



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 199 318** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/4164, 31/435, A 61 P 1/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98114668/14, 29.07.1998  
(24) Дата начала действия патента: 29.07.1998  
(30) Приоритет: 01.08.1997 DE 19733271.4  
27.03.1998 DE 19813661.7  
(43) Дата публикации заявки: 20.05.2000  
(46) Дата публикации: 27.02.2003  
(56) Ссылки: EP 0601345 A1, 15.06.1994.  
МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. -  
М.: Медицина, 1993, ч.2, с.338-339.  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель:  
СОЛВЕЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ГМБХ (DE)  
(72) Изобретатель: БОНАКЕР Инго (DE),  
КЕН Хартмут (DE), КРИСТЕН Герхард  
(DE), РАЙХЕЛЬ Кристина (DE)  
(73) Патентообладатель:  
СОЛВЕЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ГМБХ (DE)  
(74) Патентный поверенный:  
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ В ОТНОШЕНИИ РАЦЕМИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
ФОРМЫ СИЛАНЗЕТРОНА

(57)  
Изобретение относится к медицине.  
Описываются содержащие силанзетрон или  
его аддитивные соли кислот в качестве  
активного вещества твердые и жидкие  
фармацевтические лекарственные формы,  
которые содержат достаточное для  
стабилизации силанзетрона по отношению к  
рацемизации количество физиологически  
переносимой водорастворимой кислотой  
добавки, выбранной из одно- или  
многоосновных органических кислот с 2-12  
атомами углерода и с первой  $pK_a$ -величиной  
между 1,1 и 4,8, из кислот солей

многоосновных вышеназванных органических  
кислот и из кислот солей многоосновных  
минеральных кислот с первой имеющейся  
 $pK_a$ -величиной между 1,5 и 7,5. Далее  
описывается применение кислот добавок для  
стабилизации силанзетрона по отношению к  
рацемизации в фармацевтических  
лекарственных формах и способ получения  
твердых фармацевтических лекарственных  
форм. В фармацевтических лекарственных  
формах силанзетрон стабилизирован по  
отношению к рацемизации. 3 с. и 13 з.п.  
ф-лы, 6 табл.

RU 2 199 318 C2

RU 2 199 318 C2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 199 318** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/4164, 31/435, A 61**  
**P 1/06**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98114668/14, 29.07.1998  
(24) Effective date for property rights: 29.07.1998  
(30) Priority: 01.08.1997 DE 19733271.4  
27.03.1998 DE 19813661.7  
(43) Application published: 20.05.2000  
(46) Date of publication: 27.02.2003  
(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", N.G. Lebedevoj

(71) Applicant:  
SOLVEJ FARMAS'JuTIKALS GMBKh (DE)  
(72) Inventor: BONAker Ingo (DE),  
KEN Khartmut (DE), KRISTEN Gerkhhard  
(DE), RAJkHEL' Kristina (DE)  
(73) Proprietor:  
SOLVEJ FARMAS'JuTIKALS GMBKh (DE)  
(74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **SILANZETRON PHARMACEUTICAL MEDICINAL FORMS STABILIZED IN REGARD TO RACEMIZATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE:  
invention describes solid and liquid  
pharmaceutical medicinal forms comprising  
silanzetron or its additive acid salts as  
active component that contain  
physiologically tolerant water-soluble acid  
addition taken in the amount to provide  
stabilization of silanzetron in regard to  
racemization reaction. Addition is taken  
among mono- or polybasic organic acids with  
2-12 carbon atoms and with the first value  
pK<sub>k</sub> between 1.1 and 4.8, acid salts of

polybasic the above mentioned organic acids  
and among acid salts of polybasic mineral  
acids with the first value pK<sub>k</sub> between 1.5 and  
7.5. Then invention describes the  
application of acid additions for  
stabilization of silanzetron in regard to  
racemization in pharmaceutical medicinal  
forms and method of preparing solid  
pharmaceutical medicinal forms. Silanzetron  
in pharmaceutical medicinal forms is  
stabilized with respect to racemization.  
EFFECT: improved properties of medicinal  
forms. 16 cl, 6 tbl

RU 2 199 318 C2

RU 2 199 318 C2

Настоящее изобретение относится к твердым и жидким фармацевтическим лекарственным формам, содержащим силанзетрон в качестве активного вещества, которые содержат количество физиологически переносимых водорастворимых кислых добавок достаточное для стабилизации силанзетрона по отношению к рацемизации. Далее, изобретение относится к применению этих кислых добавок для стабилизации силанзетрона относительно рацемизации в фармацевтических лекарственных формах.

Силанзетрон имеет родовое название R-(-)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-имидазо л-2-ил)метил]-4Н-пиридо[3,2,1-jk]карбазол-11(8Н)-он, известное из EP-B 0297651. Соединение может быть получено известным образом по указанному в этом патенте или по аналогичному способу. Далее, из EP-A 0768309 известен способ получения чистых энантиомеров силанзетрона. Силанзетрон обладает 5 НТ-антагонистическими свойствами и может применяться в качестве фармацевтического активного вещества. Из EP-B 0601345 известно применение силанзетрона для лечения заболеваний нижних кишечных путей.

Силанзетрон является оптически активным соединением. В фармацевтических лекарственных формах силанзетрон может со временем, особенно при открытом хранении под влиянием окружающей среды, подвергаться частично рацемизации, так что в этом случае в фармацевтических лекарственных формах наряду с силанзетроном может существовать также его оптический изомер. Однако для фармацевтических лекарственных форм желательно, чтобы содержащееся там активное вещество находилось в значительной степени в постоянной, стандартной форме.

Поэтому задачей настоящего изобретения является получение жидких и твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих силанзетрон или его физиологически переносимые аддитивные соли кислот в качестве вещества, где силанзетрон стабилизирован по отношению к рацемизации.

Предметом изобретения являются фармацевтические лекарственные формы, содержащие в качестве активного вещества силанзетрон или его физиологически приемлемые аддитивные соли кислот в обычных терапевтически эффективных количествах, отличающиеся тем, что лекарственные формы содержат дополнительно пригодное для стабилизации силанзетрона по отношению к рацемизации количество по меньшей мере одного физиологически переносимого водорастворимого кислого дополнительного вещества. Далее, предметом изобретения является применение этих кислых добавок для стабилизации силанзетрона или его аддитивных солей кислот относительно рацемизации, особенно в фармацевтических лекарственных формах.

Согласно изобретению силанзетрон и его физиологически переносимые аддитивные соли кислот стабилизируют по отношению к рацемизации. В качестве аддитивных солей кислот пригодны соли силанзетрона с

неорганическими кислотами, например серная кислота или галоидводородные кислоты, особенно хлористоводородная кислота, или с физиологически переносимыми органическими кислотами. Предпочтительно в качестве аддитивной соли кислот применяют силанзетрон-гидрохлорид, который в твердой форме существует обычно как моногидрат.

Для стабилизации силанзетрона или его аддитивных солей кислот по отношению к рацемизации в твердых или жидких лекарственных формах применяются в качестве физиологически переносимых водорастворимых кислых добавок одноосновные или многоосновные органические кислоты с 2-12 атомами углерода и с первой  $pK_a$ -величиной между 1,1 и 4,8, кислые соли многоосновных вышеупомянутых органических кислот и кислые соли многоосновных неорганических кислот с первой имеющейся  $pK_a$ -величиной между 1,5 и 7,5 и также смеси этих соединений. В твердых фармацевтических лекарственных формах применяют твердые водорастворимые кислые добавки. В жидких фармацевтических лекарственных формах можно применять твердые или жидкие водорастворимые добавки.

В качестве твердых кислых добавок можно применять, например, малоновую кислоту, миндальную кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, или физиологически переносимые соли этих кислот. Применяют также кислые соли неорганических кислот, например кислые соли фосфорной кислоты или серной кислоты, а также смеси этих соединений, предпочтительно кислые соли фосфорной кислоты, как физиологически переносимые дигидрофосфаты. В жидких фармацевтических лекарственных формах наряду с вышеупомянутыми твердыми кислыми добавками можно применять также физиологически переносимые жидкие органические кислоты, например уксусную кислоту.

В качестве кислых солей многоосновных кислот принимают в расчет, например, их физиологически переносимые соли щелочных или щелочноземельных металлов, особенно соли натрия, калия или кальция или соли аммония.

Фармацевтические лекарственные формы силанзетрона согласно изобретению содержат силанзетрон в обычных фармацевтически эффективных количествах. Например, твердые фармацевтические лекарственные формы могут содержать силанзетрон в количествах между приблизительно 10 мг и приблизительно 250 мг на грамм лекарственной формы, в то время как жидкие лекарственные формы содержат силанзетрон обычно в количествах от около 1 мг до около 10 мг на миллилитр лекарственной формы.

Стабилизированные согласно изобретению лекарственные формы содержат предпочтительно аддитивные соли кислот и силанзетрона, особенно силанзетрон-гидрохлорид. Оказывается, что необходимое для образования аддитивных солей кислот и силанзетрона количество самих кислот обычно недостаточно, чтобы

эффективно защищать силанзетрон по отношению к рацемизации. Поэтому в качестве водорастворимых кислых компонентов фармацевтические лекарственные формы содержат кислоты и дополнительные кислые добавки, необходимые для образования аддитивных солей кислот и силанзетрона. Только благодаря составу фармацевтических лекарственных форм согласно изобретению с физиологически переносимой водорастворимой кислотой добавкой надежно достигают удовлетворительной стабилизации силанзетрона к рацемизации.

Поскольку в твердых фармацевтических лекарственных формах в качестве кислых добавок применяют органические кислоты с первой  $pK_a$ -величиной между 1,1 и 4,8, молярное соотношение водорастворимых кислых компонентов к силанзетрону должно составлять между около 1,02:1 и около 5,0:1, предпочтительно между около 1,15:1 и около 3,0:1. Поскольку существует аддитивная соль кислоты и силанзетрона, соответствующая часть содержания кислот в лекарственной форме обеспечивается имеющимся содержанием кислоты в аддитивной соли кислот. Поэтому в твердых фармацевтических формах аддитивных солей кислот и силанзетрона молярное отношение добавленных водорастворимых кислых добавок к аддитивной соли кислот и силанзетрона составляет преимущественно между около 0,02:1 и около 4,0:1, предпочтительно между около 0,15:1 и около 2,0:1. Так, например, силанзетрон в обычных таблетках по 150 мг, содержащих силанзетрон-гидрохлорид-моногидрат в количестве 4,68 мг, эффективно стабилизирует по отношению к рацемизации благодаря содержанию лимонной кислоты между около 0,05 мг и около 10,0 мг, предпочтительно между около 0,3 мг и около 4,0 мг. Применение твердых органических кислот с первой  $pK_a$ -величиной между 1,1 и 4,8 предпочитают в твердых фармацевтических лекарственных формах. В частности, можно применять аскорбиновую кислоту и/или лимонную кислоту.

Поскольку в твердых фармацевтических лекарственных формах применяют кислые добавки с более высокой  $pK_a$ -величиной, например между 4,8 и 7,5, молярное отношение водорастворимых кислых компонентов к силанзетрону целесообразно должно составлять между 4:1 и около 10:1, предпочтительно между 5:1 и около 8:1. Применение этих более слабых кислых добавок в твердых фармацевтических лекарственных формах силанзетрона может вызывать также заметную стабилизацию активного вещества по отношению к рацемизации, особенно при доступе влаги.

Поскольку твердые фармацевтические лекарственные формы содержат аддитивные соли кислоты и силанзетрона, силанзетрон в этих лекарственных формах тем устойчивее к рацемизации, чем выше содержание аддитивной соли кислоты и силанзетрона в рассматриваемой лекарственной форме. Поэтому в зависимости от содержания аддитивной соли кислоты и силанзетрона в твердой лекарственной форме можно добавлять в указанном количественном диапазоне повышенные или пониженные

количества кислых добавок. Так, например, в твердых лекарственных формах с более высоким содержанием аддитивной соли кислоты и силанзетрона, например в таблетках весом 150 мг с содержанием 18,72 мг силанзетрона-гидрохлорида-моногидрата, можно достигнуть также добавкой кислого дополнительного вещества еще дополнительной стабилизации активного вещества по отношению к рацемизации.

В целом, доля кислых добавок не должна была превышать 50 вес.% твердых лекарственных форм, чтобы гарантировать хорошую перерабатываемость смесей, например хорошую формуемость в таблетки.

Предпочитают такие твердые лекарственные формы согласно изобретению, водные растворы или суспензии которых, образованные растворением в 2500-кратном весовом количестве воды, в пересчете на содержащееся в лекарственной форме количество силанзетрона, имеют величину pH между 2,5 и 4,5, предпочтительно между 3,0 и 4,0. Так, получают, например, величину pH от 3,8 до 4,0, если растворяют в 10,0 мл воды обычные таблетки весом 150 мг с содержанием силанзетрона 4 мг указанных в таблице 1 составов 1-4 согласно изобретению и после полного растворения водорастворимых компонентов определяют известным способом значение pH. Напротив, получают величину pH от 5,0 до 5,3, если вместо таблеток 1-4 согласно изобретению исследуют при одинаковых условиях нестабилизированные сравнительные составы, например таблетки 1a-4a таблицы 1.

Чтобы стабилизировать силанзетрон в твердых фармацевтических лекарственных формах по отношению к рацемизации, в большинстве случаев достаточно общего содержания водорастворимых кислых компонентов между около  $5 \cdot 10^{-5}$  мол и около  $2,5 \cdot 10^{-3}$  мол, предпочтительно между  $6 \cdot 10^{-5}$  мол и  $8 \cdot 10^{-4}$  мол, на грамм твердых лекарственных форм. Возможно также более высокое содержание кислых добавок, но оно, как правило, не оказывает дополнительного стабилизирующего эффекта.

В качестве примеров твердых фармацевтических лекарственных форм должны быть названы орально применяемые препараты, как таблетки, драже, капсулы, порошки или грануляты.

Обычно твердые фармацевтические лекарственные формы согласно изобретению содержат еще обычные вспомогательные вещества и/или носители, такие как известные наполнители, связующие, разбрызгивающие средства, средства, регулирующие текучесть, или смазывающие средства.

В качестве наполнителей можно применять сахар, как лактоза, заменители сахара, как маннит или ксилит, целлюлозу или производные микрокристаллической целлюлозы, в случае необходимости модифицированные крахмалы, как в случае необходимости предварительно желатинированный кукурузный крахмал, или общепринятые неорганические наполнители, например бентонит.

В качестве других вспомогательных веществ, которые можно применять, например, как связующие вещества, разбрызгивающие средства, средства, регулирующие текучесть и/или смазывающие

средства, принимают в расчет сшитые полимеры производных крахмала, как, например, сшитая кармелоза натрия или производные поливинилпирролидона, как сшитый сетчатый поливинилпирролидон, предпочтительно сшитый поливинилпирролидон, коллоидная двуокись кремния или амфифильные органические соединения с длинной цепью, как стеариновая кислота или сложный эфир глицериновой жирной кислоты. В твердых лекарственных формах согласно изобретению должны содержаться только, в основном, нейтрально реагирующие вспомогательные вещества и/или носители.

Согласно изобретению силанзетрон или его кислая аддитивная соль содержится в твердых фармацевтических лекарственных формах вместе по меньшей мере с одной физиологически переносимой водорастворимой кислотой добавкой и по меньшей мере с одним из вышеуказанных вспомогательных веществ и/или носителей. Активное вещество можно смешивать и формировать готовые формы известным образом с кислотой добавкой и с фармацевтическими вспомогательными веществами или/и носителями. Для получения твердых лекарственных форм силанзетрон можно смешивать известным способом с другими названными компонентами и гранулировать в сыром или сухом виде. Поскольку кислые добавки применяют с величиной  $pK_a$  между 4,8 и 7,5, выгодно проводить гранулирование в сыром виде. Гранулят или порошок можно вводить непосредственно в капсулы или формировать обычным способом в зерна таблеток. Последние по желанию можно известным способом дражировать или покрывать пленкой.

При получении твердых лекарственных форм по изобретению выгодно силанзетрон или его аддитивную соль кислот сначала гранулировать известным способом только с частью вспомогательных веществ и/или носителей, предпочтительно приблизительно с 5-50 вес.% всего необходимого для изготовления твердой лекарственной формы количества вспомогательных веществ и/или носителей, и с, по меньшей мере, одной кислотой добавкой до получения предварительной смеси и к этой предварительной смеси добавлять другие остальные вспомогательные вещества и/или носители отдельно или в виде смешанного гранулята. В результате этого достигают тщательного перемешивания и прямого контакта силанзетрона с кислыми добавками в твердых лекарственных формах, благодаря чему оказывают особенно благоприятное влияние на стабилизацию силанзетрона по отношению к рацемизации. Этим способом особенно выгодно получать твердые фармацевтические лекарственные формы, в частности таблетки с относительно низким содержанием активного вещества, например таблетки весом 150 мг с содержанием силанзетрона 2 мг, или также твердые лекарственные формы, которые в качестве кислых добавок содержат только добавки с величиной  $pK_a$  между 4,8 и 7,5.

В качестве жидких лекарственных форм применяют водные растворы, суспензии или эмульсии силанзетрона, которые можно

вводить в обычные формы для жидкого применения, например в ампулы. Активное вещество и кислые компоненты гомогенно распределены в этих жидких лекарственных формах.

Обычно для изготовления жидких фармацевтических форм применяют аддитивную соль кислоты и силанзетрона, предпочтительно гидрохлорид. Поскольку силанзетрон применяют как основание, требуется соответственно более высокое количество добавок для достижения стабилизации активного вещества по отношению к рацемизации согласно изобретению. Величина pH жидких лекарственных форм должна быть установлена до желательной величины pH между 2,5 и 4,5, предпочтительно между pH 3,0 и 4,0. Для этого используют особенно известные устанавливаемые в области между pH 2,5 и pH 4,5 физиологически переносимые буферные системы, как нитратный буферный раствор, фосфатный буферный раствор и/или ацетатный буферный раствор. Предпочтительно можно применять цитратный буферный раствор.

Для образования соответствующей буферной системы можно применять физиологически переносимые водорастворимые кислые добавки предпочтительно вместе с подходящим основанием в количестве достаточном для образования физиологически переносимой буферной системы. В качестве оснований применяют, например, слабые основания, как слабоосновные соли применяемых органических кислот согласно изобретению. Можно применять также более сильное основание, как гидроокись щелочного металла, например гидроокись натрия, в количестве, пригодном для образования ин ситу основной соли или физиологической буферной системы. Поскольку, например, лимонную кислоту применяют как кислотную добавку к жидкой фармацевтической лекарственной форме, можно достичь образования физиологически переносимой буферной системы путем добавления подходящего количества гидроокиси натрия или путем добавления подходящего количества цитрата натрия.

В стабилизированных жидких лекарственных формах согласно изобретению общее количество кислых добавок и соотношение кислых добавок к силанзетрону может изменяться в сравнительно широком диапазоне. Так, кислые добавки могут содержаться в количестве приблизительно от  $2,5 \cdot 10^{-6}$  мол до приблизительно  $10,0 \cdot 10^{-5}$  мол, предпочтительно от  $7,5 \cdot 10^{-6}$  мол до  $1,1 \cdot 10^{-5}$  мол на 1 миллилитр лекарственной формы. Соотношение кислых добавок к аддитивной соли кислот и силанзетрона может составлять, например, от 0,15:1 до 8,0:1. Таким образом, молярное соотношение растворенных кислых компонентов к силанзетрону в жидких лекарственных формах составляет в этом случае от 1,15:1 до 9,0:1. Из-за лучшей физиологической переносимости могут быть предпочтительными жидкие лекарственные формы, где соотношение кислых добавок к аддитивной соли кислот и силанзетрона составляет от 0,3:1 до 2,0:1.

Жидкие препараты могут содержать в случае необходимости обычные разбавители, как воду, масла, эмульгаторы и/или суспендирующие агенты, как полиэтиленгликоли и т. п. Дополнительно можно в случае необходимости добавлять другие вспомогательные вещества и/или добавки, как например, консерванты, вещества, корригирующие неприятный вкус лекарства, и т.п. По желанию жидкие лекарственные формы перед внесением или после внесения в ампулы можно еще стерилизовать. При изготовлении жидких фармацевтических лекарственных форм предпочтительно работают в отсутствии света.

Нижеследующие примеры подробнее поясняют изобретение, не органичивая его объем.

В примерах применяли очищенную воду согласно требованиям Германской фармакопеи (=DAB). Величину pH используемой воды определяли перед проведением каждого опыта в соответствии с инструкциями "Американской фармакопеи" (=USP), и pH составляла во всех случаях между 6,0 и 7,0. Обычно измеряли pH-величину примененной воды 6,5.

Определение содержания (R)- или (S)-энантиомера активного вещества осуществляли соответственно методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (=HPLC) на хиральном материале колонки (Хирадекс, фирма Мерк).

Примеры 1, 2, 3, 4, 5 и 6 представляют составы по изобретению. В примерах 1а, 2а, 3а, 4а и 7а речь идет о сравнительных составах не по изобретению.

Примеры 1-4 и 6 и сравнительные составы 1а-4а;

Получение таблеток с кислой компонентой и без кислой компоненты прямым таблетированием.

Указанные в таблице 1 рецептуры таблеток 1-4, 1а-4а и 6 изготавливали прямым таблетированием. Для этого активное вещество или предварительную смесь, содержащую активное вещество и кислую добавку, перемешивают с указанным вспомогательными веществами из группы маннита (Пеарлитол 300 DC<sup>R</sup>, фирма Рокетт), тонкоизмельченной лактозой, кукурузным крахмалом, предварительно желатинированным кукурузным крахмалом (крахмал 1500<sup>R</sup>, фирма Колоркон) и/или микрокристаллической целлюлозой (Авицел РН 201<sup>R</sup>, фирма ФМС). Затем примешивали высокодисперсную двуокись кремния (Аэрозил 200<sup>R</sup>, фирма Дегусса), стеариловую кислоту и слитый сетчатый поливинилпирролидон (полиплаздон XL<sup>R</sup>, фирма ГАФ Кемикалс), и полученные смеси формовали на круглом прессе в таблетки весом по 150 мг, так что каждая таблетка содержала 4 мг чистого активного вещества.

Примеры 5 и 7 а;

Получение таблеток и капсул с кислой добавкой и без кислой добавки гранулированием.

Указанная в таблице 1 рецептура таблеток 5 и гранулят 7а получали способом гранулирования. Для этого активное вещество с маннитом и с кукурузным крахмалом перемешивали в смесителе, и в случае примера 5 образованную смесь с лимонной

кислотой, растворенную в необходимом количестве 20%-ного раствора поливинилпирролидона (коллидон 25<sup>R</sup>, фирма БАСФ), пропитывают обессоленной водой. Если требуется, в обоих примерах, 5 и 7а, добавляют обессоленную воду. Влажную смесь гранулируют в смесителе с высоким числом оборотов (фирма Диосна), и образованный сырой гранулят сушат при 40 °С в сушилках и подают на сито. Затем примешивают высокодисперсную двуокись кремния, стеариловую кислоту и поливинилпирролидон. Затем готовый гранулят, в зависимости от рецептуры, или вносили частями по 400 мг при помощи автоматической капсульной машины в капсулы из твердой желатины размером 0, так чтобы каждая капсула содержала 4 мг чистого активного вещества (гранулят 7а) или формовали на круглом прессе в таблетки весом по 150 мг, так что каждая таблетка содержала 4 мг силанзетрона (таблетка 5).

Пример 8

Получение жидких фармацевтических лекарственных форм (ампулы) с кислой добавкой.

Получали жидкую лекарственную форму силанзетрона с цитратным буферным раствором в качестве кислой добавки состава Силанзетрон•HCl•H<sub>2</sub>O - 234 мг

Моногидрат лимонной кислоты - 60 мг

NaCl - 900 мг

NaOH - 5 мг

Деминерализованная вода - 99,296 г

Величина pH раствора составляла около 3,6. Для этого активное вещество и вспомогательные вещества при светозащите растворяли в воде, причем раствор постоянно насыщали азотом. Затем фильтровали раствор через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм и при помощи автоматической установки для введения в ампулы частями по 2 мл вводили в ампулы размером 2 мл, так чтобы каждая ампула содержала 4 мг основания силанзетрона.

Пример 9

Сравнение величины pH в водных растворах или суспензиях различных твердых фармацевтических лекарственных форм с кислыми добавками и без кислых добавок.

Твердые фармацевтические составы 1-6 согласно изобретению и сравнительные составы не по изобретению 1а-4а и 7а, которые указаны в таблице 1, вводили при комнатной температуре в 10,0 мл воды (pH 6,5). Состав примера 7а вводили при таких же условиях в 25,0 мл воды. После распада лекарственных форм и полного растворения водорастворимых компонентов измеряли соответственно величину pH образованных водных растворов или суспензий при помощи стеклянного электрода. Полученные значения pH указаны в таблице 2.

Моногидрат силанзетрона-гидрохлорида в количестве 4,68 мг соответствующем количеству активного вещества вышеуказанных составов при указанных выше условиях растворяли в 10,0 мл воды. Определяли величину pH образованного раствора, равную 5,45.

Исследования стабилизации I.

Сравнение скоростей рацемизации силанзетрона в таблетках с кислой компонентой и без кислой компоненты.

Приведенные в таблице 3 составы

таблеток (относятся к таблеткам 1-4) с добавкой и без добавки (относятся к таблеткам 1а-4а) кислого вещества были подвергнуты тесту на хранение. Через 4 недели определяли соответственно увеличение содержания образованного рацемизацией S-(+)-изомера силанзетрона в отдельных составах. Результаты теста на хранение приведены в таблице 3.

Как показывают приведенные в таблице 3 данные, уже после 4-недельного хранения можно установить отчетливые различия в содержании образованного рацемизацией S-(+)-энантиомера, особенно при открытом хранении, т.е. при доступе воздуха и влаги и также при повышенной температуре. При этом в стабилизированных составах по изобретению содержание S-(+)-энантиомера значительно ниже, чем в нестабилизированных сравнительных составах.

Исследования стабилизации II.

Скорость рацемизации силанзетрона в жидких лекарственных формах с различными значениями pH.

Получали водный, цитратный буферный основной раствор силанзетрона следующего состава:

Силанзетрон·HCl·H<sub>2</sub>O - 6,684 г

Лимонная кислота - моногидрат - 30,2 г

NaCl - 9,0 г

NaOH - 11,5 г

1 н. HCl - 1566,0 г

Из этого основного раствора добавкой соответственно необходимого количества 1 н. HCl получали растворы проб с величиной pH 2,9; 3,3; 3,6; 3,8 и 4,0. Пробы подвергали тесту на хранение при двух различных температурах (26°C и 41°C) и определяли содержание образованного рацемизацией активного S-(+)-энантиомера через 8 недель (температура хранения 26°C) или через 12 недель и после 12 месяцев (температура хранения 41°C). Результаты этого тестирования на хранение приведены в таблице 4.

Из указанных в таблице 4 данных видно, что силанзетрон в исследованной области pH эффективнее всего защищен по отношению к рацемизации между pH 3,6 и pH 4,0.

Исследования стабилизации III.

Влияние величины pH и температуры на скорость рацемизации силанзетрона в жидких лекарственных формах.

Силанзетрон-гидрохлорид-моногидрат растворяли при концентрации 1% в 0,065-молярном фосфатном буферном растворе. Из этого основного раствора добавкой необходимого количества 1/15-молярной водной гидроокиси натрия получали растворы проб с величиной pH 2, 3, 4, 5 и 6. Отдельные растворы проб хранили при 61°C соответственно 1, 7, 14 и 28 дней и известным образом определяли константы скорости рацемизации силанзетрона, предполагая кинетику 1-го порядка. Результаты этого теста приведены в таблице 5.

Из приведенных в таблице 5 данных видно, что скорость рацемизации силанзетрона при величинах pH больше чем pH 2 и меньше чем pH 5, предпочтительно между pH 3 и pH 4, значительно меньше, чем при других величинах pH.

Исследования стабилизации IV.

Стабилизация при хранении силанзетрона в жидких лекарственных формах.

Получали указанным в примере 8 способом цитратно-буферную жидкую лекарственную форму силанзетрона с содержанием активного вещества 2 мг/мл и разливали в две различные ампулы размерами 2 мл и 4 мл. Величина pH растворов составляла соответственно 3,7. Ампулы подвергали тестированию на хранение. Через 6 месяцев и через 24 месяца определяли соответственно содержание S-(+)-энантиомера в ампулах. Полученные данные приведены в таблице 6.

Из вычисленных констант скорости к получается, что при средней температуре хранения 25°C доля S-(+)-энантиомера в количестве активного вещества в ампулах со сроком хранения около 3 лет не будет превышать 5%.

#### Формула изобретения:

1. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая в качестве активного вещества силанзетрон или его физиологически приемлемые аддитивные соли кислот в обычных терапевтически эффективных количествах, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит дополнительно, по меньшей мере, одну физиологически приемлемую водорастворимую кислую добавку, в количестве, пригодном для стабилизации силанзетрона в отношении рацемизации.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что водорастворимая кислая добавка выбрана из группы, состоящей из одно- или многоосновных органических кислот с 2-12 атомами углерода и с первой  $pK_a$ -величиной между 1,1 и 4,8, кислых солей многоосновных вышеуказанных органических кислот и кислот солей физиологически приемлемых многоосновных минеральных кислот с первой имеющейся  $pK_a$ -величиной между 1,5 и 7,5.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по п.2, отличающаяся тем, что она в качестве кислых добавок содержит аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, и/или кислые соли многоосновных вышеуказанных органических кислот, и/или физиологически приемлемые дигидрофосфаты, и/или гидросульфаты; в случае жидкой лекарственной формы также физиологически приемлемые жидкие органические кислоты.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что она в качестве аддитивной соли кислоты и силанзетрона содержит силанзетрон-гидрохлорид.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что представляет собой твердую лекарственную форму и молярное соотношение водорастворимых кислых компонентов и силанзетрона в лекарственной форме составляет от 1,02:1 до 10:1, при этом доля жидких добавок составляет не выше 50 вес.% лекарственной формы.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-5, отличающаяся

тем, что она представляет собой твердую лекарственную форму, в которой в качестве кислых добавок содержатся твердые одно- или многоосновные органические кислоты с 2-12 атомами углерода и с первой  $pK_{\text{к}}$ -величиной между 1,1 и 4,8.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по п.6, отличающаяся тем, что она представляет собой твердую лекарственную форму и молярное соотношение водорастворимых кислых компонентов и силанзетрона в лекарственной форме составляет между 1,02:1 и 5,0:1, при этом доля кислых добавок не превышает 50 вес.% лекарственной формы.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что представляет собой твердую лекарственную форму, после растворения в которой в 2500-кратном весовом количестве воды в пересчете на содержащееся в лекарственной форме количество силанзетрона образовавшийся водный раствор или суспензия имеют значения pH между 2,5 и 4,5.

9. Фармацевтическая лекарственная форма по п.8, отличающаяся тем, что она представляет собой твердую лекарственную форму, содержащую от 0,15 до 2,0 моль аскорбиновой кислоты и/или лимонной кислоты на 1 моль силанзетрона-гидрохлорида и дополнительно обычные фармацевтические вспомогательные вещества и/или носители.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что она представляет собой жидкую, в основном водную лекарственную форму и содержит такое количество кислых добавок, что величина pH лекарственной формы составляет между 2,5 и 4,5.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что она представляет собой жидкую, в основном водную лекарственную форму и содержит физиологически приемлемую буферную систему с величиной pH между 2,5 и 4,5.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что она представляет собой жидкую, в основном водную лекарственную форму и содержит, по меньшей мере, одну буферную систему, выбранную из цитратного буферного раствора, фосфатного буферного раствора и ацетатного буферного раствора.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что представляет собой жидкую, в основном водную лекарственную форму и молярное соотношение растворенных кислых компонентов и силанзетрона в лекарственной форме составляет от 1,15:1 до 9,0:1.

14. Фармацевтическая лекарственная форма по п.13, отличающаяся тем, что она

представляет собой жидкую, в основном водную лекарственную форму и содержит 0,3 - 2,0 моль аскорбиновой кислоты, и/или лимонной кислоты, и/или их физиологически приемлемой соли на 1 моль силанзетрона-гидрохлорида и также в случае необходимости дополнительно обычные фармацевтические вспомогательные вещества и/или добавки.

15. Применение физиологически приемлемых водорастворимых кислых добавок, выбранных из органических одно- или многоосновных кислот с 2-12 атомами углерода и с первой  $pK_{\text{к}}$ -величиной между 1,1 и 4,8, из кислых солей многоосновных вышеназванных органических кислот и из кислых солей физиологически приемлемых многоосновных минеральных кислот с первой имеющейся  $pK_{\text{к}}$ -величиной между 1,5 и 7,5, для стабилизации силанзетрона в отношении рацемизации в фармацевтических лекарственных формах.

16. Способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих в качестве активного вещества силанзетрон или его физиологически приемлемые аддитивные соли кислот и дополнительно, по меньшей мере, одну физиологически приемлемую твердую водорастворимую кислую добавку, выбранную из группы, включающей одно- или многоосновные органические кислоты с 2-12 атомами углерода и с первой  $pK_{\text{к}}$ - величиной между 1,1 и 4,8, кислые соли многоосновных вышеназванных органических кислот и кислые соли многоосновных минеральных кислот с первой имеющейся  $pK_{\text{к}}$ -величиной между 1,5 и 7,5, по п.1, отличающийся тем, что сначала силанзетрон или аддитивную соль кислоты и силанзетрона смешивают, по меньшей мере, с одной кислой добавкой и с 5-50 вес. % всего необходимого для получения твердых лекарственных форм количества вспомогательных веществ и/или носителей до получения предварительной смеси, полученную предварительную смесь в случае необходимости гранулируют, затем добавляют оставшиеся вспомогательные вещества и/или носители и в случае необходимости полученный таким способом гранулят или порошок формуют в таблетки или вносят в обычные дозировочные формы.

Приоритет по пунктам и признакам:

01.08.1997 по пп.1-16;

27.03.1998 - по п.5 - признак, касающийся "молярного соотношения водорастворимых кислых добавок к силанзетрону"; по п.8 - признак, относящийся к получению лекарственной формы, а именно "растворение в 2500-кратном количестве воды"; по п.16 - признак, касающийся смешения "с 5-50 вес.% необходимого для получения твердой формы количества вспомогательных веществ и/или носителей".

Таблица 1

Составы некоторых твердых фармацевтических рецептур с кислотными добавками и без кислотных добавок.

Пример №	Таблетка					
	1	2	3	4	5	6
силанзетрон ·HCl ·H <sub>2</sub> O	4,68	4,68	4,68	4,68	4,68	4,68
пепарлитол 300DC <sup>R</sup>	80,52	80,52	0	0	80,82	78,52
кукурузный крахмал	0	0	0	0	49,5	0
крахмал 1500	53,6	0	0	53,6	0	46,6
авицел PH 200 <sup>R</sup>	0	53,6	53,6	0	0	0
лактоза	0	0	80,52	80,52	0	0
полиплаздон XL <sup>R</sup>	5,1	5,1	5,1	5,1	3,0	5,1
коллидон 25 <sup>R</sup>	0	0	0	0	4,9	0
аэрозил 200 <sup>R</sup>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
стеариновая кислота	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
лимонная кислота	0	0	0	0	2,0	0
аскорбиновая кислота	1,0	1,0	1,0	1,0	0	0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0	0	0	0	0	10,0
сумма (мг)	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0

RU 2199318 C2

RU 2199318 C2

Продолжение таблицы 1

Пример №	компоненты в весовых частях (мг)				
	таблетка				гранулят
	1а	2а	3а	4а	7а
силанзетрон · HCl · H <sub>2</sub> O	4,68	4,68	4,68	4,68	4,68
пепарлитол 300 DC <sup>R</sup>	81,52	81,52	0	0	225,32
кукурузный крахмал	0	0	0	0	130,0
крахмал 1500	53,6	0	0	53,6	0
авицел PH 200 <sup>R</sup>	0	53,6	53,6	0	0
лактоза	0	0	81,52	81,52	0
полиплаздон XL <sup>R</sup>	5,1	5,1	5,1	5,1	13,0
коллидон 25 <sup>R</sup>	0	0	0	0	13,5
аэрозил 200	1,0	1,0	1,0	1,0	2,5
стеариловая кислота	4,1	4,1	4,1	4,1	11,0
лимонная кислота	0	0	0	0	0
аскорбиновая кислота	0	0	0	0	0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0	0	0	0	0
сумма (мг)	150,0	150,0	150,0	150,0	400,0

Таблица 2

твердый фармацевтический состав №											
	1	2	3	4	5	6	1а	2а	3а	4а	7а
величина рН	4,0	4,0	3,9	3,9	3,3	4,8	5,3	5,0	5,2	5,1	5,2

Таблица 3

Увеличение содержания S-(+)-изомера силанзетрона в таблетках с кислой добавкой и без кислой добавки после 4-недельного хранения.

условие хранения	относительная влажность (%)	увеличение содержания S-(+)-энантиомера в %									
		таблетка									
		1	2	3	4	6	1а	2а	3а	4а	
30° закрытое	60	0,10	0,10	0,10	0,20	-	0,20	0,20	0,20	0,30	
30° открытое	60	0,10	0,10	0,40	0,20	-	1,70	0,20	0,20	0,50	
40° открытое	75	0,40	0,40	0,40	0,40	0,10	1,70	0,70	0,70	1,70	
50° закрытое	не определена	1,60	1,10	1,60	1,70	-	0,70	3,50	2,30	2,20	

Таблица 4

Скорость рацемизации силанзетрона в жидких лекарственных формах в зависимости от величины pH и от температуры.

pH-величина	содержание (+)-энантиомера в % к моменту времени			
	температура хранения			
	26°С		41°С	
	t = 0	8 недель	12 недель	12 месяцев
2,9	1,25	2,72	-	-
3,3	1,26	2,20	1,50	3,63
3,6	1,21	1,66	1,41	3,55
3,8	1,21	1,92	1,29	3,19
4,0	1,13	1,76	1,44	-

Из указанных в таблице 4 данных видно, что силанзет исследованной области pH эффективнее всего защищен по отношению к рацемизации между pH 3,6 и pH 4,0.

Таблица 5

Константы скорости рацемизации силанзетрона в жидких лекарственных формах при различных величинах pH и при 61°C.

величина pH	2	3	4	5	6
$k \times 10^{-3} [1/d]$	8,86	3,00	2,21	7,18	21,05

Таблица 6

Определение стабилизации при хранении силанзетрона в жидких фармацевтических составах, стабилизированных согласно изобретению.

продукт	величина pH	содержание (+)-энантиомера в %				
		t = 0		6 месяцев		24 месяца
		40°C к $10^{-3} [1/d]$		25°C к $10^{-5} [1/d]$		
ампулы, 4 мг/2 мл	3,7	1,6	4,0	1,37	3,7	3,0
ампулы 8 мг/4 мл	3,7	1,5	3,8	1,31	3,9	3,4

RU 2199318 C2

RU 2199318 C2