

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **026187**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2017.03.31**

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201491995**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.04.30**

---

**(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

---

(31) **61/640,474; 61/783,163**

(32) **2012.04.30; 2013.03.14**

(33) **US**

(43) **2015.02.27**

(86) **PCT/JP2013/062985**

(87) **WO 2013/165021 2013.11.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Ивамото Таро, Курахаси Нобуюки,  
Ока Йосикадзу, Такеда Тикако (JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2012046066  
WO-A2-0201962  
US-A1-2008248102  
EP-A1-1752127  
EP-A1-2095812**

(57) Изобретение относится к области фармации, а именно к пероральной лекарственной форме, содержащей лекарственное вещество; сахарный спирт; один или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент и воду, где лекарственное вещество представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль или арипипразол или его соль. Изобретение обеспечивает пероральную лекарственную форму, которую легко принимать и которая стабильна при хранении.

**B1****026187****026187****B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к возможностям улучшения применения пероральных лекарственных форм и к субстрату для пероральных лекарственных форм.

### **Уровень техники изобретения**

Легкость применения пероральных лекарственных форм является одним из важных факторов фармакотерапии. Например, пероральные лекарственные формы, такие как порошок, таблетки и т.п., иногда трудно применять из-за дозировки, размера и т.п. В некоторых случаях вкус лекарственного средства, в частности неприятный вкус, в том числе горький и т.п., запах и т.п. являются причиной отказа от данного лекарственного средства. Ввиду того, что применение лекарственной формы может препятствовать лечению заболевания, желательна пероральная лекарственная форма, которую легко принимать.

Патентный документ.

Патентный документ 1: JP-A-2006-316052.

### **Сущность изобретения**

#### **Проблемы, которые будут решены при помощи изобретения**

Авторы настоящего изобретения выяснили, что пероральные лекарственные формы, содержащие лекарственное вещество, сахарный спирт, желатинизирующие агенты и воду, легко принимать, и в связи с этим возможно улучшение процесса лечения. Однако они выяснили, что в процессе хранения данной лекарственной формы возникает проблема преципитации сахарного спирта в лекарственной форме или на ее поверхности, зависящая от его вида и/или процентного содержания.

Следовательно, объектом настоящего изобретения является пероральная лекарственная форма, которую легко принимать, и в связи с этим возможно улучшение процесса лечения, и которая стабильна при хранении.

#### **Значение решения проблем**

Авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование, пытаясь получить упомянутый выше объект, и выяснили, что преципитация сахарного спирта во время хранения лекарственной формы может быть подавлена добавлением одного вида или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, к упомянутым выше лекарственным формам, результаты приводятся в заключении данного изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает следующее.

[1] Пероральная лекарственная форма, содержащая лекарственное вещество; сахарный спирт; один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент; и воду.

[2] Пероральная лекарственная форма из упомянутого выше [1], где сахарный спирт содержит один компонент или более, выбранный из группы, состоящей из мальтитола, сорбитола и ксилитола.

[3] Пероральная лекарственная форма из упомянутого выше [2], где сахарный спирт содержит мальтитол, сорбитол и ксилитол.

[4] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[3], где один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, содержит, по меньшей мере, мальтодекстрин.

[5] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[4], где содержание одного вида или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, составляет 0,1-10 мас.%.

[6] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[5], где желатинизирующий агент содержит, по меньшей мере, желатин.

[7] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[6], где содержание воды составляет 2-30 мас.%.

[8] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[7], где содержание сахарного спирта составляет 50-95 мас.%.

[9] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[8], где содержание желатинизирующего агента составляет 1- 20 мас.%.

[10] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[9], где желатинизирующий агент состоит только из желатина.

[11] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[10], где лекарственным веществом является основное лекарственное вещество.

[12] Пероральная лекарственная форма из упомянутого выше [11], где основным лекарственным веществом является 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль или арипипразол или его соль.

[13] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[12], дополнительно содержащая один вид или более добавок, выбранных из группы, состоящей из ароматизатора, красителя, консерванта и регулятора pH.

[14] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[13], где pH доводится до уровня 5-8.

[15] Субстрат для пероральной лекарственной формы, содержащий сахарный спирт; один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент; и воду.

[16] Пероральная лекарственная форма из упомянутого выше [11], где основным лекарственным веществом является 7-[4-(4-бензо[*b*]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1*H*-хинолин-2-он или его соль.

[17] Пероральная лекарственная форма по любому из упомянутых выше [1]-[12], дополнительно содержащая регулятор pH.

[18] Пероральная лекарственная форма из упомянутого выше [17], где регулятором pH является ди-гидрат тринатриевого цитрата.

### **Осуществление изобретения**

С того момента, как пероральная лекарственная форма настоящего изобретения стала удобной в использовании, у пациентов появилась мотивация использовать данную лекарственную форму, что, в свою очередь, делало возможным улучшение процесса лечения. Более того, в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения при хранении подавляется преципитация сахарного спирта при добавлении одного вида или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина. Следовательно, согласно настоящему изобретению с помощью пероральной лекарственной формы можно добиться эффектов, делающих возможным улучшение процесса лечения и обеспечивающих достаточную стабильность при хранении.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может приниматься без воды и не имеет неприятного вкуса и запаха во рту при сосании или жевании, ее легко принимать, и, как результат, возможно улучшение процесса лечения.

Кроме того, так как пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может приниматься без воды, следовательно, она может приниматься быстро, вне зависимости от места, времени и т.п. Более того, так как пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может приниматься без воды, она является полезной для пациентов, для которых потребление воды ограничено вследствие других заболеваний.

Субстрат для пероральной лекарственной формы настоящего изобретения используется в качестве базового составляющего пероральной лекарственной формы настоящего изобретения.

### **Описание вариантов осуществления**

В пероральной лекарственной форме настоящего изобретения лекарственное вещество не обозначено, и его роль могут играть, например, анксиолитические средства (например, диазепам, нитразепам, этил лофлазепат, клоразепат дикалия, тофизопам, триазолам, бромазепам, оксазолам, оксазепам, клоксазолам, барбитал), противоэпилептические средства (например, фенитоин, вальпроат натрия, фенобарбитал, нитразепам), анальгезирующие жаропонижающие средства (например, ацетаминофен, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, мефенаминовая кислота, флуфенаминовая кислота, алюминиевая соль флуфенаминовой кислоты, аспирин, алюминиевая соль аспирина, этензамид, изопропил антипирин, сульпирин, диклофенак натрия, локсопрофен натрия, гидрохлорид тиарамида, эморфазон, салициламид, сасапирин), нейролептические средства (например, перфеназин, левомепромазин, хлорпромазин гидрохлорид, хлорпротиксен, мепробамат, гидроксизин гидрохлорид, имипрамин гидрохлорид, амоксапин, сульпирид, клотиазепам, этизолам, бромизовал, аллил-изопропил-ацетилмочевина, дифенидол гидрохлорид, арипипразол), спазмолитические средства (например, бутилскополамин бромид, флопропион, экстракт скополии, метилбенактизиум бромид, тимепидиум бромид, метилскополамин бромид, скополамин гидробромид), кардиотонические средства (например, этилэфрин гидрохлорид, убидекаренон, кофеин, денопамин, веснаринон), антиаритмические средства (например, картеолол гидрохлорид, пиндолол, пропранолол гидрохлорид, амисалин, инденолол гидрохлорид, атенолол, дисопирамид, мексилетин гидрохлорид, верапамил гидрохлорид, апридин гидрохлорид, пропafenон гидрохлорид, цибензолина сукцинат), диуретики (например, спиронолактон, фуросемид, трихлорметиазид, политиазид, триамтерин, хлорталидон, пиретанид, метолазон, мефрусид, толваптан, мозаваптан гидрохлорид), антигипертензивные средства (например, тодразазин гидрохлорид, метилдопа, ресцинамин, теразозин гидрохлорид, празозин гидрохлорид, пиндолол, никардипин гидрохлорид, манидипин гидрохлорид, нисолдипин, нитрендипин, нилвадипин, алацеприл, делаприл гидрохлорид, каптоприл, эналаприл малеат), антигиперлипидемические средства (например, гамма-оризанол, никомол, правастатин натрия, симвастатин, пробукол), противокашлевые и отхаркивающие средства (например, пентоксиверин цитрат, бромгексин гидрохлорид, кодеин фосфат, орципреналин сульфат, салбутамол сульфат, триметоквинол гидрохлорид, кетотифен фумарат, азеластин гидрохлорид, оксатомид, терфенадин, дигидрокодеин фосфат, гидрокодеин фосфат секисанол, декстрометорфан фенолфталинат, декстрометорфан гидробромид, типепидин цитрат, типепидин гибензат, носкапин, носкапин гидрохлорид, гвайфенезин, гваяколсульфонат калия), стероиды (например, местанолон, преднизолон, эстриол, прогестерон, триамцинолон ацетат, дексаметазон, бетаметазон), средства, влияющие на обмен мочевой кислоты (например, аллопуринол, колхицин, пробенецид), антидиабетические средства (например, буформин гидрохлорид, толбутамид, гликлазид), антигистаминные средства (например, клемастин фумарат, клемастин малеат, дифенгидрамин гидрохлорид, дифенгидрамин салицилат, дифенгидрамин таннат, д-хлорфенирамин малеат, хлорфенирамин малеат, меквитазин, трипролидин

гидрохлорид, диметинден малеат, алимемазин тартрат, меклизин гидрохлорид, дименгидринат, прометазин гидрохлорид, карбиноксамин малеат, дифенилпиралин гидрохлорид), антиаллергические средства (например, траниласт, транексамовая кислота, кетотифен фумарат, репиринат, оксатомид, натрия хромогликат, глицирретиновая кислота, глицирризиновая кислота, дикалия глицирризинат, аммония глицирризинат, моноаммония глицирризинат, метилэфедрин гидрохлорид, фенилпропаноламин гидрохлорид, фенилэфрин гидрохлорид, нафазолин гидрохлорид, тетризолин, метоксифенамин гидрохлорид), противоязвенные средства (например, цетраксат гидрохлорид, софалкон, тепренон, ирсогладин малеат, ребамипид, циметидин, фамотидин, ранитидин гидрохлорид, омепразол), средства для отказа от курения (например, никотин), средства для дентального и орального применения (например, цетилпиридиний хлорид, натрия азулен сульфат, деквалиния гидрохлорид, экстракт платикодона, экстракт ромашки, хлоргексидин гидрохлорид), средства для уменьшения последствий церебрального инфаркта (например, дигидроэрготоксин мезилат), бронходилатирующие средства (например, аминофиллин, дипрофиллин, теофиллин, проксифиллин, гидрат гидрохлорида прокатерола), антациды (синтетический силикат алюминия, синтетический гидроталцит, бикарбонат натрия, осажденный карбонат кальция, магнезия алюминометасиликат, окись магнезия, магнезия карбонат, магнезия гидроперекись, гель гидроокисиалюминия), кислотные агенты (бетаина гидрохлорид, гидрохлорид глютаминовой кислоты), регуляторы гастроинтестинальной функции (карнитин хлорид, бетанехол хлорид), желчегонные средства (берберин хлорид, берберин таннат, висмута субнитрат, висмута субгаллат, альбумина таннат), средства для восстановления слизистой оболочки (альдиокс, хлорофиллин натрия меди, хлорофиллин калия меди, метилметионинсульфоний хлорид), слабительные средства (сеннозид, сеннозид А·В, бисакодил, феновалин, фенолфталеин, натрия диоктилсульфосукцинат), антигельминтные антипротозойные средства (сантонин, метронидазол), витамины (ретинола ацетат, рыбий жир, эргокальциферол, альфакальцидол, тиамин гидрохлорид, тиамин сульфат, фурсультиамин, октотиамин, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, никотиновая кислота, пантотенат кальция, кобамамид, биотин, аскорбиновая кислота, токоферола ацетат, менатетренон), антиагреганты (например, цилостазол), терапевтические средства при дефиците карнитина (левокарнитин, левокарнитин хлорид), 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил)пиперазин-1-ил]бутоксид-1Н-хинолин-2-он (далее в данном документе будет обозначаться как соединение (I)), и т.п.

Примерами основных лекарственных веществ для использования в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения являются соединение (I) или его соль, арипипразол или его соль. Соединение (I) и его соль могут быть получены способом, описанным в JP-A-2006-316052, или аналогичным ему способом.

Вследствие того, что соль соединения (I), используемая в настоящем изобретении, ограничена только тем, что это фармакологически приемлемая соль, могут использоваться, например, соли неорганических кислот, такие как сульфат, нитрат, гидрохлорид, фосфат, гидробромид и т.п., соли органических кислот, такие как ацетат, сульфонаты (например, п-толуенсульфонат, метансульфонат, этансульфат и т.п.), оксалат, малеат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, сукцинат, бензоат и т.п.

Соли упомянутых выше соединений (I) могут использоваться сходным с солью арипипразола образом.

Помимо этого, в настоящем документе под понятием "соединение (I) или его соль" подразумеваются различные кристаллические формы, такие как ангидрид, сольват (например, гидрат), ангидрид и сольват соединения (I) или его соли и их смесь. Помимо этого, в настоящем документе под понятием "арипипразол или его соль" подразумеваются различные кристаллические формы, такие как ангидрид, сольват (например, гидрат), ангидрид и сольват арипипразола) или его соли и их смесь.

Содержание лекарственного вещества в пероральной лекарственной форме в настоящем изобретении различается в зависимости от вида лекарственного средства и назначенного количества. В целом оно составляет не более 50 мас.%, предпочтительно 0,01-50 мас.%. Когда в настоящем изобретении используется соединение (I) или его соль в качестве лекарственного вещества, содержание соединения (I) или его соли составляет предпочтительно 0,01-20 мас.%, более предпочтительно 0,01-10 мас.%, еще более предпочтительно 0,01-5 мас.%. Когда в настоящем изобретении используется арипипразол или его соль в качестве лекарственного вещества, содержание арипипразола или его соли составляет преимущественно 0,01-20 мас.%, более предпочтительно 0,01-10 мас.%, еще более предпочтительно 0,01-5 мас.%.

Когда на этапе производства пероральной лекарственной формы настоящего изобретения используется форма из пластика, алюминия и т.п., количественные соотношения соответствующих компонентов в момент заполнения формы смесью, перед застыванием, которое достигается путем перемешивания и нагревания соответствующих компонентов в форме (например, когда в момент заполнения формы смесью, перед застыванием, в качестве формы используется РТР (сжатие за счет массы) контейнер), существенно не отличаются от количественного соотношения соответствующих компонентов при приготовлении лекарственной формы путем застывания в силу того, что в целом на этапе застывания смеси по причине охлаждения до комнатной температуры содержание воды уменьшается незначительно. В дополнение к этому, в силу того, что пероральная лекарственная форма настоящего изобретения хранится без доступа воздуха, что в целом достигается РТР застыванием и т.п., во время процесса хранения и распространения количественное соотношение соответствующих компонентов существенно не изменяется в

течение данного периода.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения содержит желатинизирующий агент.

Примерами желатинизирующих агентов являются желатин, крахмал, пектин, каррагинан, агар и т.п. Может использоваться как один вид желатинизирующего агента, так и их комбинация.

Причиной удобного использования пероральной лекарственной формы является то, что предпочтительно желатинизирующий агент содержит, по меньшей мере, желатин (например, не менее чем 1 мас.% желатина в желатинизирующем агенте). Более предпочтителен желатинизирующий агент, содержащий желатин в качестве главного компонента (например, не менее чем 50 мас.% желатина в желатинизирующем агенте) и наиболее предпочтителен желатинизирующий агент, состоящий только из желатина.

В настоящем документе под понятиями "содержит, по меньшей мере, желатин", "желатин в качестве главного компонента" подразумевается, что желатин и другие желатинизирующие вещества (например, крахмал, пектин, каррагинан, агар и т.д.) содержатся в качестве желатинизирующего агента.

Содержание желатинизирующего агента в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения составляет предпочтительно 1-20 мас.%, более предпочтительно 1-15 мас.%, еще более предпочтительно 1-12 мас.%.

Когда желатинизирующий агент составляет менее чем 1 мас.%, качество лекарственной формы, как правило, трудно поддерживать, и когда величина превышает 20 мас.%, удобство использования, как правило, снижается.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения содержит сахарный спирт.

Примерами сахарных спиртов являются сорбитол, мальтитол, лактитол, ксилитол, эритритол, редуцированная паратиноза, редуцированный крахмальный сахар и т.п. Может использоваться как один вид сахарного спирта, так и их комбинация.

Сахарный спирт является неферментируемым или устойчивым к загниванию углеводом, который преимущественно помогает получить пероральную лекарственную форму, защищающую зубы от кариеса.

Содержание сахарного спирта в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения составляет предпочтительно 50-95 мас.%, более предпочтительно 50-90 мас.%, еще более предпочтительно 50-85 мас.%.

Когда сахарный спирт составляет менее чем 50 мас.%, удобство использования, как правило, снижается, и когда величина превышает 95 мас.%, качество лекарственной формы, как правило, трудно поддерживать.

В настоящем изобретении сахарный спирт преимущественно используется в виде комбинации двух или более компонентов, выбранных из мальтитола, сорбитола, ксилитола. Причиной удобного использования является то, что он предпочтительно содержит, по меньшей мере, мальтитол. Более того, для повышения удобства использования пероральной лекарственной формы и стабильности при хранении более предпочтительно использовать комбинацию мальтитола, сорбитола и ксилитола.

При использовании комбинации мальтитола, сорбитола и ксилитола состав представляет собой: мальтитол 10-50 мас.% (более предпочтительно 10-40 мас.%, еще более предпочтительно 10-35 мас.%), сорбитол 10-50 мас.% (более предпочтительно 10-40 мас.%, еще более предпочтительно 10-35 мас.%), ксилитол 10-50 мас.% (более предпочтительно 10-45 мас.%, еще более предпочтительно 10-40 мас.%).

Отношение составных частей смеси (массовое отношение) мальтитола, сорбитола и ксилитола (мальтитол:сорбитол:ксилитол) составляет предпочтительно 1:0,2-5,0:0,2-5,0, более предпочтительно 1:0,2-3:0,2-3, еще более предпочтительно 1:0,2-2:0,2-2.

В том случае, если пероральная лекарственная форма настоящего изобретения содержит мальтитол, сорбитол и ксилитол и удовлетворяет описанным выше отношениям составных частей, в удобной для использования пероральной лекарственной форме подавляются изменения качества (плотности и т.д.) и ожидается высокая стабильность при хранении.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения содержит один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина.

Функция данных гидрофильных полисахаридов в настоящем изобретении заключается в предотвращении преципитации сахарного спирта.

Из гидрофильных полисахаридов в настоящем изобретении предпочтительно использовать мальтодекстрин.

Предпочтительно, чтобы мальтодекстрин, использующийся в настоящем изобретении, имел значение DE (декстрозный эквивалент): 5-20, наиболее предпочтителен мальтодекстрин, имеющий значение DE: 10-20, еще более предпочтителен мальтодекстрин, имеющий значение DE: 13-20.

Мальтодекстрин можно охарактеризовать как, например, "продукт промежуточной стадии, который получают в результате гидролиза или желатинизации крахмала и гидролиза с кислотой или ферментом с получением низкомолекулярной мальтозы".

Мальтодекстрин также может использоваться в виде имеющихся в продаже продуктов, например Пинедекс № 1 (значение DE: 8), Пинедекс № 2 (значение DE: 11), ТК-16 (значение DE: 18), Пинедекс № 4 (значение DE: 19), все Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.; Амикол № 10 (значение DE:

15-16, NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.).

Предпочтительно содержание одного вида или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения, равное 0,1-10 мас.%, наиболее предпочтительно 0,5-10 мас.%, еще более предпочтительно 1-10 мас.%.

Когда один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, составляет менее чем 0,1 мас.%, сахарный спирт, как правило, преципитирует, и когда величина превышает 10 мас.%, качество лекарственной формы, как правило, не сохраняется.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения содержит воду.

Предпочтительно содержание воды в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения составляет 2-30 мас.%, наиболее предпочтительно 2-25 мас.%, еще более предпочтительно 5-25 мас.%.

Когда вода составляет менее чем 2 мас.%, качество лекарственной формы, как правило, трудно поддерживать, и когда величина превышает 30 мас.%, качество лекарственной формы, как правило, трудно поддерживать или, как правило, снижается удобство использования.

Предпочтительным вариантом осуществления пероральной лекарственной формы настоящего изобретения является лекарственная форма, содержащая лекарственное вещество в соответствующем количестве, сахарный спирт 50-95 мас.%, один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, 0,1-10 мас.%, желатинизирующий агент 1-20 мас.%, воду 2-30 мас.% и упомянутые выше дополнительно введенные добавки (общее количество составляет 100 мас.%).

Более того, предпочтительным вариантом осуществления пероральной лекарственной формы настоящего изобретения является лекарственная форма, содержащая соединение (I) или его соль (или арипипразол или его соль) 0,01-20 мас.%, сахарный спирт 50-95 мас.%, один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, 0,1-10 мас.%, желатинизирующий агент 1-20 мас.%, воду 2-30 мас.% и упомянутые выше дополнительно введенные добавки (общее количество составляет 100 мас.%).

Когда в пероральной лекарственной форме настоящего изобретения используется лекарственное вещество в качестве основного лекарственного средства (например, соединение (I) или его соль, арипипразол или его соль), предпочтительно, чтобы пероральная лекарственная форма настоящего изобретения имела pH 5-8.

В большинстве случаев основные лекарственные средства могут приобретать горький вкус после растворения. Авторы настоящего изобретения выяснили, что горький вкус пероральной лекарственной формы настоящего изобретения можно убрать, снижая pH до указанного выше диапазона, в результате чего подавляется растворение основного лекарственного вещества (например, соединения (I) или его соли, арипипразола или его соли).

Согласно настоящему изобретению можно убрать горький вкус регулированием pH до указанного выше диапазона, даже когда в состав входит основное лекарственное средство, в связи с этим лекарственную форму легко употреблять, что дает возможность улучшить процесс прохождения лечения.

Регулировать pH можно способом, известным в области фармацевтических лекарственных форм, например способом с использованием регулятора pH. Примерами регуляторов pH могут служить соляная кислота, фосфорная кислота, карбоновая кислота, серная кислота, азотная кислота, лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, аскорбиновая кислота, цитрат натрия (например, однозамещенный цитрат натрия, двухзамещенный цитрат натрия, трехзамещенный цитрат натрия, дигидрат трехзамещенного цитрата натрия), карбонат кальция, дигидроцитрат натрия, аминоксусная кислота, тартрат натрия, окись натрия, окись магния, дигидрокарбонат натрия, карбонат натрия, лактат кальция, лактат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, фосфат кальция, меглумин и т.п.

В настоящем изобретении в качестве регуляторов pH более предпочтительно использовать цитрат натрия (например, однозамещенный цитрат натрия, двухзамещенный цитрат натрия, трехзамещенный цитрат натрия, дигидрат трехзамещенного цитрата натрия), карбонат кальция, дигидроцитрат натрия, двунариевый цитрат, аминоксусную кислоту, тартрат натрия, гидроперекись натрия, гидроперекись магния, дигидрокарбонат натрия, карбонат натрия, лактат кальция, лактат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, фосфат кальция или меглумин, наиболее предпочтительно использовать трехзамещенный дигидроцитрат натрия.

В пероральной лекарственной форме настоящего изобретения соответствующим содержанием регулятора pH является количество регулятора pH, необходимое для создания указанного выше диапазона pH, которое, как правило, составляет 0,1-5,0 мас.%.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может содержать необходимые фармацевтически приемлемые добавки, такие как красители, ароматизаторы, консерванты и т.п.

Примерами красителей являются краснокочанная капуста (красный), желтый шафран (желтый), голубая гардения (голубой), окись железа (например, красная окись железа, желтая окись железа), алюми-

ниевый лак, карамель,  $\beta$ -каротин, различные пищевые красители (желтый пищевой краситель № 1, Красный пищевой краситель № 2 и т.д.) и т.п.

Примерами консервантов являются бензойная кислота, бензоат натрия, сорбат натрия, метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат и т.п.

Примерами ароматизаторов являются ароматизатор апельсин, ароматизатор маракуйя, ароматизатор клубника, ароматизатор вишня, ароматизатор яблоко, ароматизатор лимон, ароматизатор виноград, ароматизатор кофе, ароматизатор черный чай, ароматизатор мята, ароматизатор шоколад и т.п.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения при применении имеет консистенцию, схожую с мармеладом.

В настоящем изобретении понятие "мармелад", как правило, относится к композиции в виде геля, где композиция главным образом содержит углеводы и воду, загущенные желатинизирующими агентами, и имеет вид кондитерского изделия, известного как мармелад, мармеладные конфеты и т.п.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может быть произведена, например, следующим способом.

Смешивают и растворяют путем нагревания сахарный спирт (например, мальтитол, сорбитол, ксилитол и т.д.) в очищенной воде. Кроме того, добавляя лекарственное вещество (например, соединение (I) или его соль, арипипразол или его соль и т.д.) и смешивают до однородного раствора путем перемешивания с нагреванием. Смесь из раствора сахарного спирта, желатинизирующего агента (например, желатин и т.п.), заранее увеличенного в объеме при помощи очищенной воды, регулятор pH (например, цитрат натрия) и гидрофильные полисахариды смешивают путем перемешивания с нагреванием. Дополнительно в смесь включают добавки (например, ароматизаторы и т.п.) и затем смешивают путем перемешивания с нагреванием для получения содержащей лекарственное вещество смеси (смесь перед застыванием). Для получения пероральной лекарственной формы, содержащей лекарственное вещество, смесь охлаждают, затем она застывает.

В описанном выше способе на этапе застывания содержащую лекарственное вещество смесь получают путем охлаждения, например, как показано ниже.

Контейнер, изготовленный путем формирования углубления в листе пластмассы из хлорвинила или алюминиевого листа, заполняют содержащей лекарственное вещество смесью, данную смесь оставляют для застывания, в результате чего получают пероральную лекарственную форму. При необходимости внутри контейнера применяется смазка для формы, такая как среднецепочечный триглицерид и т.п. Смазка для формы может в качестве необходимых компонентов содержать вещества, способствующие скольжению, такие как безводная кремниевая кислота, тальк, стеарат магния и т.п. Этот способ предпочтителен в случае, когда пластиковый или алюминиевый контейнер может быть произведен в качестве РТР емкости.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения может безопасно приниматься человеком перорально.

Предпочтительно принимать ее без запивания водой, рассасывая и разжевывая во рту.

Пероральная лекарственная форма настоящего изобретения, содержащая соединение (I) или его соль (или арипипразол или его соль), может использоваться для лечения нарушений в ЦНС (центральной нервной системе) - это касается таких заболеваний, как шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, деменция и т.п.

Доза пероральной лекарственной формы настоящего изобретения изменяется в зависимости от вида лекарственного вещества, вида и степени тяжести заболевания и т.п. Когда в качестве лекарственного средства используется соединение (I) или его соль (или арипипразол или его соль), доза составляет в общем 0,05-50 мг соединения (I) или его соли (или арипипразола или его соли) в день.

Размер и форма пероральной лекарственной формы настоящего изобретения подробно не определена. Например, отмечена пероральная лекарственная форма настоящего изобретения, вес которой составляет в общем около 300-10000 мг, в частности около 500-6000 мг, на каждую лекарственную форму.

Что касается формы упаковки пероральной лекарственной формы настоящего изобретения, предпочтительна упаковка в герметичную упаковку и отмечены, например, РТР упаковки (например, алюминиевые РТР упаковки).

В дополнение, настоящее изобретение также относится к субстрату для пероральной лекарственной формы, которая содержит сахарный спирт; один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент; и воду.

Примеры и содержание каждого компонента (сахарный спирт; один вид или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент и вода) соответствуют примерам, также обосновано содержание для упомянутой выше пероральной лекарственной формы настоящего изобретения.

Субстрат для пероральной лекарственной формы настоящего изобретения может быть получен упомянутым выше способом получения лекарственной формы настоящего изобретения, за исключением случая, когда лекарственное вещество отсутствует или способ аналогичен предыдущему.

### Примеры

Настоящее изобретение ниже описывается более детально при обращении к примерам и примерам экспериментов, которые не следует рассматривать в качестве ограничивающих.

Примеры 1-8.

Согласно пропорциям компонентов, приведенным в табл. 1, смешивают сахарный спирт (мальтитол, сорбитол, ксилитол) и очищенную воду и смесь растворяют при нагревании примерно до 140°C. К смеси добавляют соединение (I) и смешивают до однородной массы путем перемешивания. Желатин увеличивают в объеме с помощью очищенной воды, содержащей тринатрийдигидроцитрат, мальтодекстрин, метил-п-гидроксibenзоат и пропил-п-гидроксibenзоат, растворенные путем нагревания примерно до 70°C, и добавляют к смеси сахарного спирта, содержащей лекарственное вещество, смесь смешивают путем перемешивания. К смеси добавляют окись красного железа, окись желтого железа и ароматизатор и далее для получения смеси, содержащей лекарственное вещество и имеющей соотношение компонентов, показанное в табл. 1, смешивают смесь путем перемешивания. Полученную смесь, содержащую лекарственное вещество, помещают в алюминиевый РТР контейнер, по 750 мг на контейнер, и добиваются их застывания путем охлаждения при комнатной температуре в течение 24 ч или более для получения пероральных лекарственных форм из примеров 1-6.

Пероральную лекарственную форму из примера 7 можно получить способом, аналогичным примерам 1-6, за исключением случая, когда согласно пропорциям компонентов, показанным в табл. 1, в качестве лекарственного средства используется арипипразол.

Субстрат для пероральной лекарственной формы из примера 8 можно получить способом, аналогичным примерам 1-6, за исключением случая, когда согласно пропорциям компонентов, показанным в табл. 1, не используется лекарственное средство. В пероральной лекарственной форме из примеров 1-7 и субстрате для пероральной лекарственной формы из примера 8 с помощью рН индикаторной бумаги поддерживается рН на уровне 5-8.

Таблица 1

| мг/ед.                     | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Пример 5 | Пример 6 | Пример 7 | Пример 8 |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Соединение (I)             | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        | 0        | 0        |
| Арипипразол                | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 3        | 0        |
| Желатин                    | 90       | 90       | 60       | 60       | 75       | 75       | 60       | 60       |
| Мальтитол                  | 120      | 138,75   | 135      | 150      | 105      | 120      | 150      | 150      |
| Сорбитол                   | 120      | 138,75   | 210      | 210      | 165      | 195      | 210      | 210      |
| Ксилитол                   | 195      | 195      | 225      | 225      | 225      | 210      | 225      | 225      |
| Мальтодекстрин             | 75       | 37,5     | 30       | 15       | 60       | 30       | 15       | 15       |
| Тринатриевый дигидроцитрат | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        | 4        |
| Метил-п-гидроксibenзоат    | 0,150    | 0,150    | 0,090    | 0,090    | 0,120    | 0,120    | 0,180    | 0,180    |
| Пропил-п-гидроксibenзоат   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0135   | 0,0135   | 0,0180   | 0,0180   | 0,0300   | 0,0300   |
| Красная окись железа       | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   | 0,0225   |
| Желтая окись железа        | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   | 0,1275   |
| Ароматизатор               | 0,75     | 0,75     | 0,75     | 0,75     | 0,75     | 0,75     | 0,60     | 0,60     |
| Вода                       | 140,93   | 140,93   | 81,00    | 81,00    | 110,96   | 110,96   | 82,04    | 85,04    |
| Общая масса                | 750      | 750      | 750      | 750      | 750      | 750      | 750      | 750      |

Экспериментальный пример 1.

Субстрату для пероральной лекарственной формы примера 8 была дана оценка по трем критериям легкости применения при жевании во рту путем сравнения в качестве стандарта с плотностью имеющегося в продаже мармелада. Результат показал, что применение было легким.

Хорошо: достаточная плотность.

Удовлетворительно: немного несоответствующая плотность.

Плохо: мягкая плотность.

Экспериментальный пример 2.

Согласно пропорциям компонентов, приведенным в табл. 2, смешивают сахарный спирт (мальтитол, сорбитол) и очищенную воду и смесь растворяют при нагревании примерно до 140°C и выпаривают до необходимого содержания воды. Желатин увеличивают в объеме с помощью очищенной воды, содержащей тринатрийдигидроцитрат и мальтодекстрин, растворенные путем нагревания примерно до 70°C, добавляют к раствору сахарного спирта и смесь смешивают путем перемешивания для получения раствора, имеющего соотношение компонентов, показанное в табл. 2. Полученный раствор помещают в алюминиевый РТР контейнер, по 750 мг на контейнер, и добиваются застывания путем охлаждения при комнатной температуре в течение 24 ч или более для получения субстратов для пероральных лекарственных форм из примеров 9 и 10.

Субстрат из сравнительного примера 1 можно получить способом, аналогичным примеру 9 и 10, за исключением случая, когда согласно пропорциям компонентов, показанным в табл. 2, мальтодекстрин не добавляют.



В субстратах для пероральной лекарственной формы из примеров 9 и 10 и сравнительного примера 1 поддерживается pH 5-8 с помощью pH индикаторной бумаги.

Каждый из полученных субстратов хранился 3 недели при температуре 40°C. В результате в субстрате из сравнительного примера 1, не содержащем мальтодекстрина, была обнаружена преципитация сахарного спирта, но в субстратах из примеров 9 и 10, содержащих мальтодекстрин, преципитация не была обнаружена.

Таблица 2

| % от лекарственной формы | Пример 9 | Пример 10 | Сравнительный пример 1 |
|--------------------------|----------|-----------|------------------------|
| Желатин                  | 6        | 6         | 6                      |
| Мальтитол                | 38       | 38        | 40                     |
| Сорбитол                 | 38       | 38        | 40                     |
| Мальтодекстрин (*1)      | 4        | 0         | 0                      |
| Мальтодекстрин (*2)      | 0        | 4         | 0                      |
| Тринатрийдигидроцитрат   | 0,5      | 0,5       | 0,5                    |
| Вода                     | 13,5     | 13,5      | 13,5                   |
| Общее количество         | 100      | 100       | 100                    |

\*1: ТК-16 (торговое название Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.).

\*2: Амикол № 10 (торговое название NIPPON STARCH Chemical CO., LTD.).

### Промышленная применимость

Согласно настоящему изобретению пероральную лекарственную форму легко употреблять даже без воды, что дает возможность улучшить процесс прохождения лечения, и можно получить субстрат для пероральной лекарственной формы.

Заявка на данное изобретение основана на US предварительном описании изобретения, номер заявки 61/640474 и 61/783163, содержание которых в полном объеме приведено в данном документе.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная лекарственная форма, содержащая лекарственное вещество; сахарный спирт; один или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина; желатинизирующий агент и воду, где лекарственное вещество представляет собой 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутоксиг]-1Н-хинолин-2-он или его соль или арипипразол или его соль.

2. Пероральная лекарственная форма по п.1, где сахарный спирт содержит один или более компонент, выбранный из группы, состоящей из мальтитола, сорбитола и ксилитола.

3. Пероральная лекарственная форма по п.2, где сахарный спирт содержит мальтитол, сорбитол и ксилитол.

4. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-3, где один или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, содержит, по меньшей мере, мальтодекстрин.

5. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-4, где содержание одного или более гидрофильных полисахаридов, выбранных из группы, состоящей из камеди, пуллулана и мальтодекстрина, составляет 0,1-10 мас.%.

6. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-5, где желатинизирующий агент содержит, по меньшей мере, желатин.

7. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-6, где содержание воды составляет 2-30 мас.%.

8. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-7, где содержание сахарного спирта составляет 50-95 мас.%.

9. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-8, где содержание желатинизирующего агента составляет 1-20 мас.%.

10. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-9, где желатинизирующий агент состоит только из желатина.

11. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-10, дополнительно содержащая одну или более добавку, выбранную из группы, состоящей из ароматизатора, красителя, консерванта и регулятора pH.

12. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-11, где pH доводится до уровня 5-8.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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