

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044519**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.31

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201992168

(22) Дата подачи заявки
2018.03.15

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ДЕУТЕТРАБЕНАЗИНА, СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
СУБЪЕКТА, СТРАДАЮЩЕГО ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИМ ДВИГАТЕЛЬНЫМ
РАССТРОЙСТВОМ**

(31) **62/471,484**

(56) **WO-A2-2010044981**
WO-A2-2011153157
US-A1-2016222008

(32) **2017.03.15**

(33) **US**

(43) **2020.03.16**

(86) **PCT/US2018/022562**

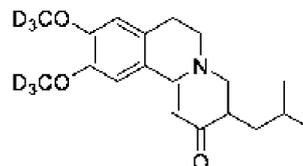
(87) **WO 2018/170214 2018.09.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АУСПЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Чжан Чэнцзы, Керр Джим (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции деутетрабеназина с ограниченным содержанием соединения 2 формулы



способа получения готовой лекарственной формы деутетрабеназина с ограниченным содержанием указанного соединения 2 и способа лечения субъекта, страдающего гиперкинетическим двигательным расстройством, указанной фармацевтической композицией. Изобретение позволяет обеспечить приемлемый профиль примесей в готовом лекарственном продукте на основе деутетрабеназина после производства и хранения.

044519
B1

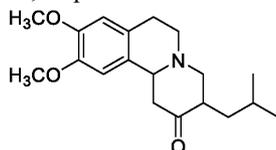
044519
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/471484, поданной 15 марта 2017 г., полное содержание которой включено в настоящий текст посредством ссылки.

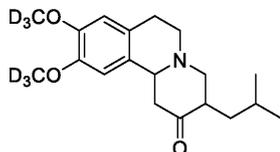
Предпосылки создания изобретения

Тетрабеназин (NITOMAN™, XENAZINE™, Ro 1-9569), 1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[а]хинолин, представляет собой ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2). Тетрабеназин обычно прописывают для лечения болезни Хантингтона (Savani et al., Neurology, 2007, 68(10), 797; и Kenney et al., Expert Review of Neurotherapeutics, 2006, 6(1), 7-17).



Тетрабеназин

d₆-Тетрабеназин (USAN и INN: деутетрабеназин) представляет собой дейтерированный аналог тетрабеназина, продающийся в США под торговым названием AUSTEDO®. Он обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с недеитерированным лекарственным средством. См, например, US 8524733.



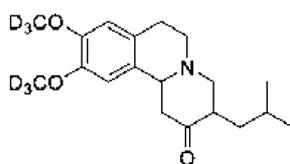
d₆-Тетрабеназин (Деутетрабеназин)

Способы синтеза деутетрабеназина раскрыты в опубликованной заявке на патент США № 2015/0152099. Фармацевтические композиции, содержащие деутетрабеназин, раскрыты в патенте США 9233959. В опубликованной заявке на патент США № 2016/0287574 описано применение деутетрабеназина для лечения расстройств, связанных с непроизвольными патологическими движениями. Несмотря на желаемое и благотворное действие деутетрабеназина сохраняется постоянная потребность в высококачественных композициях для лечения указанных выше нарушений.

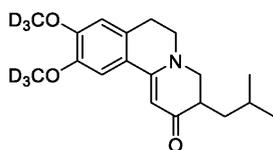
Для того чтобы гарантировать, что готовая лекарственная форма работает, как задумано, заявителям, претендующим на одобрение препаратов для продажи, необходимо кратко описать примеси, выявленные в готовом лекарственном продукте, как после ее производства в соответствии с предлагаемым промышленным производственным процессом, так и после хранения. Заявителям необходимо подтвердить, что эти примеси биологически безопасны в концентрациях, выявленных в готовом лекарственном продукте после производства и хранения. Есть потребность в готовых лекарственных продуктах, имеющих приемлемый профиль примесей.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих смесь лекарственной субстанции деутетрабеназина и фармацевтически приемлемого носителя, где лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит 5-30 мг, в частности 6-24 мг или более конкретно 6, 9, 12, 18 или 24 мг деутетрабеназина и 0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм. Химические структуры деутетрабеназина и соединения 2 приведены ниже:



деутетрабеназин,



соединение 2.

В фармацевтической композиции по изобретению концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 24

месяцев. Концентрация соединения 2 может составлять 0,4% по площади или меньше, в частности 0,3% по площади или меньше, в том числе 0,25% по площади или меньше или даже 0,2% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 2, 3 и даже 6 месяцев.

Фармацевтическая композиция по изобретению устойчива при хранении при комнатной температуре в течение 1-24 месяцев.

Также в соответствии с изобретением предлагается способ лечения субъекта, страдающего гиперкинетическим двигательным расстройством, включающий введение этому субъекту фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

Фармацевтическая композиция для использования в этом способе может быть выполнена таким образом, что она предназначена для приема один раз в сутки или даже для приема более чем один раз в сутки.

Указанным гиперкинетическим двигательным расстройством может быть болезнь Хантингтона, хорея, связанная с болезнью Хантингтона, поздняя дискинезия, тик, связанный с синдромом Туретта.

В соответствии с настоящим изобретением также предлагается способ получения готовой лекарственной формы деутетрабеназина, содержащей не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца, включающий получение лекарственной субстанции деутетрабеназина, содержащей не более 0,15% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина, где количество соединения 2 определено по результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм; и смешивание лекарственной субстанции деутетрабеназина с вспомогательным веществом с получением готовой лекарственной формы деутетрабеназина, где готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Готовая лекарственная форма деутетрабеназина может иметь форму капсулы или таблетки.

Количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина может составлять от 0,05% по площади до 0,15% по площади, более конкретно от 0,05% по площади до 0,1% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной субстанции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Готовая лекарственная форма деутетрабеназина может содержать от 0,007% по площади до 0,4% по площади, в том числе от 0,03% по площади до 0,4% по площади или даже от 0,1% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Готовая лекарственная форма деутетрабеназина, полученная способом, описанным выше, также является объектом настоящего изобретения.

Эта форма может быть выполнена в форме капсулы или таблетки.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан ИК-Фурье спектр соединения 2.

На фиг. 2 показан ¹H ЯМР спектр соединения 2.

На фиг. 3 показан ¹³C ЯМР спектр соединения 2.

На фиг. 4 показана репрезентативная хроматограмма соединения 2.

Подробное описание изобретения

В настоящем тексте термины в единственном числе охватывают также и термины в множественной форме, а указание конкретного числового значения включает по меньшей мере указанное конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, термин "материал" относится по меньшей мере к одному из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

Когда значение указано как приблизительное с использованием термина "около" или "примерно", следует понимать, что конкретное указанное значение формирует другой вариант осуществления. В целом, использование термина "около" или "примерно" означает приближение, которое может варьироваться в зависимости от желаемых характеристик, которых необходимо достичь в описываемом изобретении, и его следует интерпретировать в конкретном контексте его использования в зависимости от его роли. В некоторых аспектах настоящего изобретения термин "около" или "примерно" означает диапазон значений, составляющий ±10% от указанного значения. Например, "около 10" означает "от 9 до 11", равно как и "10". Специалист в данной области техники способен интерпретировать значение его слова с использованием рутинных подходов. В некоторых случаях количество значащих цифр в конкретном значении может служить неограничивающим способом определения степени приближения, выражаемой

термином "около" или "примерно". В других случаях можно использовать градацию, применяемую в серии значений, для определения диапазона, характеризуемого термином "около" или "примерно" для каждого значения. Во всех случаях указанные диапазоны являются включающими и могут быть скомбинированы между собой. Т.е. указание значений в определенном диапазоне охватывает каждое отдельное значение, входящее в данный диапазон. Следует понимать, что при указании диапазона для параметра в настоящее изобретение включаются также все целочисленные значения, входящие в данный диапазон, и десятые доли. Например, "20-40 мг" включает 20,0, 20,1, 20,2, 20,3 мг и т.д. вплоть до 40,0 мг.

Если приведен список, то, если не указано иное, следует понимать, что каждый индивидуальный элемент из этого списка и каждая комбинация из этого списка должны интерпретироваться, как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный как "А, В или С", следует интерпретировать как включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Следует понимать, что определенные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в настоящем тексте, как отдельные варианты осуществления, могут также комбинироваться в одном варианте осуществления. Т.е. за исключением очевидно несовместимых или исключенных вариантов, каждый отдельный вариант осуществления может быть скомбинирован с любым другим вариантом(ами) осуществления, и такую комбинацию следует рассматривать, как другой вариант осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также присутствовать по отдельности или в любой подкомбинации. Следует также отметить, что формула изобретения может быть составлена с исключением каких-либо необязательных элементов. Данное утверждение может служить основанием для использования таких исключаящих терминов как "исключительно", "только" и т.п. в связке с элементами формулы изобретения или для использования "негативных" ограничений. Наконец, несмотря на то что какой-то вариант осуществления может быть описан как часть серии стадий или часть более общей структуры, каждая указанная стадия сама по себе может также рассматриваться как независимый вариант осуществления изобретения.

Настоящее изобретение касается фармацевтических композиций деутетрабеназина, устойчивых при хранении при комнатной температуре. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1-24 месяцев. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1-18 месяцев. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1-12 месяцев. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1-6 месяцев. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1-3 месяцев. В некоторых аспектах фармацевтические композиции устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1 месяца. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению устойчивы при хранении при комнатной температуре в течение примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или примерно 24 месяцев.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат смесь лекарственной субстанции деутетрабеназина и фармацевтически приемлемого носителя. Согласно настоящему изобретению лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит деутетрабеназин и соединение 2. В особенно предпочтительных вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит деутетрабеназин и 0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Примеры ВЭЖХ методик описаны в настоящем тексте.

В предпочтительных вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназин, вдобавок к деутетрабеназину, содержит около 0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. Примеры ВЭЖХ методик описаны в настоящем тексте. В некоторых вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит от около 0,05% по площади до около 0,15% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит от около 0,05% по площади до около 0,1% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит около 0,15% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит около 0,1% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит около 0,05% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат около 0,4% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабена-

зина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

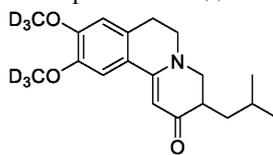
В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от 0,007% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от 0,03% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от 0,1% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35 или 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Согласно настоящему изобретению фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают лекарственные субстанции деутетрабеназина, имеющие степень обогащения дейтерием не менее около 50%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают лекарственные субстанции деутетрабеназина, имеющие степень обогащения дейтерием не менее около 90%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают лекарственные субстанции деутетрабеназина, имеющие степень обогащения дейтерием не менее около 95%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают лекарственные субстанции деутетрабеназина, имеющие степень обогащения дейтерием не менее около 98%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения деутетрабеназин в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 50% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения деутетрабеназин в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 90% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения деутетрабеназин в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 95% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения деутетрабеназин в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 98% по каждому из метокси-фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение 2 в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 50% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение 2 в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 90% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение 2 в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 95% по каждому из метокси-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение 2 в лекарственных субстанциях деутетрабеназина по настоящему изобретению имеет степень обогащения дейтерием не менее около 98% по каждому из метокси-фрагментов.

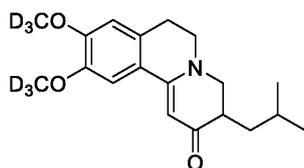
В одном варианте настоящего изобретения соединение имеет следующую структуру:



Соединение 2
(выделенное)

В настоящем изобретении описано также выделенное соединение 2, где каждое положение, обозначенное как D, имеет степень обогащения дейтерием не менее около 10%. Предпочтительно не меньше около 50%. Более предпочтительно не меньше около 90%. Наиболее предпочтительно не меньше около 98%.

В настоящем изобретении описана также композиция, содержащая деутетрабеназин и соединение, которое имеет следующую структуру:



где соотношение массы такого соединения и массы деутетрабеназина в композиции составляет от 99:1 до 1:99.

В одном варианте осуществления соотношение массы соединения и массы деутетрабеназина в ком-

позиции составляет от 90:10 до 10:90 или от 85:15 до 15:85. Например, в некоторых вариантах осуществления соотношение массы соединения и массы деутетрабеназина в композиции составляет 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90 или 5:95. В других вариантах осуществления соотношение массы соединения и массы деутетрабеназина в композиции составляет 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 88:20, 85:15, 90:10 или 95:5.

Соединение 2 может образовываться при окислении/дегидрировании деутетрабеназина. Оно может появляться в лекарственной субстанции, как побочный продукт в процессе производства. Количество соединения 2 может увеличиваться с течением времени по мере хранения лекарственной субстанции или готовой лекарственной формы (фармацевтической композиции). Согласно настоящему изобретению было обнаружено, что, для того чтобы гарантировать стабильность в течение долгого времени фармацевтической композиции, содержащей не больше 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ, лекарственная субстанция деутетрабеназина, используемая для приготовления фармацевтической композиции, должна содержать 0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Согласно настоящему изобретению для того, чтобы гарантировать стабильность в течение долгого времени фармацевтической композиции, содержащей не более 0,4% по площади соединения 2, где указанное значение рассчитано относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ, лекарственная субстанция деутетрабеназина, используемая для приготовления фармацевтической композиции, должна содержать 0,15% по площади или меньше соединения 2, где оба значения рассчитаны относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

В настоящем изобретении описаны также фармацевтические композиции, содержащие деутетрабеназин и соединение 2, где соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

В настоящем изобретении описаны также фармацевтические композиции, содержащие деутетрабеназин и соединение 2, где соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

В одном варианте осуществления соединение 2 присутствует в описанных фармацевтических композициях.

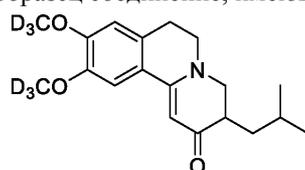
В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет форму капсулы, таблетки или жидкой суспензии. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет вид дозированной единичной формы для перорального приема.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 5-30 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 6-24 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит около 6 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит около 9 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит около 12 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит около 18 мг деутетрабеназина. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит около 24 мг деутетрабеназина.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для приема один раз в сутки. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для приема более одного раза в сутки, например два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки и т.д.

В настоящем изобретении описан также способ получения соединения 2, включающий окисление деутетрабеназина с образованием соединения 2.

Содержит ли образец композиции, содержащей деутетрабеназин, нежелательную примесь, т.е. нежелательное количество соединения 2, можно обнаружить способом, который включает стадию определения того, содержит ли исследуемый образец соединение, имеющее следующую структуру:



В настоящем изобретении описан также способ получения готовой лекарственной формы деутетрабеназина, включающий приготовление лекарственной субстанции деутетрабеназина и смешивание лекарственной субстанции деутетрабеназина с подходящими вспомогательными веществами с получением готовой лекарственной формы деутетрабеназина, где лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина, не превышающее 0,15%

по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

В одном варианте осуществления данный способ дополнительно включает определение количества соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Готовая лекарственная форма деутетрабеназина для коммерческой продажи и/или введения человеку может быть приготовлена в виде партии готовой лекарственной формы деутетрабеназина, которая содержит количество соединения 2 в партии готовой лекарственной формы деутетрабеназина, не превышающее 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Количество соединения 2 в готовой лекарственной форме деутетрабеназина может быть дополнительно определено.

Готовая лекарственной формы деутетрабеназина, содержащая лекарственную субстанцию деутетрабеназина, которая содержит количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина, не превышающее 0,15 или 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ, может быть дистрибутирована.

Примесь может быть использована в качестве стандарта сравнения для обнаружения следовых количеств этой примеси в фармацевтической композиции, содержащей деутетрабеназин, где указанная примесь представляет собой соединение 2.

Способ определения концентрации примеси в композиции, содержащей деутетрабеназин, включает

- a) приготовление образца раствора из фармацевтической композиции;
- b) приготовление разбавляющего раствора, содержащего ацетонитрил;
- c) приготовление стандартного раствора, содержащего деутетрабеназин и разбавляющий раствор;
- d) приготовление разрешающего раствора, содержащего деутетрабеназин и примесь;
- e) приготовление буферного раствора путем растворения 770 мг ацетата аммония в 1000 мл воды;
- f) ввод в ВЭЖХ разбавляющего раствора, разрешающего раствора, стандартного раствора и раствора образца;
- g) проведение ВЭЖХ-анализа с использованием УФ-поглощения при 190-400 нм (предпочтительно 220 нм) и буферного раствора и разбавляющего раствора в качестве подвижной фазы с запрограммированным градиентом, начинающимся со смеси 80% буфер/20% разбавляющий раствор и доходящим до 100% буфер в течение 20 мин;
- h) определение времени удерживания (RT) и площадей примесей в хроматограммах раствора образца; и
- i) количественную оценку содержания примеси по соответствующим пикам в хроматограммах раствора образца,

где примесь представляет собой соединение 2.

Способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей деутетрабеназин и фармацевтически приемлемый носитель, включает

- a) приготовление образца раствора из фармацевтической композиции;
 - b) приготовление разбавляющего раствора, содержащего изопропиловый спирт и ацетонитрил;
 - c) приготовление стандартного раствора, содержащего деутетрабеназин и разбавляющий раствор;
 - d) приготовление разрешающего раствора, содержащего деутетрабеназин и примесь;
 - e) приготовление буферного раствора путем растворения ацетата аммония в воде;
 - f) ввод в ВЭЖХ разбавляющего раствора, разрешающего раствора, стандартного раствора и раствора образца;
 - g) проведение ВЭЖХ-анализа с использованием УФ-поглощения при 190-400 или 220 нм и смеси буферного раствора и ацетонитрила в качестве подвижной фазы;
 - h) определение времени удерживания (RT) и площадей примесей в хроматограммах раствора образца; и
 - i) количественную оценку содержания примеси по соответствующим пикам в хроматограммах раствора образца,
- где примесь представляет собой соединение 2.

В настоящем изобретении описан также способ лечения субъекта, страдающего гиперкинетическим двигательным расстройством, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении описан также способ лечения субъекта, страдающего болезнью Хантингтона, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении описан также способ лечения субъекта, страдающего хореей, связанной с болезнью Хантингтона, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении описан также способ лечения субъекта, страдающего поздней дискинезией, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении описан также способ лечения субъекта, страдающего тиком, связанным с синдромом Туретта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Валидация партии фармацевтического продукта, содержащего деутетрабеназин и фармацевтически приемлемый носитель, для дистрибуции, включает

а) определение количества по меньшей мере одного соединения 2 согласно результатам анализа методом ВЭЖХ; и

б) валидацию партии для дистрибуции только в том случае, если было определено, что партия содержит не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Получение валидированной фармацевтической композиции, содержащей деутетрабеназин, включает

а) получение партии лекарственной субстанции деутетрабеназина;

б) определение количества по меньшей мере одного соединения 2 согласно результатам анализа методом ВЭЖХ; и

с) приготовление фармацевтической композиции из данной партии только в том случае, если было определено, что партия содержит не более 0,15% соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем тексте, применим к каждому из остальных раскрытых вариантов осуществления. Таким образом, все комбинации различных элементов, описанных в настоящем тексте, входят в объем настоящего изобретения.

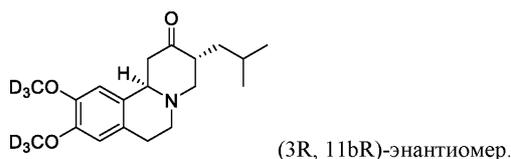
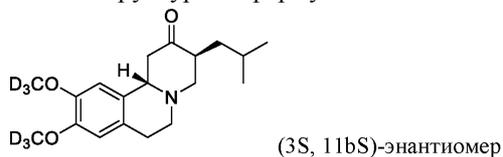
Например, элементы, описанные в вариантах осуществления, посвященных упаковке и фармацевтической композиции, могут применяться в описанных в настоящем документе вариантах осуществления, относящихся к способу и применению.

Термины.

При использовании в настоящем тексте, если не указано иное, каждый из описанных ниже терминов имеет приведенное ниже значение.

В описанных в настоящем тексте соединениях присутствуют асимметрические центры. Эти центры обозначены символами "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также D-изомеры и L-изомеры и их смеси. Индивидуальные стереоизомеры соединений можно получить синтетически из коммерчески доступных исходных соединений, которые содержат хиральные центры, или путем получения смесей энантиомерных продуктов с их последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими способами, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках, или любым другим подходящим способом, известным в данной области техники. Исходные соединения с известной стереохимией либо доступны на коммерческой основе, либо могут быть получены и разделены известными в данной области способами. Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, (E) и (Z) изомеры, а также их смеси. Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В целом все сольватированные формы считаются эквивалентами несольватированных форм.

Термины "3S,11bS энантиомер" или "3R,11bR энантиомер" относятся к стереоизомерам деутетрабеназина, имеющим изображенные ниже структурные формулы:



В некоторых вариантах осуществления химическая структура может быть изображена как 3S,11bS энантиомер или 3R,11bR энантиомер, но в тексте настоящего описания может быть указано, что имеется в виду 3S,11bS энантиомер, 3R,11bR энантиомер, их рацемическая смесь (которая может быть указана как (RR, SS)-d6-тетрабеназин) или все перечисленные.

При использовании в настоящем тексте термин "лекарственная субстанция" относится к действующей

шему веществу в готовой лекарственной форме или к композиции, содержащей действующее вещество, до того как она введена в состав готовой лекарственной формы, которые обеспечивают фармакологическое действие или другое прямое воздействие на диагноз, излечение, облегчение симптомов, лечение или профилактику заболевания или влияют на структуру или работу тела человека или животного.

При использовании в настоящем тексте термин "готовая лекарственная форма" относится к приготовленной или готовой дозированной форме, содержащей лекарственную субстанцию и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

При использовании в настоящем тексте "выделенное" соединение означает соединение, выделенное из неочищенной реакционной смеси после целенаправленного акта выделения. Акт выделения включает отделение соединения от других известных компонентов неочищенной реакционной смеси, вместе с некоторыми примесями, неизвестными побочными продуктами и остаточными количествами других известных компонентов реакционной смеси, присутствие которых допускается. Очистка представляет собой пример целенаправленного акта выделения.

При использовании в настоящем тексте термин "стабильный" в отношении деутетрабеназина означает деутетрабеназин, в котором уровень специфической примеси (например, соединения 1, соединения 2 или их комбинации) не увеличивается выше определенного предела при хранении при определенной температуре в течение определенного периода времени. Более конкретно, термин "стабильный" означает деутетрабеназин, в котором уровень соединения 1 не увеличивается выше 3% от общей площади, соответствующей деутетрабеназину в ВЭЖХ хроматограмме, или в котором уровень соединения 2 не увеличивается выше 0,4% от общей площади, соответствующей деутетрабеназину в ВЭЖХ хроматограмме, при выдерживании при комнатной температуре в течение от около 1 месяца до около 24 месяцев.

При использовании в настоящем тексте термин "комнатная температура" означает температуру в диапазоне от около 20°C до около 30°C.

При использовании в настоящем тексте термин "тестирование стабильности" относится к тестам, проводимым через определенные промежутки времени при выдерживании в различных условиях окружающей среды (например, температура и влажность) для контроля того, происходит ли и в какой степени происходит разложение готовой лекарственной формы в течение указанного для неё срока хранения. Условия и время проведения тестов таковы, что они ускоренно имитируют условия хранения, ожидаемые для данной готовой лекарственной формы. Например, подробные требования к тестам стабильности для финальных фармацевтических форм прописаны в 21 C.F.R §211,166, полное содержание которого включено в настоящий текст посредством ссылки.

При использовании в настоящем тексте термин "примерно" и "около" в контексте числового значения или диапазона означает $\pm 5\%$ от указанного числового значения или диапазона.

При использовании в настоящем тексте "количество" соединения, выраженное в миллиграммах, относится к миллиграммам соединения, присутствующего в препарате, вне зависимости от формы препарата. "Количество соединения, составляющее 40 мг" означает, что количество соединения в препарате составляет 40 мг вне зависимости от формы препарата. Таким образом, в случае формы с носителем масса носителя, необходимого для получения дозировки в 40 мг соединения, будет выше чем 40 мг из-за присутствия носителя.

При использовании в настоящем тексте термин "лечение" охватывает, например, ингибирование, рецессию или остановку развития заболевания, нарушения или патологического состояния либо облегчение или смягчение симптома заболевания, нарушения или патологического состояния. Термин "облегчение" или "смягчение" патологического состояния при использовании в настоящем тексте означает ослабление или уменьшение симптомов этого состояния. Термин "ингибирование" развития заболевания или осложнений заболевания при использовании в настоящем тексте означает предотвращение или уменьшение развития заболевания и/или осложнений заболевания у субъекта.

"Введение субъекту" означает введение субъекту или применение в отношении субъекта лекарственного средства или лечебных мер с целью облегчения, излечения или уменьшения симптомов, связанных с состоянием, например патологическим состоянием.

Лекарственную субстанцию по настоящему изобретению, например деутетрабеназин, можно вводить в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в целом именуются в настоящем тексте "фармацевтически приемлемый носитель"), надлежащим образом выбранными в зависимости от предполагаемой формы введения и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Капсулы или таблетки могут содержать подходящие связующие вещества, лубриканты, разрыхлители, разбавители, красители, агенты для улучшения текучести и агенты для изменения температуры плавления.

Дозированная форма соединений, используемых в способе по настоящему изобретению, может содержать одно соединение или его смесь с дополнительными терапевтическими средствами.

"Доза" или "единичная дозированная форма" деутетрабеназина, выраженная в миллиграммах, означает количество миллиграммов деутетрабеназина, присутствующее в препарате, независимо от формы препарата. Дозированная форма может содержать одно соединение или смесь соединений. Дозированная

форма может быть приготовлена в виде дозированных форм для перорального приема, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, жидкие суспензии и гранулы. Например, "доза" или "единичная дозированная форма" деутетрабеназина может составлять 6, 9, 12, 18 или 24 мг.

При использовании в настоящем тексте "фармацевтически приемлемый" компонент - это компонент, подходящий для применения для людей и/или животных без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение включает также все изотопы атомов, входящих в раскрытые в настоящем изобретении соединения, включая примеси. Изотопы включают атомы, имеющие такое же атомное число, но иное массовое число. В качестве неограничивающих примеров изотопы атома водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-12, C-13 и C-14.

При использовании в настоящем тексте "предел обнаружения" для аналитического метода, используемого в скрининге или тестировании на присутствие соединения в образце, - это граница, ниже которой соединение в образце не может быть детектировано применяемым аналитическим методом. Пределы обнаружения для метода ВЭЖХ при детектировании примеси в образце, содержащем деутетрабеназин, могут варьироваться в зависимости от применяемой методики и природы детектируемой примеси (примесей). Например, предел обнаружения для типичного метода ВЭЖХ при детектировании соединения 2 составляет 0,03% по площади.

При использовании в настоящем тексте "предел количественного обнаружения" для аналитического метода, используемого в скрининге или тестировании на присутствие соединения в образце, - это граница, ниже которой соединение в образце не может быть количественно определено применяемым аналитическим методом. Пределы количественного обнаружения для метода ВЭЖХ при детектировании примеси в образце, содержащем деутетрабеназин, могут варьироваться в зависимости от природы детектируемой примеси (примесей). Например, предел количественного обнаружения для типичного метода ВЭЖХ при детектировании соединения 2 составляет 0,007% по площади.

Характеристикой соединения называют любое качество, которое проявляет соединение, например пика или время удерживания, определяемые методами ИН-ЯМР, масс-спектрометрии, инфракрасной, ультрафиолетовой или флуоресцентной спектроскопии, газовой хроматографии, тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, элементного анализа, тест Эймса, растворение, стабильность и любое другое качество, которое можно оценить аналитическим методом. Когда характеристики соединения известны, эту информацию можно использовать, например, для скрининга или определения присутствия соединения в образце.

Количество примесей определяют методом обращеннофазной ВЭЖХ, если не указано иное.

При использовании в настоящем тексте термин "эффективное количество" означает количество компонента, достаточное для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический ответ без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), в соответствии с разумным соотношением польза/риск, при применении согласно настоящему изобретению, т.е. терапевтически эффективное количество. Конкретное эффективное количество варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное патологическое состояние, подлежащее лечению, физическое состояние пациента, вид вскармливающего, подвергающегося лечению, длительность лечения, вид сопутствующей терапии (где применимо) и конкретный применяемый препарат, а также от структуры соединений или их производных.

При использовании в настоящем тексте "приготовление готовой лекарственной формы для коммерческой продажи" означает активность, которая осуществляется при подготовке для коммерческой продажи. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) окрашивание, кодирование, проштамповку и упаковку готовой лекарственной формы.

При использовании в настоящем тексте "степень обогащения дейтерием" означает процент введения дейтерия вместо водорода в определенное положение в молекуле. Например, степень обогащения дейтерием 1% в определенном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержат дейтерий в указанном положении. Поскольку природная распространенность дейтерия составляет около 0,0156%, степень обогащения дейтерием в любом положении в соединении, синтезированном с применением необогащенных исходных веществ, составляет около 0,0156%. Степень обогащения дейтерием можно определить с использованием общеизвестных аналитических методов, известных специалистам в данной области техники, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

При использовании в настоящем тексте выражение "представляет(ют) собой дейтерий" в случае описания определенного положения в молекуле или символ "D" при использовании в определенном положении в изображении молекулярной структуры означают, что указанное положение обогащено дейтерием выше природного содержания дейтерия. В одном варианте осуществления степень обогащения дейтерием не меньше около 1%, в другом варианте не меньше около 5%, в другом варианте не меньше около 10%, в другом варианте не меньше около 20%, в другом варианте не меньше около 50%, в другом варианте не меньше около 70%, в другом варианте не меньше около 80%, в другом варианте не меньше около 90% или в другом варианте не меньше около 98% дейтерия в указанном положении.

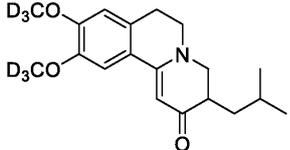
Фармацевтические композиции.

Хотя соединения для применения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме индивидуальных соединений, предпочтительно действующие вещества необязательно в форме их физиологически приемлемых солей вводят в виде фармацевтической композиции вместе с одним или более адъювантами, вспомогательными веществами, носителями, буферными добавками, разбавителями и/или другими общепринятыми фармацевтическими добавками.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие действующие вещества или их фармацевтически приемлемые соли или производные, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и при необходимости с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами, известными и используемыми в данной области техники. Носитель(и) должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не наносящими вреда пациенту.

В табл. 1 показана структура соединения 2.

Таблица 1

| | | |
|--------------|---|--|
| соединение 2 |  | (RS)-3,4,6,7-тетрагидро-9,10-ди(метоксид3)-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[а]хинолизин-2-он |
|--------------|---|--|

Настоящее изобретение будет более понятно в комплексе с приведенной ниже экспериментальной частью, но специалистам в данной области техники будет понятно, что частные варианты экспериментов, подробно описанные ниже, являются только иллюстрацией к настоящему изобретению, которое более полно описано в прилагаемой форме изобретения.

Экспериментальная часть

Пример 1. Получение соединения 2.



К деутетраабеназину (31,7 г, 10,0 ммоль) и хлоранилу (26 г, 10,5 ммоль) добавляли толуол (300 мл) и полученную смесь кипятили 2,5 ч. В полученный темный раствор добавляли толуол (500 мл) и смесь промывали 300 мл 2 н. раствора NaOH и H₂O. Тoluоольный раствор сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из этилацетата, получая 21 г (66%) соединения 2 в виде не совсем белого твердого кристаллического вещества.

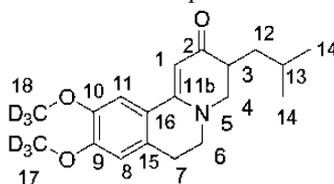
Анализ соединения 2 методом ЯМР.

Соединение 2.

Приведенные ниже в табл. 2 данные определяли с использованием образца соединения 2 в CDCl₃ (99,9 атом% D) на ЯМР-спектрометре с рабочей частотой 300 МГц.

Таблица 2

Отнесение сигналов в спектрах ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР^{a,b}



| Положение | ¹ H химсдвиг (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия) | Положение | ¹³ C химсдвиг (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия) |
|-----------|--|-----------|---|
| 1 | 5,67 (с, 1H) | 11 | 7,17 (с, 1H) |
| 2 | - | 11b | - |
| 3 | 2,47 (м, 1H) | 12 | 1,32 (м, 1H) 1,73 (м, 1H) |

| | | | |
|-----------|--|-----------|--------------------------------|
| 4 | 3,66 (дд, J = 5,4 Гц, J = 12,6 Гц, 1H) 3,32 (дд, J = 8,7 Гц, J = 12,3 Гц, 1H) | 13 | 1,72 (м, 1H) |
| 5 | - | 14 | 0,92 (м, 6H) |
| 6 | 3,40 (м, 2H) | 15 | - |
| 7 | 2,96 (м, 2H) | 16 | - |
| 8 | 6,67 (с, 1H) | 17 | - |
| 9 | - | 18 | - |
| 10 | - | - | - |
| Положение | 13С химсдвиг (мультиплетность) | Положение | 13С химсдвиг (мультиплетность) |
| 1 | 94,09 (с) | 11 | 108,16 (с) |
| 2 | 195,29 (с) | 11b | 120,68 (с) |
| 3 | 41,95 (с) | 12 | 37,42 (с) |
| 4 | 55,71 (д) | 13 | 25,43 (с) |
| 5 | - | 14 | 23,45 (д) |
| 6 | 48,97 (с) | 15 | 147,92 (с) |
| 7 | 28,37 (с) | 16 | 128,91 (с) |
| 8 | 110,35 (с) | 17 | - |
| 9 | 156,46 (с) | 18 | - |
| 10 | 151,40 (с) | - | - |

^a Отнесение сигналов сделано на основе мультиплетности сигналов, значений констант спин-спинового взаимодействия и химических сдвигов.

^b Спектры откалиброваны по референсному пику растворителя в спектре ЯМР.

См. фиг. 2 и 3.

Пример 2. Получение сырого деутетрабеназина.

Стадия 1. 2-Ацетил-N,N,N,4-тетраметил-1-пентанаминия иодид.

3-[(Диметиламино)метил]-5-метил-гексан-2-он (90 г, 0,526 моль, 1,00 экв.) смешивали с метил-трет-бутиловым эфиром (1,35 л, 15,0 об.) и охлаждали до 0-10°C. Медленно добавляли метилиодид (171 г, 1,209 моль, 2,3 экв.) в реакционную смесь и перемешивали 15 ч при 25-35°C. Реакционную смесь нагревали до 35-40°C на 2 ч. Выпавший твердый осадок отфильтровывали в атмосфере азота и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (900 мл, 10,0 об.). Полученный сырой продукт далее очищали посредством суспендирования в этилацетате (1,46 л, 10 об.) и фильтрования с получением 2-ацетил-N,N,N,4-тетраметил-1-пентанаминия иодида (146 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

2-ацетил-N,N,4-тетраметил-1-пентанаминия иодид добавляли в суспензию, содержащую d₆-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (гидрохлорид или свободное основание, 1,00 экв.) и растворитель. (Если применяется d₆-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин гидрохлорид, в реакционную смесь добавляют основание при комнатной температуре.) Реакционную смесь перемешивают при подходящей температуре, охлаждают и добавляют воду. Реакционную массу фильтруют и отфильтрованный осадок промывают водой и сушат, получая продукт.

Пример 3. Анализ количества соединения 2 в образце лекарственной субстанции деутетрабеназина.

Соединение 2 можно использовать для определения чистоты композиции, содержащей деутетрабеназин (см. фиг. 4).

Таблица 3

Оборудование

| | |
|---------------------|---|
| Прибор | Высокоэффективный жидкостной хроматограф |
| Детектор | PDA / УФ детектор |
| Колонка | X-Bridge, C18, 150 x 4,6 мм, 3,5мкм или эквивалентная |
| Длина волны | 220нм |
| Вводимый объем | 10,0 мкл |
| Температура колонки | 30°C |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Время анализа | 25 мин |

Подвижная фаза А: 10 мМ водный раствор ацетата аммония.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Разбавитель: ацетонитрил.

Таблица 4

Запрограммированный градиент

| Время (мин) | Поток (мг/мл) | Подвижная фаза А, % | Подвижная фаза В, % |
|-------------|---------------|---------------------|---------------------|
| 0,01 | 1,0 | 80 | 20 |
| 8,0 | 1,0 | 50 | 50 |
| 18,0 | 1,0 | 0 | 100 |
| 20,0 | 1,0 | 0 | 100 |
| 20,1 | 1,0 | 80 | 20 |
| 25,0 | 1,0 | 80 | 20 |

Таблица 5

Время удерживания (RT) и относительное время удерживания (RRT) для определения соответствующих соединений

| Название | RT (мин) | RRT |
|-----------------|----------|------|
| Деутетрабеназин | 13,16 | 1,00 |
| Соединение 1 | 14,25 | 1,08 |
| Соединение 2 | 9,94 | 0,76 |

Пример 4. Анализ методом ИК-Фурье (FTIR) спектроскопии.

ИК-Фурье спектры соединения 2 изображены на фиг. 1.

Пример 5. Стабильность при длительном хранении готовой лекарственной формы деутетрабеназина.

Таблица 6

Таблетки 7,5 мг, хранение при комнатной температуре

| Показатель | T=0 | 1 мес. | 3 мес. | 6 мес. | 9 мес. | 12 мес. | 18 мес. | 24 мес. |
|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Основное вещество | 101,1 | 99,6 | 100,3 | 95,6 | 102,3 | 102,9 | 104,0 | 99,7 |
| Соединение 2 | 0,17 | 0,19 | 0,18 | 0,20 | 0,22 | 0,28 | 0,25 | 0,24 |

Таблица 7

Таблетки 15 мг, хранение при комнатной температуре

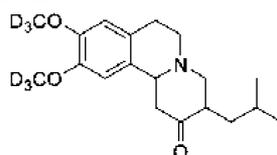
| Показатель | T=0 | 1 мес. | 3 мес. | 6 мес. | 9 мес. | 12 мес. | 18 мес. | 24 мес. |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Основное вещество | 94,8 | 101,3 | 97,1 | 99,3 | 101,0 | 99,6 | 99,8 | 105,3 |
| Соединение 2 | 0,22 | 0,19 | 0,34 | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,20 | 0,19 |

Аспекты

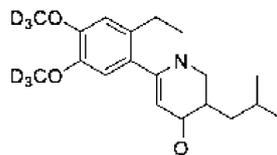
Аспект 1. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь лекарственной субстанции деутетрабеназина и фармацевтически приемлемого носителя, где лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит

5-30 мг деутетрабеназина; и

0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм:



деутетрабеназин



соединение 2.

Аспект 2. Фармацевтическая композиция по аспекту 1, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 24 месяцев.

Аспект 3. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,3% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая 0,25% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 5. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,2% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, содержащая 6-24 мг деутетрабеназина.

Аспект 7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, содержащая 6 мг деутетрабеназина.

Аспект 8. Фармацевтическая композиция по любому из аспектов 1-6, содержащая 9 мг деутетрабеназина.

Аспект 9. Фармацевтическая композиция по любому из аспектов 1-6, содержащая 12 мг деутетрабеназина.

Аспект 10. Фармацевтическая композиция по любому из аспектов 1-6, содержащая 18 мг деутетрабеназина.

Аспект 11. Фармацевтическая композиция по любому из аспектов 1-6, содержащая 24 мг деутетрабеназина.

Аспект 12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 2 месяцев.

Аспект 13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 3 месяцев.

Аспект 14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 6 месяцев.

Аспект 15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих аспектов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,4% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 16. Способ лечения субъекта, страдающего гиперкинетическим двигательным расстройством, включающий введение этому субъекту фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

Аспект 17. Способ по аспекту 16, в котором фармацевтическая композиция выполнена таким образом, что она предназначена для приема один раз в сутки.

Аспект 18. Способ по аспекту 16, в котором фармацевтическая композиция выполнена таким образом, что она предназначена для приема более чем один раз в сутки.

Аспект 19. Способ по любому из аспектов 16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является болезнь Хантингтона.

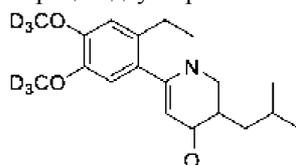
Аспект 20. Способ по любому из аспектов 16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является хорей, связанная с болезнью Хантингтона.

Аспект 21. Способ по любому из аспектам 16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является поздняя дискинезия.

Аспект 22. Способ по любому из аспектов 16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является тик, связанный с синдромом Туретта.

Аспект 23. Способ получения готовой лекарственной формы деутетрабеназина, содержащей не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца, включающий

получение лекарственной субстанции деутетрабеназина, содержащей не более 0,15% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина,



соединение 2,

где количество соединения 2 определено по результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм; и

смешивание лекарственной субстанции деутетрабеназина с вспомогательным веществом с получением готовой лекарственной формы деутетрабеназина,

где готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца. 24.

Аспект 24. Способ по аспекту 23, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина имеет форму капсулы или таблетки.

Аспект 25. Способ по аспекту 23 или 24, в котором количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина составляет от 0,05% по площади до 0,15% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной субстанции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Аспект 26. Способ по любому из аспектов 23-25, в котором количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина составляет от 0,05% по площади до 0,1% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной субстанции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

Аспект 27. Способ по любому из аспектов 23-26, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,007% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 28. Способ по любому из аспектов 23-27, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,03% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 29. Способ по любому из аспектов 23-28, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,1% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Аспект 30. Готовая лекарственная форма деутетрабеназина, полученная способом по любому из аспектов 23-29.

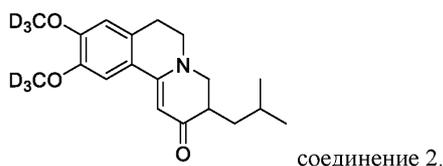
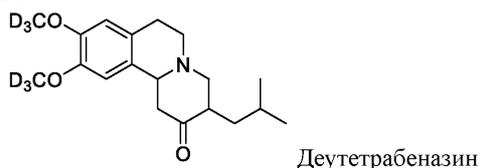
Аспект 31. Готовая лекарственная форма деутетрабеназина по аспекту 30, имеющая форму капсулы или таблетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь лекарственной субстанции деутетрабеназина и фармацевтически приемлемого носителя, где лекарственная субстанция деутетрабеназина содержит

5-30 мг деутетрабеназина; и

0,15% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм:



2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 24 месяцев.

3. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,3% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая 0,25% по площади или меньше соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,2% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина в

композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 1 месяца.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая 6-24 мг деутетрабеназина.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая 6 мг деутетрабеназина.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая 9 мг деутетрабеназина.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая 12 мг деутетрабеназина.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая 18 мг деутетрабеназина.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая 24 мг деутетрабеназина.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в композиции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания композиции при комнатной температуре в течение 2 месяцев.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 3 месяцев.

14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 не увеличивается выше 0,4% по площади относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 6 месяцев.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой концентрация соединения 2 составляет 0,4% по площади или меньше относительно концентрации деутетрабеназина согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

16. Способ лечения субъекта, страдающего гиперкинетическим двигательным расстройством, включающий введение этому субъекту фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

17. Способ по п.16, в котором фармацевтическая композиция выполнена таким образом, что она предназначена для приема один раз в сутки.

18. Способ по п.16, в котором фармацевтическая композиция выполнена таким образом, что она предназначена для приема более чем один раз в сутки.

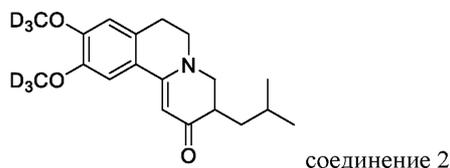
19. Способ по любому из пп.16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является болезнь Хантингтона.

20. Способ по любому из пп.16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является хоря, связанная с болезнью Хантингтона.

21. Способ по любому из пп.16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является поздняя дискинезия.

22. Способ по любому из пп.16-18, где гиперкинетическим двигательным расстройством является тик, связанный с синдромом Туретта.

23. Способ получения готовой лекарственной формы деутетрабеназина, содержащей не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца, включающий получение лекарственной субстанции деутетрабеназина, содержащей не более 0,15% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина



где количество соединения 2 определено по результатам анализа методом ВЭЖХ с использованием колонки C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм и фотодиодной матрицы/УФ-детектора на 220 нм; и

смешивание лекарственной субстанции деутетрабеназина с вспомогательным веществом с получением готовой лекарственной формы деутетрабеназина,

где готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит не более 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

24. Способ по п.23, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина имеет форму капсулы или таблетки.

25. Способ по п.23 или 24, в котором количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутет-

рабеназина составляет от 0,05% по площади до 0,15% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной субстанции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

26. Способ по любому из пп.23-25, в котором количество соединения 2 в лекарственной субстанции деутетрабеназина составляет от 0,05% по площади до 0,1% по площади относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной субстанции согласно результатам анализа методом ВЭЖХ.

27. Способ по любому из пп.23-26, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,007% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

28. Способ по любому из пп.23-27, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,03% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

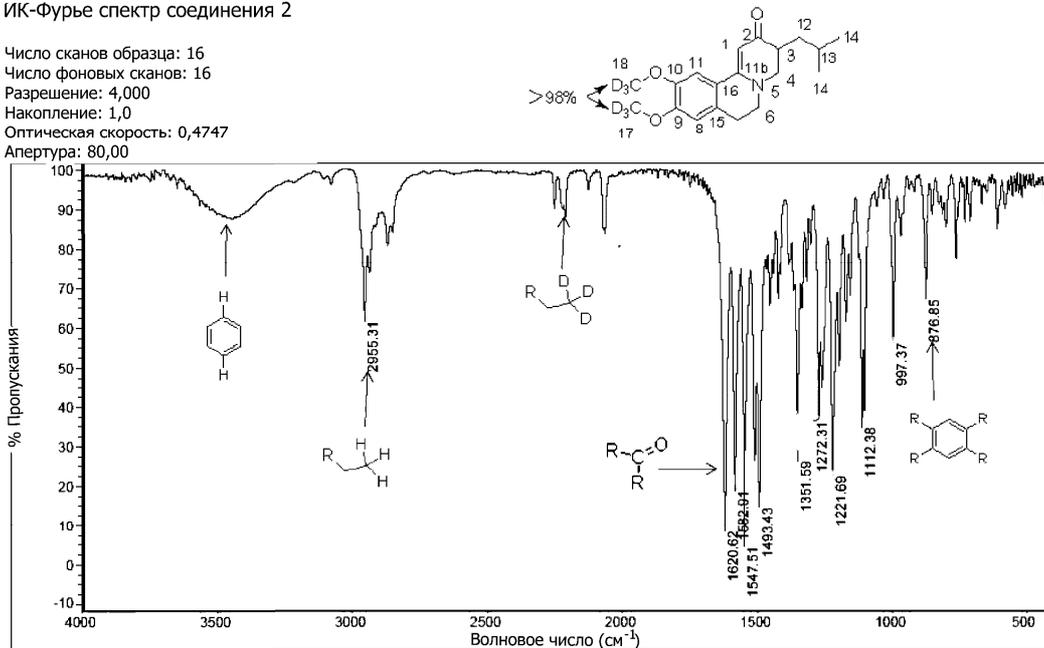
29. Способ по любому из пп.23-28, в котором готовая лекарственная форма деутетрабеназина содержит от 0,1% по площади до 0,4% по площади соединения 2 относительно концентрации деутетрабеназина в лекарственной форме согласно результатам анализа методом ВЭЖХ после выдерживания при комнатной температуре в течение 1 месяца.

30. Готовая лекарственная форма деутетрабеназина, полученная способом по любому из пп.23-29.

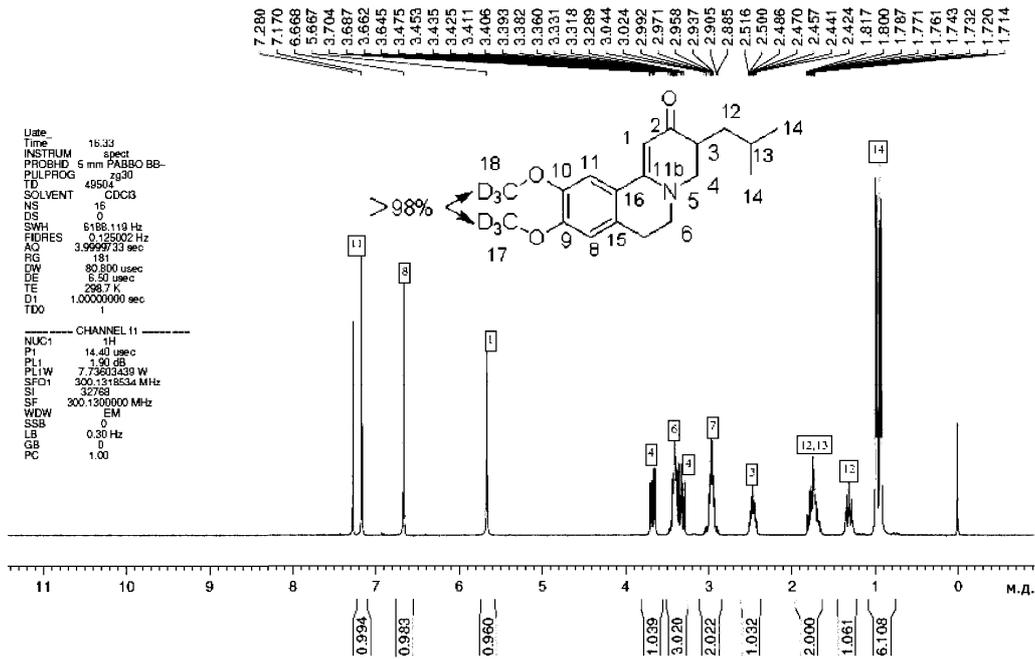
31. Готовая лекарственная форма деутетрабеназина по п.30, имеющая форму капсулы или таблетки.

ИК-Фурье спектр соединения 2

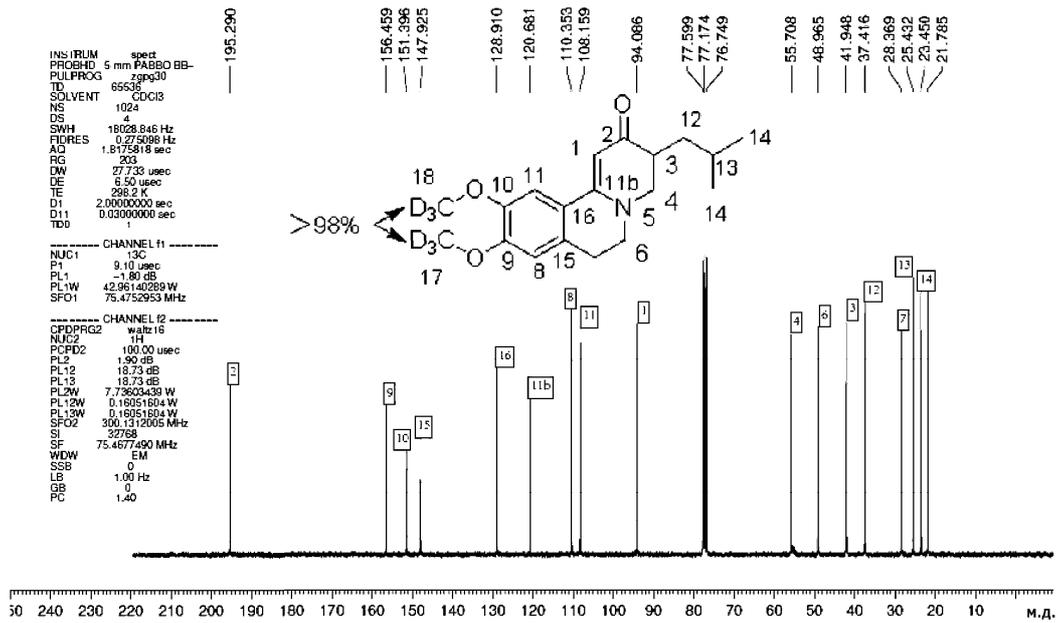
Число сканов образца: 16
 Число фоновых сканов: 16
 Разрешение: 4,000
 Накопление: 1,0
 Оптическая скорость: 0,4747
 Апертура: 80,00



Фиг. 1

¹H-ЯМР спектр соединения 2

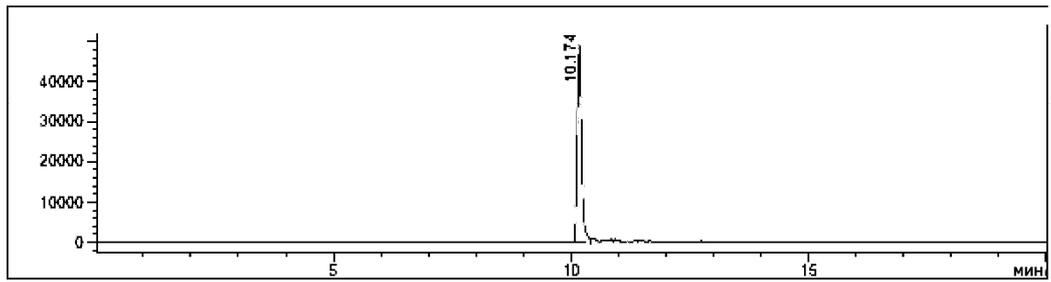
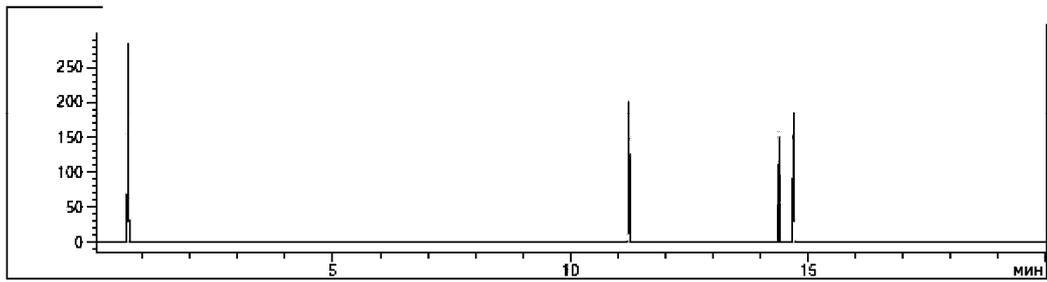
Фиг. 2

¹³C-ЯМР спектр соединения 2

Фиг. 3

044519

Репрезентативная хроматограмма соединения 2



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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