердые лекарственные формы отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу 1).

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУБСТАНЦИИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА	
Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	0
Насыпная масса, г/см^3	0,38±0,001
Прессуемость, Н	3,98±0,15
Плотность, г/см^3	1,23±0,02
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАНУЛИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА	
Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	10,1±0,5
Насыпная масса, г/см^3	0,46±0,03
Прессуемость, Н	82,5±9,5
ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОТОВЫХ ТАБЛЕТОК МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА, ПОЛУЧЕННЫХ ВЛАЖНЫМ ГРАНУЛИРОВАНИЕМ	
Показатель	Значение показателя
Распадаемость, мин	не более 15

Прочность на сжатие, Н	53,77±1,9
Прочность на истирание, %	98,3±0,8

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ МЕТИЛОВЫЙ ЭФИР N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ «НОСИТЕЛЯ» ЛУДИПРЕССА

Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	7,18±0,4
Насыпная масса, г/см^3	0,423±0,05
Прессуемость, Н	84,8±9,32

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОТОВЫХ ТАБЛЕТОК МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА, ПОЛУЧЕННЫХ ПРЯМЫМ ПРЕССОВАНИЕМ

Показатель	Значение показателя
Распадаемость, мин	не более 4,5
Прочность на сжатие, Н	45,1±1,79
Прочность на истирание, %	99,7±0,6

Таблица 2

НОРМЫ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-КАПРОИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ТИРОЗИНА (прямое прессование различных компонентов)

Показатели	Метод испытания	Нормы
Описание	Визуально	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы без риски
Подлинность	Спектрофотометрия в УФ-области	1. УФ-спектр 0,1% раствора в этиловом спирте 95%, в области от 250 до 300 нм имеет максимум поглощения при длине волны (278±2) нм
	ВЭЖХ	2. Время удерживания пика метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно совпадать со временем удерживания пика метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина на хроматограмме раствора стандарта
Средняя масса	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,185 г до 0,215 г (0,2±7,5%)
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып.2, с.154	18/20: ±7,5%; 2/20: ±15%
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.154	Не более 15 мин
Однородность дозирования	ВЭЖХ	10/10: ±15% или 28/30: ±15%, 0/30: более чем ±25%
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Индивидуальной примеси: не более 0,5%; сумма примесей: не более 1%
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып.2, с.193 и Изм. №3 от 19.03.03	Категория 3А
Растворение	ГФ XI, вып.2, с.154 и ОФС 42-0003-04, спектрофотометрия в УФ-области	Не менее 75% за 45 минут
Количественное содержание	ВЭЖХ	От 0,0185 г до 0,0215 г (0,02±7,5%)

Таблица 3

НОРМЫ КАЧЕСТВА КАПСУЛ ПРЕПАРАТА С АНТИПСИХОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Показатели	Метод испытания	Нормы
Описание	Визуально	Жесткие белые непрозрачные желатиновые капсулы №3, заполненные порошком белого или почти белого цвета
Подлинность	Спектрофотометрия в УФ-области	1. УФ-спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 250 до 300 нм имеет максимум поглощения при длинах волн (278±2) нм
	ВЭЖХ	2. Время удерживания пика метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно совпадать со временем удерживания пика метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина на хроматограмме раствора стандарта
Средняя масса капсулы	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,185 г до 0,215 г (0,2±15%)
Средняя масса содержимого капсулы	ГФ XI, вып.2, с.154	От 0,135 г до 0,165 г (0,15±10%)
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.154	Не более 20 мин

Однородность дозирования	ВЭЖХ	10/10: ±15% или 28/30: ±15%, 0/30: более чем ±25%
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Индивидуальной примеси: не более 0,5%; сумма примесей: не более 1%
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып.2, с.193 и Изм. №3	Категория 3А
Количественное содержание	ВЭЖХ	Метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина: от 0,0185 г до 0,0215 г (0,02±7,5%)

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с антипсихотическим действием, включающая в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество метилового эфира N-капроил-L-пролил-L-тирозина, а в качестве вспомогательных веществ, по меньшей мере, одно, выбранное из группы, включающей крахмал, лактозу и вспомогательные вещества на ее основе, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), аэросил, модифицированные крахмалы, кальций фосфат двузамещенный, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, маннит, сорбит, стеариновую кислоту и/или ее соли.

2. Фармацевтическая композиция с антипсихотическим действием по п.1, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ она содержит, по крайней мере, одно, выбранное из группы, включающей лактозу, крахмал, стеариновую кислоту и/или ее соль, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), аэросил, кальция фосфат двузамещенный при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина	5,0-42,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	0,83-1,0
Крахмал, и/или лактоза, и/или МКЦ, и/или аэросил, и/или кальция фосфат двузамещенный	Остальное

3. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная в любом из пп.1 и 2, отличающаяся тем, что в качестве крахмала она содержит крахмал картофельный.

4. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная в любом из пп.1 и 2, отличающаяся тем, что в качестве соли стеариновой кислоты используется преимущественно магниевая соль.

5. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная в любом из пп.1, 2, отличающаяся тем, что она изготовлена методом влажного гранулирования.

6. Фармацевтическая композиция с антипсихотическим действием по п.1, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ она содержит, по меньшей мере, одно, выбранное из группы, включающей лудипресс, таблеттозу 80, капсулак 60, сашелак 80, призмалак 40, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), модифицированный крахмал (старкап 1500), стеариновую кислоту или ее соль при следующем соотношении компонентов, масс.%:

Метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина	5,0-42,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	1,0-1,3
Лактоза, и/или лудипресс, и/или таблеттоза 80, и/или капсулак 60, и/или сашелак 80, и/или призмалак 40, и/или старкап 1500, и/или МКЦ	Остальное

7. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная в любом из пп.1 и 6,

отличающаяся тем, что в качестве соли стеариновой кислоты используется преимущественно магниевая соль.

8. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используется микрокристаллическая целлюлоза.

9. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используется лудипресс.

10. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используют таблеттозу 80.

11. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используют капсулак 60.

12. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используют сашелак 80.

13. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что вместо лактозы используют призмалак 40.

14. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6. отличающаяся тем, что вместо лактозы используют капсулак 60 или старкап 1500.

15. Фармацевтическая композиция по п.1 или 6, отличающаяся тем, что она изготовлена методом прямого смешения.

16. Фармацевтическая композиция, охарактеризованная в любом из пп.1, 2 и 6, отличающаяся тем, что она выполнена в виде твердой дозированной лекарственной формы.

17. Твердая дозированная лекарственная форма, изготовленная из фармацевтической композиции, охарактеризованной в любом из пп.1, 2 и 6 с содержанием действующего вещества от 0,005 до 0,10 г.

18. Твердая дозированная лекарственная форма, изготовленная из фармацевтической композиции, охарактеризованной в любом из пп.1, 2 и 6, со средней массой от 0,10 до 0,50 г.

19. Применение фармацевтической композиции по пп.1, 2 и 6 в качестве антипсихотического средства.