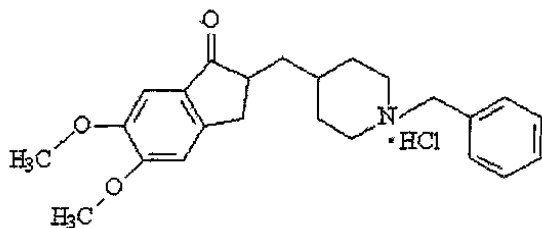


Даний винахід стосується стабільної фармацевтичної композиції, що містить 1-бензил-4-((5,6-диметокси-1-інданон)-2-іл)метилпіперидин (донепезил) гідрохлорид, та способу стабілізації цієї сполуки.

Донепезил гідрохлорид є добре відомим активним лікарським інгредієнтом, що сильно і з високою селективністю інгібує ацетилхолінестеразу, для якого встановлено таку хімічну формулу:



Показано, що донепезил є ефективним для лікування і/або запобігання різним захворюванням, таким як старече слабоумство, особливо старече слабоумство типу Альцгеймера, цереброваскулярні захворювання, що супроводжують апоплексії головного мозку, наприклад, мозковий крововилив або інфаркт головного мозку, артеріосклероз головного мозку, травми голови та інші захворювання. Він також застосовується для лікування/профілактики апрозексії, порушень мовлення, гіпобулії, змін настрою, дефіциту уваги, підвищеної реактивності, пов'язаної з нестачею уваги, розладів короточасної пам'яті, галюцинаторно-параноїдного синдрому, змін поведінки та інших аналогічних захворювань, що супроводжують енцефаліт, корковий параліч тощо.

Описано різні способи синтезу донепезилу і/або композицій, що містять донепезил в якості активного лікарського інгредієнта.

У WO 97/46527 описаний спосіб одержання поліморфних форм I-V та аморфної форми донепезил гідрохлориду. Аморфну форму одержують в такий спосіб, при якому донепезил гідрохлорид розчиняють у воді, розчин охолоджують до низької температури і піддають сушінню виморожуванням протягом 4 діб при температурі -82°C. При зіставленні результатів вивчення стабільності було встановлено, що поліморфні форми I-IV є більш прийнятними за аморфну форму, оскільки вони виявляють підвищену хімічну стабільність. Таким чином, аморфна форма є менш стабільною, ніж поліморфні форми I-IV. Після тижня витримування при температурі 80°C вміст домішок збільшується від 0,12% у момент часу 0 (нульовий) до 3,29%. Крім того, при дослідженні гігроскопічності виявлено, що при витримуванні в умовах різної відносної вологості аморфна форма є значно більш гігроскопічною, ніж поліморфні форми I-IV. При витримуванні аморфної форми при відносній вологості 100,0% вміст води збільшується від початкового, 2,03%, до 15,44%.

У EP-A-1086706 описано одержання донепезилу у вигляді солі для підвищення стабільності. Припущено, що для забезпечення більш високої стабільності застосування органічних кислот є більш прийнятним, ніж хлористоводневої кислоти, оскільки застосування останньої призводить до більшої кількості домішок. Коли 5мг хлористоводневої кислоти додавали до 5мг/5 мл розчину донепезилу і зберігали його при 60°C протягом одного місяця, на хроматограмі частка площі піків домішок складала 0,42%. В другому експерименті, коли 5мг хлористоводневої кислоти додавали до 5мг/5мл розчину донепезилу, що містить 10% повідону, та зберігали його при таких саме умовах (при 60°C протягом одного місяця), на хроматограмі частка площі піків домішок складала 2,44%.

У EP-A-1120109 описано застосування полімерів, що екструдуються з подальшим випарюванням, для покращення розпадання та розчинення фармацевтичної композиції. Хоча в цьому документі й описана аморфна форма, але швидке розпадання забезпечується за рахунок застосування полімерів, які екструдуються з подальшим випарюванням.

За літературними даними аморфні форми зазвичай більш гігроскопічні та менш стабільні, ніж кристалічні форми, та кристалізуються в кристалічну форму чи суміш кристалічних форм [Brittain HG. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1999]. Аморфні речовини можна стабілізувати шляхом додавання інгібіторів кристалізації [Chem. Pharm. Bull. 1983; 31 (7): 2510-2512].

Унаслідок усіх фактів, описаних у попередньому рівні техніки, існувала потреба в одержанні стабільної композиції, що містить аморфну форму донепезил гідрохлориду. Ця задача була вирішена шляхом одержання донепезил гідрохлориду *in situ* та стабілізації аморфної форми за допомогою додавання інгібітору кристалізації.

Об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить аморфний чи стабілізований аморфний донепезил гідрохлорид, яку одержують шляхом одержання донепезил гідрохлориду *in situ* та додавання інгібітору кристалізації.

Спосіб одержання фармацевтичної композиції, що містить донепезил гідрохлорид, включає такі стадії:

а) диспергування донепезилу у фармацевтично прийнятному розчиннику і додавання до дисперсії розчину хлористоводневої кислоти, або навпаки, додавання донепезилу до розчину хлористоводневої кислоти у фармацевтично прийнятному розчиннику і

б) внесення отриманого розчину в суміш фармацевтично прийнятних носіїв.

Інгібітор(и) кристалізації можна додати або в розчин, отриманий у а), або в суміш фармацевтично прийнятних носіїв б).

Ще одним об'єктом даного винаходу є одержання аморфної форми донепезил гідрохлориду шляхом розпилювального сушіння розчину донепезил гідрохлориду. Розчин донепезил гідрохлориду можна одержати або *in situ* шляхом додавання розчину хлористоводневої кислоти до дисперсії донепезилу або навпаки, шляхом розчинення донепезилу в хлористоводневій кислоті, або шляхом розчинення донепезил гідрохлориду у фармацевтично прийнятному розчиннику чи суміші розчинників.

Необов'язково аморфну форму донепезил гідрохлориду можна стабілізувати шляхом розчинення

інгібітору кристалізації в розчині донепезил гідрохлориду, після чого розчинник вилучають за допомогою розпилювального сушіння. Після цього аморфну форму чи стабілізовану аморфну форму донепезил гідрохлориду можна розчинити у фармацевтично прийнятному розчиннику, а потім обробити шляхом внесення отриманого розчину в суміш фармацевтично прийнятних наповнювачів. Суху аморфну форму чи стабілізовану аморфну форму донепезил гідрохлориду можна змішати з фармацевтично прийнятними наповнювачами й одержати фармацевтичну композицію.

Розчин донепезил гідрохлориду, отриманий *in situ* або шляхом розчинення аморфної форми донепезил гідрохлориду, можна внести у фармацевтично прийнятні носії, такі як порошкоподібна суміш наповнювачів, сплюснені подовжені гранули (pellets), кристали, гранули (наприклад, гранульовані наповнювачі), мікротаблетки, таблетки.

Готову фармацевтичну дозувальну форму можна приготувати відомими способами, такими як мокре чи сухе гранулювання, пряме таблетування чи одержання сплюснених подовжених гранул.

Звичайне обладнання, що застосовується для виготовлення фармацевтичних композицій, може являти собою змішувач з великим зсувним зусиллям/гранулятор, систему нанесення покриття Wurster, гранулятор із псевдо-зрідженим шаром (розпилення зверху, розпилення знизу, тангенціальне розпилення), звичайні камери для нанесення покриття тощо.

Фармацевтична композиція може перебувати в будь-якій звичайній разовій фармацевтичній дозувальній формі, такий як гранули, сплюснені подовжені гранули, кристали, таблетки, таблетки з плівковим покриттям, таблетки, що швидко диспергуються, капсули тощо.

Відповідно до цього винаходу інгібітор кристалізації вибирають з, принаймні, одної з похідних целюлози, полівінілпіролідону та його похідних, ксантанових камедей, пектинів, альгінатів, трагакантової камеді і її похідних, гуміарабіку та його похідних, караганів, агару та його похідних, полісахаридів, отриманих з мікробіологічних джерел, арабіногалактанів, галактомананів, декстранів тощо. Більш прийнятними інгібіторами кристалізації є похідні целюлози і полівінілпіролідон та його похідні.

Інгібітор кристалізації додають у кількості від 0,0001 до 5,0г на 1г донепезил гідрохлориду, більш прийнятно - від 0,5 до 2,0г.

Розчин одержують шляхом додавання донепезилу до хлористоводневої кислоти в молярному відношенні, що дорівнює 1:0,5-5, більш прийнятно - у молярному відношенні, що дорівнює 1:0,5-3. Значення рН отриманого розчину дорівнює від 2 до 6, більш прийнятно - від 3,0 до 5,5.

Фармацевтично прийнятними розчинниками є вода, суміш води з розчинниками, що змішуються з водою, ацетон, спирти, такі як етанол, метанол, ізопропанол, більш прийнятно - вода чи суміш води зі спиртами, або спирти.

Фармацевтично прийнятними наповнювачами можуть бути розріджувачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза (безводна або моногідратована форма), інші цукри, такі як маніт, сахароза чи їх суміші, силіконізована мікрокристалічна целюлоза, гідрофосфат кальцію; сполучні, такі як повідон, мікрокристалічна целюлоза, гід роксіетил целюлоза, гідрокси пропіл целюлоза, гіпромелоза, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль; речовини, що забезпечують розпадання, такі як кукурудзяний крохмаль, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кросповідон, мікрокристалічна целюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, амберліт; речовини, що змашують, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, лаурилсульфат натрію, гідрована рослинна олія, гідрована касторова олія, стеарилфумарат натрію.

Спосіб, що відповідає даному винаходу, має перевагу перед відомим попереднім рівнем техніки, яка полягає в тому, що непередбачено і несподівано було отримано аморфну форму, що має високу стабільність, донепезил гідро-хлориду з низьким вмістом домішок у фармацевтичній композиції. Результати дослідження стабільності фармацевтичних композицій, що містять аморфну форму відповідно до цього винаходу, подані в таблиці 1.

Таблиця 1

Тривалість дії повітря при 40°C/відносній вологості 75 % (доба)	Повна кількість відповідних сполук(%)
0	0,05
28	0,09

Даний винахід ілюструється наведеними нижче Прикладами, але не обмежується ними.

Приклад 1

Одержання таблеток

Донепезил (20г) диспергують у попередньо приготованому водному розчині (240мл), що містить концентровану хлористоводневу кислоту (4мл) і повідон (20г). Моногідрат лактози (294г), мікрокристалічну целюлозу (200г), кукурудзяний крохмаль (30г) і гідроксіетилцелюлозу (15г) пропускають крізь сито 30 меш, а потім змішують у грануляторі з псевдозрідженим шаром.

Водний розчин донепезил гідрохлориду, що підлягає грануляції, розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і по закінченні розпилення отриманий гранулят сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на вході, яка дорівнює 60°C. Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двоконусному змішувачі змішують з кукурудзяним крохмалем (30г) та стеаратом магнію (3г).

Суміш, що має таблетуватись (гранулят з доданими кукурудзяним крохмалем і стеаратом магнію), пресують у таблетки, кожна з яких містить 5мг донепезил гідрохлориду. Середня маса таблеток дорівнює 140мг.

Приклад 2

Одержання таблеток

Донепезил (20г) диспергують у попередньо приготовленому водному розчині (240мл), що містить 0,5М хлористоводневу кислоту (35мл) Отриманий у такий спосіб водний розчин донепезил гідрохлориду змішують з водним розчином, що містить гіпромелозу (10г). Мікрокристалічну целюлозу (262г), моногідрат лактози (262г) і кукурудзяний крохмаль (25г) пропускають крізь сито 30 меш, а потім змішують у грануляторі з псевдозрідженим шаром.

Водний розчин донепезил гідрохлориду розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і отриманий гранулят потім сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на вході, що дорівнює 70°C. Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двоконусному змішувачі змішують з кукурудзяним крохмалем (30г) та гідрованою рослинною олією (3г).

Суміш, що має таблетуватись (гранулят з доданими кукурудзяним крохмалем і гідрованою касторовою олією), пресують у таблетки, кожна з яких містить 5мг донепезилгідрохлориду. Середня маса таблеток дорівнює 140мг.

Приклад 3

Одержання таблеток

Донепезил (30г) диспергують в очищеній воді (320г). При швидкому перемішуванні дисперсії повільно додають концентровану хлористоводневу кислоту (6мл). Суміш моногідрату лактози (818г), кросповідону (40г) та повідону (25г) пропускають крізь сито 30 меш, а потім змішують у грануляторі з псевдозрідженим шаром.

Водний розчин донепезил гідрохлориду, що підлягає грануляції, розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і отриманий гранулят потім сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на вході, яка дорівнює 60°C Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двоконусному змішувачі змішують зі стеаратом магнію (5г).

Суміш, що має таблетуватись (гранулят з доданим стеаратом магнію), пресують у таблетки, кожна з яких містить 10мг донепезил гідрохлориду. Середня маса таблеток дорівнює 280мг.

Приклад 4

Одержання ядер

Донепезил (34г) диспергують в очищеній воді (360г). При швидкому перемішуванні дисперсії повільно додають концентровану хлористоводневу кислоту (7мл). Моногідрат лактози (605г), мікрокристалічну целюлозу (231 г), кукурудзяний крохмаль (50 г) і гідроксипропілцелюлозу (30г) пропускають крізь сито 30 меш, а потім змішують у грануляторі з псевдозрідженим шаром.

Водний розчин донепезил гідрохлориду, що підлягає грануляції (pH=4,5) розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і отриманий гранулят потім сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на вході, яка дорівнює 70°C. Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двоконусному змішувачі змішують з кукурудзяним крохмалем (50г) і стеаратом магнію (5г).

Суміш, що підлягає таблетуванню (гранулят з доданими кукурудзяним крохмалем і стеаратом магнію), пресують у ядра, кожне з яких містить 10мг донепезилгідрохлориду. Середня маса ядер дорівнює 280мг.

Одержання таблеток, покритих плівкою

На отримані ядра наносять покриття зі звичайної готової до застосування суміші, що являє собою суспензію для нанесення плівкового покриття, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу, макрогол 400, жовтий оксид заліза та діоксид титана, доки середня маса таблеток, покритих плівкою, не дорівнюватиме 288мг.

Значення pH для таблеток, покритих плівкою, диспергованих в очищеній воді, дорівнює 6,4.

Приклад 5

Одержання таблеток

Донепезил (300г) диспергують в очищеній воді (300г). При швидкому перемішуванні дисперсії повільно додають 0,5М хлористоводневу кислоту (520мл). Водний розчин донепезил гідрохлориду піддають розпилювальному сушінню в малогабаритній розпилювальній сушарці Buchi 190.

Аморфний донепезил гідрохлорид (100г) розчиняють в очищеній воді (1000мл). Гідроксипропілцелюлозу (85г), моногідрат лактози (1680г), мікрокристалічну целюлозу (640г) і кукурудзяний крохмаль (140г) пропускають крізь сито 30 меш.

Водний розчин донепезил гідрохлориду, що підлягає грануляції, розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і отриманий гранулят потім сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на вході, що дорівнює 65°C. Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двоконусному змішувачі змішують з кукурудзяним крохмалем (140г) та стеаратом магнію (15г).

Суміш, що має таблетуватись (гранулят з доданими кукурудзяним крохмалем і стеаратом магнію) пресують у таблетки, кожна з яких містить 5мг донепезил-гідрохлориду. Середня маса таблеток дорівнює 140мг.

Приклад 6

Одержання ядер

Донепезил (300г) диспергують в очищеній воді (300г) При швидкому перемішуванні дисперсії повільно додають 0,5М хлористоводневу кислоту (520мл). Окремо в очищеній воді (1200мл) розчиняють повідон (329г). Обидва розчини змішують таким чином, що водний розчин донепезил гідрохлориду додають до розчину повідону. Отриманий водний розчин піддають розпилювальному сушінню в малогабаритній розпилювальній сушарці Buchi 190.

Аморфний донепезил гідрохлорид (50г), стабілізований повідоном (50г), розчиняють в очищеній воді (1000мл). Гідроксипропілцелюлозу (42г), моногідрат лактози (790г), мікрокристалічну целюлозу (320г) і кукурудзяний крохмаль (70г) пропускають крізь сито 30 меш.

Водний розчин донепезил гідрохлориду, що підлягає грануляції, розпиляють на порошкоподібну суміш, що знаходиться в грануляторі з псевдозрідженим шаром, і отриманий гранулят потім сушать у сушарці з

псевдозрідженім шаром при температурі на вході 65°C. Висушений гранулят пропускають крізь сито 18 меш і в двіконусному змішувачі змішують з кукурудзяним крохмалем (70г) та стеаратом магнію (8г).

Суміш, що має таблетуватись (гранулят з доданими кукурудзяним крохмалем і стеаратом магнію), пресують у ядра, кожне з яких містить 5мг донепезил гідрохлориду. Середня маса ядер дорівнює 140мг.

Одержання таблеток, покритих плівкою

На отримані ядра наносять покриття зі звичайної готової до застосування суміші, яка являє собою суспензію для нанесення плівкового покриття, що містить гідроксипропілметилцелюлозу, макрогол 400 і діоксид титана, доки середня маса таблеток, покритих плівкою, не дорівнюватиме 144мг.