

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

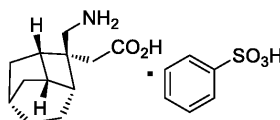
(11) **045716**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07C 229/28</i> (2006.01) |
| 2023.12.20 | | <i>A61K 31/195</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61P 25/04</i> (2006.01) |
| 202190126 | | <i>A61P 25/06</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| 2019.07.12 | | |

(54) КОМПОЗИЦИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОКИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ЕЁ ПРИГОТОВЛЕНИЕ

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 201810756863.X | (56) WO-A1-2018050046 |
| (32) 2018.07.12 | WO-A1-2017114225 |
| (33) CN | WO-A1-2009041453 |
| (43) 2021.06.30 | WO-A1-2010079668 |
| (86) PCT/CN2019/095856 | WO-A1-2004031124 |
| (87) WO 2020/011257 2020.01.16 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЫЧУАНЬ ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN) | |
| (72) Изобретатель:
Чжан Сюаньмяо, Пэн Фэн, Мао Хуа,
Дэн Цюаньцзюань, Янь Панкэ (CN) | |
| (74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU) | |

- (57) Согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция конденсированных трициклических производных гамма-аминокислоты и ее применение. Фармацевтическая композиция содержит: (1) соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного вещества в количестве от 1 до 45 мас.%; (2) возможно один или более чем один наполнитель в количестве от 50 до 95 мас.%; (3) возможно одно или более чем одно смазывающее вещество в количестве от 0,1 до 5,5 мас.%; и сумма массовых процентов всех компонентов составляет 100%, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру. Указанную фармацевтическую композицию применяют для лечения и/или предупреждения механической боли.



045716
B1

045716
B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к фармацевтической композиции конденсированных трициклических производных гамма-аминокислоты и ее применению.

Предшествующий уровень техники

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПНП) является частым хроническим осложнением сахарного диабета. По меньшей мере 25% больных диабетом страдали болезненной диабетической периферической нейропатией, а у 50% больных диабетом с более чем 25-летней историей болезни развивается невралгия. В настоящее время в Китае более 10 миллионов пациентов с ДПНП.

Постгерпетическая невралгия (ПГН) является наиболее частым осложнением опоясывающего герпеса. Ежегодная заболеваемость опоясывающим герпесом составляет около 3-5%, и у около 9-34% пациентов с опоясывающим герпесом развивается ПГН. Заболеваемость опоясывающим герпесом имеет тенденцию увеличиваться с возрастом. У около 65% пациентов с опоясывающим герпесом в возрасте 60 лет и старше развивается ПГН, а число пациентов в возрасте 70 лет и старше достигает 75%. В Китае данные соответствующих исследований отсутствуют. Однако, согласно приведенным выше данным, подсчитано, что в Китае около 4 млн пациентов с ПГН.

Синдром фибромиалгии (СФ) представляет собой группу клинических синдромов неизвестной этиологии и характеризуется системной болью и значительным физическим дискомфортом. Общая распространенность СФ составляет 2,7% в мире, 2% в США и 0,8% в Китае.

В настоящее время лекарственные средства для симптоматического лечения периферической невралгии в основном включают противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты, опиоидные анальгетики, анальгетики местного действия и тому подобное.

Терапевтические агенты, одобренные FDA, включают антагонисты потенциал-зависимых кальциевых каналов, такие как прегабалин, габапентин, ингибиторы обратного захвата 5-HT/NE (5-гидрокситриптамина/норэпинефрина), такие как дулоксетин, милнаципран, агонист μ -опиоидных рецепторов/ингибитор обратного захвата NE, такой как тапентадол, и лекарственные средства для местного наружного применения, такие как пластырь с лидокаином, пластырь с капсаицином. В настоящее время CFDA (главное государственное управление Китая по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств) одобряет применение только прегабалина и габапентина для лечения ПГН, в то время как ни одно лекарственное средство не было одобрено для лечения ДПНП и СФ.

Потенциал-управляемые натриевые каналы состоят из субъединицы $\alpha 1$ и вспомогательных $\alpha 2\delta$ -, β -, γ -субъединиц белка. Белок $\alpha 2\delta$ может регулировать плотность кальциевых каналов и потенциал-зависимую динамику кальциевых каналов (Felix et al. (1997) J. Neuroscience 17: 6884-6891; Klugbauer et al. (1999) J. Neuroscience 19: 684-691; Hobom et al. (2000) Eur. J. Neuroscience 12: 1217-1226; and Qin et al. (2002) Mol. Pharmacol. 62: 485-496). Было продемонстрировано, что соединения, которые проявляют высокое сродство к связыванию с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимого кальциевого канала, такие как прегабалин и габапентин, являются эффективными при лечении боли. У млекопитающих белок $\alpha 2\delta$ имеет 4 подтипа, каждый из которых кодируется отдельным геном. Подтип 1 и подтип 2 $\alpha 2\delta$ демонстрируют высокое сродство с прегабалином, тогда как подтип 3 и подтип 4 $\alpha 2\delta$ не обладают значительной способностью к связыванию лекарственного препарата.

Клинически прегабалин назначают три раза в сутки или дважды в сутки при низкой клинической комплаентности пациентов. Прегабалин лишь обладает облегчающим боль эффектом примерно у 30-50% пациентов и слабо влияет на рефрактерные формы ДПНП и тому подобное. Побочные эффекты, такие как головокружение, сонливость, увеличение веса, отек и тому подобное, часто возникают при клиническом применении, что может повлиять на качество жизни пациентов.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция конденсированного трициклического производного гамма-аминокислоты, обладающего новой структурой и хорошей эффективностью, или его фармацевтически приемлемой соли и ее применение в области анальгезии.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения и/или предупреждения боли, включающий введение эффективного количества конденсированного трициклического производного гамма-аминокислоты или его фармацевтически приемлемой соли.

Новое соединение, конденсированное трициклическое производное гамма-аминокислоты (структурной формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, предложенное в настоящем изобретении, представляет собой антагонист $\alpha 2\delta$ -субъединиц кальциевых каналов, который может конкурентно связываться с $\alpha 2\delta$ -субъединицей кальциевых каналов. Соединение, которое соответствует эндогенному тормозному нейромедиатору, GABA (гамма-аминомасляная кислота), связанному с регуляцией активности нейронов головного мозга, оказывает терапевтическое действие на периферическую нейропатию, вызванную сахарным диабетом, постгерпетическую невралгию и фибромиалгию, и, таким образом, как ожидается, преодолет недостаток прегабалина.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

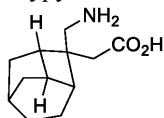
(1) активное вещество, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 1 до 45% по массе;

(2) наполнитель в количестве от 50 до 95% по массе, содержащий маннит в количестве от 9 до 35% по массе, микрокристаллическую целлюлозу А в количестве от 3 до 60% по массе и микрокристаллическую целлюлозу В в количестве от 17 до 72% по массе, где микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы РН14, микрокристаллической целлюлозы РН12, микрокристаллической целлюлозы 12 и микрокристаллической целлюлозы 14; микрокристаллическая целлюлоза В выбрана из группы, состоящей из микрокристаллических целлюлоз РН102, РН105, РН103, РН301, РН101, РН112, РН302 и микрокристаллических целлюлоз 102, 105, 103, 301, 101, 112, 302;

(3) одно или более чем одно смазывающее вещество в количестве от 0,1 до 5,5% по массе;

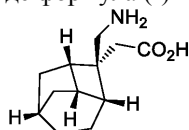
где сумма массовых процентов всех компонентов составляет 100%;

где формула (I) имеет следующую структуру



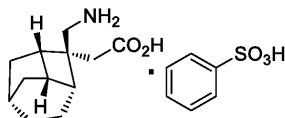
(I).

Согласно настоящему изобретению, где формула (I) имеет следующую структуру



(II).

В одном воплощении фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру



В одном воплощении, возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 1-100 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 2-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 2-60 мг.

Возможно, соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 2-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5-40 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5-30 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5-20 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5-10 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 10-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 10-60 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 10-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 20-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 20-60 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 20-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 30-50 мг.

В конкретном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль включены в количестве 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг.

В любом из вышеупомянутых воплощений фармацевтически приемлемая соль выбрана из бензолсульфоната.

Также предложен способ лечения и/или предупреждения боли, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество возможно находится в пределах от 1 до 100 мг, или от 2 до 80 мг, или от 2 до 60 мг, или от 2 до 50 мг, или от 5 до 50 мг, или от 5 до 40 мг, или от 5 до 30 мг, или от 5 до 20 мг, или от 10 до 80 мг, или от 10 до 70 мг, или от 10 до 60 мг, или от 10 до 50 мг, или от 10 до 45 мг, или от 15 до 70 мг, или от 15 до 60 мг, или от 15 до 50 мг, или от 15 до 45 мг, или от 20 до 70 мг, или от 20 до 60 мг, или от 20 до 50 мг, или от 20 до 45 мг.

Предпочтительно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой его бензолсульфонат.

Когда фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве активного ингредиента, эффективная доза представляет собой величину в пересчете на свободное основание.

В одном варианте введение осуществляют перорально.

В одном варианте боль включает: постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, мигрень, боль при остеоартрите или суставной форме ревматизма, боль в пояснице, невралгию седалищного нерва, зубную боль, боль, вызванную ожогами, боль при диабетической нейропатии, боль при нейропатии, вызванной химиотерапией, ВИЧ-ассоциированную невралгию, СПИД-ассоциированную невралгию, невралгию при раке или не нейропатическую боль, острую или хроническую головную боль напряжения, послеоперационную боль или фибромиалгию. В конкретном варианте боль включает: постгерпетическую невралгию, боль при диабетической нейропатии или фибромиалгию.

Также предложено применение вышеуказанной фармацевтической композиции при получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли. Предпочтительно боль включает: постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, мигрень, боль при остеоартрите или суставной форме ревматизма, боль в пояснице, невралгию седалищного нерва, зубную боль, боль, вызванную ожогами, боль при диабетической нейропатии, боль при нейропатии, вызванной химиотерапией, ВИЧ-ассоциированную невралгию, СПИД-ассоциированную невралгию, невралгию при раке или не нейропатическую боль, острую или хроническую головную боль напряжения, послеоперационную боль или фибромиалгию.

Также предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли.

В одном воплощении, возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 1-100 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 2-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 2-60 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 2-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 5-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 5-40 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 5-30 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 5-20 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 5-10 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 10-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 10-60 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 10-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 20-80 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 20-60 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 20-50 мг.

Возможно, соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе 30-50 мг.

В конкретном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая

соль включены в количестве 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг.

В каждом из вышеуказанных воплощений или вариантов применения фармацевтически приемлемая соль выбрана из бензолсульфонатов.

В каждом из вышеуказанных воплощений или вариантов применения, когда фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или (II) применяют при получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли, разовая доза представляет собой величину в пересчете на свободное основание.

Другая задача настоящего изобретения состоит в повышении стабильности препарата и решении проблемы однородности состава при производстве препарата, и тем самым в получении препарата, имеющего соответствующую требованиям однородность состава и хорошую химическую стабильность. Согласно настоящему изобретению предложен препарат, содержащий соединение формулы (I) или формулы (II) в качестве активного ингредиента, который может находиться в форме таблеток, капсул, гранул и тому подобного.

Препарат, предложенный в настоящем изобретении, быстро растворяется, обладает хорошей химической стабильностью, безопасен, эффективен и имеет мало побочных эффектов.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, которая, исходя из общей массы фармацевтической композиции (100%), содержит:

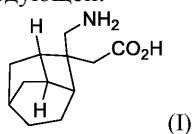
1) активное вещество, имеющее структуру, представленную формулой (I) или формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 1 до 45% по массе, или в количестве от 1 до 40% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 1 до 35% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 1 до 30% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 1 до 25% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5 до 45% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5 до 40% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5 до 35% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5% до 30% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5 до 25% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 5 до 21% по массе в некоторых воплощениях;

2) возможно один или более чем один наполнитель в количестве от 50 до 95% по массе, или в количестве от 55 до 94% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 79 до 94% по массе в некоторых воплощениях;

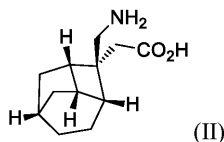
3) возможно одно или более чем одно смазывающее вещество в количестве от 0,1 до 6% по массе, или в количестве от 0,1 до 5,5% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,1 до 2% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,1 до 1,5% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 1,5% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 1% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 0,9% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 0,8% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 0,7% по массе в некоторых воплощениях, или в количестве от 0,5 до 0,6% по массе в некоторых воплощениях;

где вышеуказанные диапазоны могут быть произвольно объединены, при условии, что сумма массовых процентов всех компонентов будет составлять 100%; и

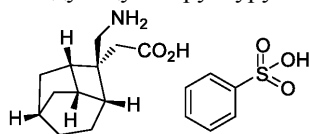
где структура формулы (I) является следующей:



Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, где структура формулы (I) является следующей:

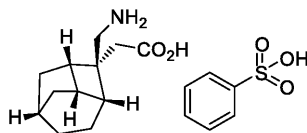


Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет кристаллическую структуру и характерные дифракционные пики при углах 2θ $9,72^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,00^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,33^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,32^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,46^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,69^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,33^\circ \pm 0,2^\circ$ в спектре дифракции рентгеновских лучей на порошке при использовании $\text{Cu-K}\alpha$ излучения. Также имеет характерные дифракционные пики при углах 2θ $11,21^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,16^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,87^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,88^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,47^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,96^\circ \pm 0,2^\circ$ в спектре дифракции рентгеновских лучей

на порошке при использовании Cu-K α излучения. Также имеет характерные дифракционные пики при углах 2θ $21,30^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $25,40^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $29,82^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ в спектре дифракции рентгеновских лучей на порошке. Кроме того, кристалл фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) имеет спектр дифракции рентгеновских лучей на порошке, при использовании Cu-K α излучения, как показано на фиг. 4. Кроме того, на фиг. 5 показан спектр ТГА/ДСК (термогравиметрический анализ/дифференциальная сканирующая калориметрия) кристалла фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I). Более того, фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет дифракционный спектр монокристалла, как показано на фиг. 6, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



Композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой фармацевтический препарат в форме таблеток, гранул, микрокапсул, пилюль или капсул. В некоторых воплощениях он находится в форме таблеток или капсул. Кроме того, в некоторых воплощениях он находится в форме капсул.

Композиция согласно настоящему изобретению содержит активное вещество в количестве от 1 до 45% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 30% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 45% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 30% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 21% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 21% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 20,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 20% по массе.

Наполнитель в композиции по настоящему изобретению представляет собой одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и микрокристаллической целлюлозы. В некоторых воплощениях наполнитель выбран из одного или более чем одного из маннита и микрокристаллической целлюлозы. В некоторых воплощениях он представляет собой комбинацию маннита и микрокристаллической целлюлозы.

Наполнитель в композиции по настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы с содержанием маннита от 9 до 40% по массе. В некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 9 до 35% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 10 до 28% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 9 до 25% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 9 до 20% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 15 до 35% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 15 до 30% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 15 до 28% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 15 до 25% по массе; в некоторых воплощениях содержание маннита составляет от 15 до 20% по массе.

Наполнитель в композиции согласно настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы, где указанная микрокристаллическая целлюлоза содержит микрокристаллическую целлюлозу А и микрокристаллическую целлюлозу В. Микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из микрокристаллической целлюлозы РН14, микрокристаллической целлюлозы РН12, микрокристаллической целлюлозы 12 или микрокристаллической целлюлозы 14. В некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из микрокристаллической целлюлозы 12; в некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из микрокристаллической целлюлозы РН12; в некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из микрокристаллической целлюлозы РН14; в некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из микрокристаллической целлюлозы 14. Микрокристаллическая целлюлоза В выбрана из микрокристаллической целлюлозы РН102, РН105, РН103, РН301, РН101, РН112, РН302 и микрокристаллической целлюлозы 102, 105, 103, 301, 101, 112, 302. В некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза В выбрана из микрокристаллической целлюлозы 102; в некоторых воплощениях микрокристаллическая целлюлоза В выбрана из микрокристаллической целлюлозы РН102.

Наполнитель в композиции согласно настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы, где указанная микрокристаллическая целлюлоза содержит микрокристаллическую целлюлозу А и В, которые соответственно выбраны из микрокристаллической целлюлозы 102 и микрокристаллической целлюлозы 12.

Наполнитель в композиции согласно настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы, где микрокристаллическая целлюлоза содержит микрокристаллическую целлюлозу А и В с содержанием микрокристаллической целлюлозы А от 3 до 60% по массе. В не-

Наполнитель в композиции согласно настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы, где массовый процент наполнителя в композиции представляет собой сумму содержания микрокристаллической целлюлозы, содержащей микрокристаллическую целлюлозу А, В, и содержания маннита, сумма которых и сумма других ингредиентов вместе составляет 100%.

Наполнитель в композиции согласно настоящему изобретению выбран из комбинации маннита и микрокристаллической целлюлозы, где микрокристаллическая целлюлоза имеет размер частиц D50 в пределах от 90 мкм до 230 мкм. Когда микрокристаллическая целлюлоза имеет размер частиц D50 менее 90 мкм, в композицию следует добавлять связующее вещество.

Смазывающее вещество в композиции согласно настоящему изобретению представляет собой одно или более чем одно вещество, выбранное из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и бегената глицерина. В некоторых воплощениях оно выбрано из стеарата магния или стеариновой кислоты; в некоторых воплощениях оно представляет собой стеарата магния.

Смазывающее вещество включают в композицию по настоящему изобретению в количестве от 0,5 до 6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 5,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 5,3% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 2% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 1,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 1% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,7% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,55 до 0,6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,51 до 0,55% по массе.

Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно возможно содержать одно или более чем одно связующее вещество, если необходимо.

Связующее вещество может быть выбрано из гидроксипропилцеллюлозы или повидона.

Связующее вещество включают в количестве от 1 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 6%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 5%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 4%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 3%, или в некоторых воплощениях в количестве 4%, или в некоторых воплощениях в количестве 3%.

Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно возможно содержать один или более чем один разрыхлитель, если необходимо.

Разрыхлитель может быть выбран из кроскармеллозы натрия и карбоксиметилкрахмала натрия.

Разрыхлитель включают в количестве от 1 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 5%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 4%, или в некоторых воплощениях в количестве от 3 до 4%, или в некоторых воплощениях в количестве 4%.

Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно возможно содержать один или более чем один скользящий агент, если необходимо.

Скользящий агент выбран из диоксида кремния или талька.

Скользящий агент включают в количестве от 1 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 6%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 5%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 4%, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 3%, или в некоторых воплощениях в количестве 4%, или в некоторых воплощениях в количестве 3%.

Вышеуказанные процентные содержания находят исходя из общей массы композиции (100%), вместе с тем определенные диапазоны процентных содержаний любого отдельного компонента могут быть произвольно объединены с процентными содержаниями другого компонента (компонентов) при условии, что общее процентное содержание будет составлять 100%.

Композиция согласно настоящему изобретению представляет собой препарат в виде капсул, содержащий:

1) фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) в качестве активного вещества, которое включено в количестве от 1 до 45% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 30% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 1 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 45% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 30% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 21% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 21% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 20,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 20% по массе;

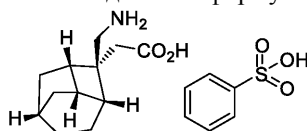
2) наполнитель, содержащий маннит, микрокристаллическую целлюлозу А и микрокристаллическую целлюлозу В, где маннит включен в количестве от 9 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 9 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 10 до 28% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 9 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 9 до 20% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 15 до 35% по массе, или в

некоторых воплощениях в количестве от 15 до 30% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 15 до 28% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 15 до 25% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 15 до 20% по массе; микрокристаллическую целлюлозу А включают в количестве от 3 до 60% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 3 до 59% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 3 до 58% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 3 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 3 до 8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 15% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 12% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 7,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 5,5 до 7,5% по массе; и микрокристаллическую целлюлозу В включают в количестве от 17 до 80% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 40 до 80% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 40 до 70% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 40 до 75% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 41 до 72% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 42 до 72% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 50 до 80% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 50 до 75% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 50 до 70% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 55 до 80% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 55 до 75% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 56 до 72% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 56 до 61% по массе;

3) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, которое включено в количестве от 0,5 до 6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 5,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 5,3% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 2% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 1,5% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 1% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,7% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,5 до 0,6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,55 до 0,6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,51 до 0,55% по массе;

где определенные диапазоны процентных содержаний любого отдельного компонента могут быть произвольно объединены с процентными содержаниями другого компонента (компонентов) при условии, что общее процентное содержание всех компонентов будет составлять 100%; и

где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать скользящий агент, который выбран из диоксида кремния и талька. В некоторых воплощениях скользящий агент представляет собой диоксид кремния.

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать связующее вещество, выбранное из гидроксипропилцеллюлозы или повидона. В некоторых воплощениях связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу В частности, когда композиция содержит только одно вспомогательное вещество в качестве наполнителя, композиция дополнительно содержит связующее вещество.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции в виде таблеток, содержащей:

1) фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) в качестве активного вещества, которое включено в количестве от 4 до 35% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 4% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 11% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 20% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 34% по массе;

2) наполнитель, содержащий маннит и микрокристаллическую целлюлозу В, где маннит включен в количестве от 13 до 60% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 13 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 13 до 20% по массе; а микрокристаллическая целлюлоза В включена в количестве от 10 до 60% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 19 до 60% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 19 до 50% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 19 до 40% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 40 до 60% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 40 до 50% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 50 до 60% по массе;

3) связующее вещество, выбранное из гидроксипропилметилцеллюлозы, повидона или гидроксипропилцеллюлозы, в количестве от 4 до 10% по массе; в некоторых воплощениях выбранное из гидро-

ксиипропилметилцеллюлозы, в некоторых воплощениях в количестве от 4 до 7%, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 7%, или в некоторых воплощениях в количестве 5%, или в некоторых воплощениях в количестве 6%, или в некоторых воплощениях в количестве 7%;

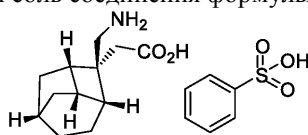
4) разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы кальция, кросповидона или карбоксиметилкрахмала натрия, в количестве от 2 до 10% по массе; в некоторых воплощениях выбранный из кроскармеллозы натрия, в некоторых воплощениях в количестве от 6 до 10% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве от 6 до 9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 7% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 10% по массе;

5) смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, в количестве от 0,5 до 1% по массе; в некоторых воплощениях выбранное из стеарата магния, или в некоторых воплощениях в количестве от 0,6 до 1% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 0,6% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 0,7% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 0,8% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 0,9% по массе, или в некоторых воплощениях в количестве 1% по массе;

где определенные диапазоны процентных содержаний любого отдельного компонента могут быть произвольно объединены с процентными содержаниями другого компонента (компонентов) при условии, что общее процентное содержание

композиции будет составлять 100%; и

где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



В композиции согласно настоящему изобретению, которая представляет собой препарат в виде таблеток или капсул, активное вещество присутствует, в пересчете на свободное основание, в количестве от 1 до 100 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 2 до 80 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 2 до 60 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 2 до 50 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 50 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 40 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 30 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 20 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 5 до 10 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 10 до 80 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 10 до 60 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 10 до 50 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 20 до 80 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 20 до 60 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 20 до 50 мг, или в некоторых воплощениях в количестве от 30 до 50 мг.

В композиции согласно настоящему изобретению, которая представляет собой препарат в виде таблеток или капсул, активное вещество присутствует, в пересчете на свободное основание, в количестве 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг, или в некоторых воплощениях в количестве 5 мг, 10 мг или 20 мг, или в некоторых воплощениях в количестве 5 мг или 20 мг.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ изготовления фармацевтической композиции, включающий:

1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;

2) добавление просеянного активного вещества и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;

3) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для смешивания со смесью, полученной на стадии (2);

или, альтернативно, когда в смесь включены разрыхлитель или/и скользящий агент, добавление смазывающего вещества, разрыхлителя и скользящего агента в смеситель с разнонаправленным движением для смешивания со смесью, полученной на стадии (2); и

4) наполнение капсулы смесью, полученной на стадии (3).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ приготовления фармацевтической композиции, включающий:

1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;

2) приготовление 40% водного раствора этанола в качестве растворителя;

3) добавление просеянного активного вещества и наполнителя со связующим веществом в гранулятор для влажного гранулирования и добавление растворителя, полученного на стадии (2), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала;

4) пропускание мягкого материала через сито с получением частиц, и проведение статической суш-

ки или динамической сушки в псевдооживленном слое;

5) гранулирование высушенного мягкого материала и затем добавление его со скользящим агентом и разрыхлителем в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;

6) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для смешивания; и

7) наполнение капсулы смесью, полученной на стадии (6). Или альтернативно, стадии (2) и (3) могут быть заменены на:

2-1) приготовление связующего вещества и 40% водного раствора этанола в виде раствора связующего вещества;

3-1) добавление активного вещества и наполнителя в гранулятор для влажного гранулирования и добавление раствора связующего вещества, полученного на стадии (2-1), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ приготовления фармацевтической композиции в виде таблетки, включающий:

1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 100 меш и пропускание наполнителя и разрыхлителя через сито с размером ячеек 60 меш;

2) добавление просеянного активного вещества, наполнителя и разрыхлителя в высокоскоростной гранулятор для влажного гранулирования для равномерного перемешивания;

3) добавление связующего растворителя в смешанный порошок, полученный на стадии (2), с получением мягкого материала;

4) пропускание мягкого материала через сито с размером ячеек 20 меш с получением частиц, затем проведение статической сушки или динамической сушки в псевдооживленном слое для доведения влажностного содержания до менее 2%;

5) пропускание высушенных частиц через сито с размером ячеек 24 меш для гранулирования, добавление гранул со смазывающим веществом в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;

6) прессование смеси, полученной на стадии (5), в форму таблеток. Или альтернативно, стадии (3) и (4) могут быть заменены на:

(3-1) добавление смешанного порошка, полученного на стадии (2), в псевдооживленный слой, подачу раствора связующего вещества в псевдооживленный слой посредством перистальтического насоса и получение частиц посредством верхнего распыления.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения боли, включающему: введение эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества, где эффективная доза составляет от 1 до 100 мг в пересчете на свободную соль соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или в некоторых воплощениях от 5 до 20 мг, или в некоторых воплощениях 5 мг или 20 мг. Боль включает: постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, мигрень, боль при остеоартрите или суставной форме ревматизма, боль в пояснице, невралгию седалищного нерва, зубную боль, боль при ожогах, боль при диабетической нейропатии, боль при нейропатии, вызванной химиотерапией, ВИЧ-ассоциированную невралгию, СПИД-ассоциированную невралгию, невралгию при раке или не нейропатическую боль, острую или хроническую головную боль напряжения, послеоперационную боль или фибромиалгию; в некоторых воплощениях боль включает постгерпетическую невралгию, боль при диабетической нейропатии или фибромиалгию.

Путем введения при способе лечения согласно настоящему изобретению является пероральное введение.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли. Боль включает: постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, мигрень, боль при остеоартрите или суставной форме ревматизма, боль в пояснице, невралгию седалищного нерва, зубную боль, боль при ожогах, боль при диабетической нейропатии, боль при нейропатии, вызванной химиотерапией, ВИЧ-ассоциированную невралгию, СПИД-ассоциированную невралгию, невралгию при раке или не нейропатическую боль, острую или хроническую головную боль напряжения, послеоперационную боль или фибромиалгию; в некоторых воплощениях боль включает постгерпетическую невралгию, боль при диабетической нейропатии или фибромиалгию.

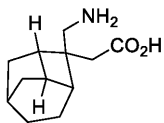
Если не оговорено особо, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин "эффективная доза" относится к количеству соединения, которое вызывает в случае необходимости физиологический или медицинский ответ в ткани, системе или у субъекта, включая количество соединения, которое при введении субъекту является достаточным для предупреждения возникновения или для уменьшения до некоторой степени одного или более чем одного симптома состояния или расстройства, которое лечат.

В отсутствие конкретных указаний выражение "массовый процент" в настоящем изобретении озна-

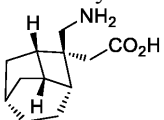
часть массовый процент компонента, исходя из общей массы композиции, и массовый процент каждого компонента препарата, такого как таблетка или капсула, относится к массовому проценту такого компонента в расчете на все компоненты в препарате, такого как наполнитель таблетки или капсулы (включая активные агенты и вспомогательные вещества).

Термин "активный агент" в настоящем изобретении относится к соединению формулы (I), представленному ниже:



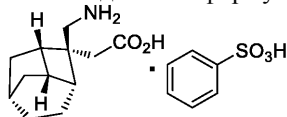
(I),

или соединению формулы (II), представленному ниже:



(II),

или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или (II), такой как:



Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график, показывающий влияние соединения 1 на пороговое значение механической боли на животной модели с лигатурой спинномозгового нерва L5-L6;

на фиг. 2 представлен график, показывающий влияние на пороговое значение механической боли введения однократной дозы соединения 1 крысе с моделью хронического констрикционного повреждения (CCI) ($X \pm s$, n равно 10);

на фиг. 3 представлен график, показывающий влияние на пороговое значение механической боли введения однократной дозы прегабалина крысе с моделью хронического констрикционного повреждения (CCI) ($X \pm s$, n равно 10);

на фиг. 4 представлен график, показывающий ДРЛ (дифракцию рентгеновских лучей) соединения 1;

на фиг. 5 представлен график, показывающий ТГА/ДСК соединения 1;

на фиг. 6 представлена схема, изображающая дифракционный спектр монокристалла соединения 1.

Подробное описание изобретения

Ниже подробно описано техническое решение изобретения вместе с последующими графическими материалами и примерами, которое, однако, лишь включено в объем охраны настоящего изобретения без ограничения.

Структуру соединения определяли с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиг ЯМР (δ) дан в м.д. (10^{-6}). ЯМР определяли с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300) с дейтерированным диметилсульфоксидом ($DMSO-d_6$), дейтерированным хлороформом ($CDCl_3$) или дейтерированным метанолом (CD_3OD) в качестве растворителя и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

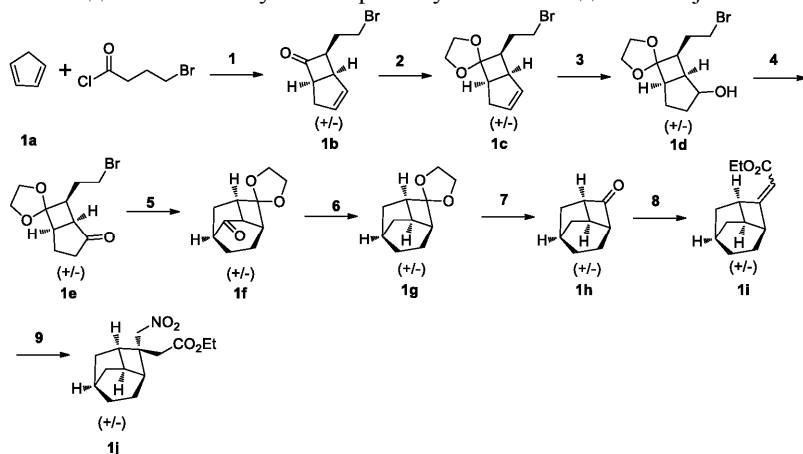
Измерение МС проводили с помощью Agilent 6120 В (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)) и Agilent 6120 В (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении)).

Измерение ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили с помощью жидкостного хроматографа высокого давления Agilent 1260 DAD (детектор с диодной матрицей) (колонка ZorbaxSB-C 18 100×4,6 мм).

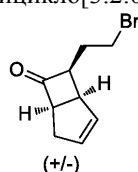
Известные исходные вещества в настоящем изобретении могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, либо могут быть приобретены от таких компаний, как Titan Technologies, Anaji Chemistry, Shanghai Demer, Chengdu Kelong Chemical, Shaoyuan Chemical Technology, Bailingwei Technology и так далее.

Микрокристаллическая целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу 102, если не оговорено особо.

Промежуточное соединение 1: получение промежуточного соединения 1j

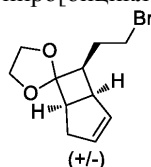


Стадия 1: (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (1b)



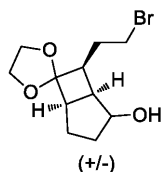
Исходное вещество 1a (24 г; 0,36 моль) и 1100 мл циклогексана добавляли в реакционную колбу в защитной атмосфере азота, и добавляли туда триэтиламин (25 г; 0,25 моль), и нагревали до температуры дефлегмации. Раствор 4-бромбутаноилхлорида (46 г; 0,25 моль) в циклогексане добавляли по каплям с помощью шприцевого насоса (100 мл; 25 мл/ч), после этого взаимодействие с использованием дефлегмации проводили в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали посредством аспирации, промывали циклогексаном (150 мл×3), и фильтраты объединяли, промывали насыщенным хлоридом аммония (1000 мл×2) и водой (1000 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 80:1) с получением светло-желтого маслянистого продукта 1b (9,6 г; выход 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.97-5.85 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.67 (dd, J=9,7, 5,5 Гц, 2H), 3.47 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2.68 (ddd, J=18,3, 15,2, 3,9 Гц, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.13 (dq, J=21,0, 6,5 Гц, 1H), 1.93 (ddd, J=21,5, 12,2, 7,1 Гц, 1H).

Стадия 2: (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт-[2]-ен-6,2'-[1,3]диоксолан] (1c)



Соединение 1b (23 г; 0,11 моль), моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (1,0 г; 5,5 ммоль) и этиленгликоль (27,3 г; 0,44 моль) помещали в одnogорлую колбу, добавляли 250 мл толуола и нагревали для дефлегмации и отделения воды в течение 6 ч. После охлаждения реакционный раствор выливали в ледяную воду, добавляли бикарбонат натрия для доведения pH до нейтрального значения и экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир, 1:30) с получением желтого маслянистого продукта 1c (21,2 г; выход 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.94-5.83 (m, 1H), 5.67-5.56 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.02 (ddd, J=22,9, 15,7, 8,0 Гц, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H).

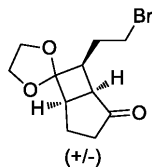
Стадия 3: (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт-[2]-ен-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-ол (1d)



Исходное вещество 1c (15 г; 0,06 моль) добавляли в реакционную колбу, добавляли тетрагидрофуран (250 мл) в качестве растворителя, и по каплям добавляли раствор диметилсульфидборана (30 мл; 0,3 моль) на бане с ледяной водой. Затем полученную смесь оставляли для выстаивания при этой температуре в течение 2 ч, по каплям добавляли очищенную воду (0,6 моль) на бане с ледяной водой, затем по

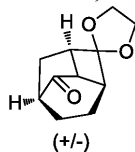
каплям добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 моль; 1200 мл), затем по каплям добавляли пероксид водорода (содержащий 0,6 моль H_2O_2). Затем смесь нагревали до комнатной температуры для осуществления взаимодействия в течение 3 ч. После этого экстрагировали этилацетатом (200 мл×3), и органические фазы объединяли, промывали водой (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого маслянистого продукта 1d (16,5 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: (\pm)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт-[2]-ен-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-он (1e)



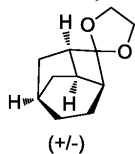
Соединение 1d (16,5 г; 0,06 моль) и дихлорметан (250 мл) добавляли в реакционную колбу, и добавляли реактив Десса-Мартина в качестве окислителя (38,2 г; 0,09 моль) одной порцией на ледяной бане, и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли по каплям в реакционный раствор до значения pH примерно 7. Полученную смесь подвергали разделению жидкостей, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл×2), тогда как органические фазы объединяли, промывали водой (500 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 8:1) с получением светло-желтого маслянистого продукта 1e (9,7 г; выход 59%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.02-3.81 (m, 4H), 3.40 (dd, $J=10,3, 3,8$ Гц, 2H), 3.15 (td, $J=10,3, 4,9$ Гц, 2H), 2.61 (ddd, $J=20,6, 14,0, 8,1$ Гц, 2H), 2.27 (ddt, $J=18,9, 9,6, 1,8$ Гц, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H).

Стадия 5: (\pm)-(1'R,3'S,6'S)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан]-7'-он (1f)



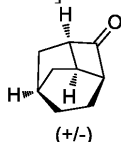
трет-Бутоксид калия (16 г; 0,14 моль) и тетрагидрофуран (1 л) добавляли в реакционную колбу в защитной атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до $-0^\circ C$, по каплям добавляли соединение 1e в толуоле (29 г; 0,11 моль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный раствор хлорида аммония добавляли по каплям на ледяной бане до значения pH приблизительно 7, экстрагировали этилацетатом (500 мл×2), промывали водой (1000 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 10:1) с получением бледно-желтого маслянистого продукта 1f (9,5 г; выход 45%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.04-3.86 (m, 4H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.53 (ddd, $J=8,6, 5,6, 1,7$ Гц, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.95 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1.61 (dddd, $J=14,4, 7,6, 2,6, 0,7$ Гц, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H).

Стадия 6: (\pm)-(1'R,3'S,6'S)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан] (1g)



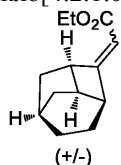
Исходное вещество 1f (9,0 г; 46,3 ммоль) и диэтиленгликоль (150 мл) добавляли в реакционную колбу, добавляли гидрат гидразина (8,9 г; 278 ммоль) и гидроксид калия (15,6 г; 278 ммоль). Полученную смесь подвергали взаимодействию при $180^\circ C$ в течение 3 ч, с последующим ротационным выпариванием при пониженном давлении для удаления воды при $70^\circ C$, затем нагревали до $220^\circ C$, и подвергали взаимодействию в течение 2 ч, и охлаждали. В полученный реакционный раствор добавляли воду (200 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (300 мл×3), промывали 1 моль/л соляной кислотой (400 мл×2), промывали водой (400 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 60:1) с получением бесцветного маслянистого продукта 1g (3 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 7: (±)-(1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-он (1h)



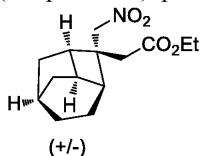
Исходное вещество 1g (3 г; 16,6 ммоль) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли тетрагидрофуран (36 мл) и воду (12 мл) в качестве растворителя, и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) на ледяной бане, и подвергали взаимодействию при 45°C в течение 3 ч. В полученную смесь по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия на ледяной бане до значения pH приблизительно 7, затем экстрагировали этилацетатом (80 мл×3), промывали водой (100 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением белого твердого продукта 1h (2 г; выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.47-3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.93 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.56-1.35 (m, 4H), 1.27-1.10 (m, 1H).

Стадия 8: (±)-этил-2-((1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нон-2-илиден)ацетат (1i)



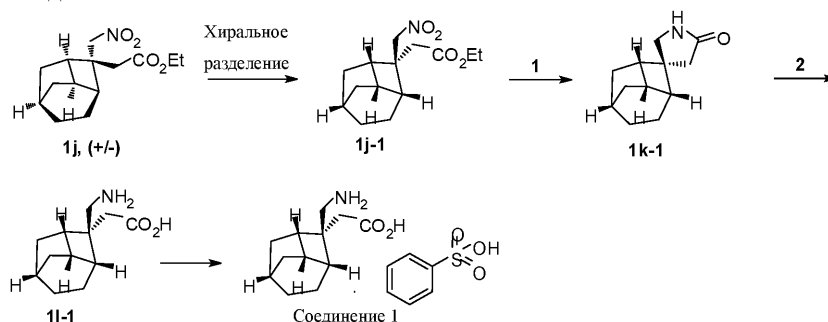
Гидрид натрия (60%; 91,6 г; 3,82 моль) и тетрагидрофуран (5 л) добавляли в реакционную колбу, охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этилдиэтоксифосфоэтилацетат (856 г; 3,82 моль) в тетрагидрофуране (400 мл). Затем полученную смесь оставляли для выстаивания при этой температуре в течение 15 мин, и по каплям добавляли соединение 1h (400 г; 2,94 моль) в тетрагидрофуране (200 мл), и затем нагревали до комнатной температуры для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. В полученную смесь по каплям добавляли насыщенный хлорид аммония до значения pH 7-8 на бане с ледяной водой, экстрагировали этилацетатом (500 мл×3), промывали насыщенным рассолом (500 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 30:1) с получением светло-желтого маслянистого продукта 1i (310 г; 51% выход).

Стадия 9: (±)-этил-2-((1R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]-нон-2-ил)ацетат (1i)



Исходное вещество 1i (390 г; 1,89 моль), нитрометан (4 л) и 1,8-дизабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен (575,6 г; 3,78 моль) добавляли в реакционную колбу и нагревали до 80°C в течение 9 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (3000 мл), экстрагировали DCM (2000 мл×3), промывали рассолом (3000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением бесцветного маслянистого продукта 1j (360 г; выход 71%).

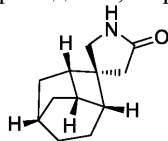
Получение соединения 1



(±)-Этил-2-((1R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нон-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 1j) (360 г) использовали для разделения в следующих условиях: прибор Thar analytical SFC (SFC-A), колонка chiralPak AD, 150×4,6 мм I.D. (внутренний диаметр), 3 мкм, с подвижными фазами А для CO₂ и В для метанола, градиент В 5-40%, скорость потока 2,4 мл/мин и температура колонки 35°C. После разделения получали два оптических изомера: пик 1 (время удерживания: 3,8 мин, 174 г) и пик 2

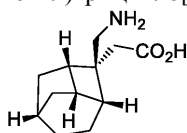
(время удерживания: 5,7 мин, 160 г). Соединение 1j: $[\alpha]_{20D}=0,00^\circ$ (C=0,9, CH₂Cl₂); пик 2: $[\alpha]_{20D}=44^\circ$ (C=0,103, CH₃OH), где C относится к массе (в граммах) тестируемого вещества на 100 мл раствора, а 20D относится к тесту при 20°C, с натриевой лампой в качестве источника света, при длине волны 589 нм.

Стадия 1: (1'S,2'S,3'R,6'S,8'S)-спиро[пирролидин-3,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]-нонан]-5-он (1k-1)



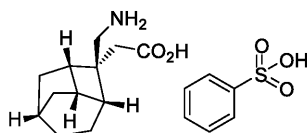
Исходное вещество 1j-1 (пик 2; 270 г; 1,01 моль), этанол (1 л) и воду (1 л) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли восстановленный железный порошок (282 г; 5,05 моль) и хлорид аммония (162 г; 3,03 моль) и подвергали взаимодействию при дефлегмации в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали для удаления этанола, после этого в оставшийся раствор добавляли 500 мл воды, в то время как осадок на фильтре промывали дихлорметаном (200 мл×3). Фильтрат собирали, и органическую фазу смешивали с вышеуказанным оставшимся раствором, подвергали разделению жидкостей, дважды экстрагировали дихлорметаном (500 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали водой (500 мл×2), сушили сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 40:1-10:1) с получением белого твердого продукта 1k-1 (160 г; выход 83%).

Стадия 2: 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нон-2-ил)-уксусная кислота (1l-1)



Исходное вещество 1k-1 (320 г; 1,673 моль) добавляли в реакционную колбу, затем добавляли 6 н соляную кислоту (1,6 л) и подвергали взаимодействию при дефлегмации в течение 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество растворяли в 1 л очищенной воды, pH доводили до значения приблизительно 7 с помощью концентрированного водного раствора аммиака, подвергали фильтрованию с аспирацией, промывали ледяной водой и сушили с получением белого твердого вещества. pH фильтрата доводили до значения приблизительно 6-10 гидроксидом натрия на бане с ледяной водой, и далее pH доводили до значения приблизительно 7 с помощью концентрированного водного раствора аммиака, и экстрагировали дихлорметаном (1 л×3). Оставшуюся водную фазу концентрировали и сушили, фильтровали и промывали ледяной водой с получением белого твердого вещества. Полученное в виде двух порций твердое вещество растирали с дихлорметаном (1,5 л×3) с получением белого твердого соединения 1l-1 (245 г; 70%).

Получение соединения 1



Соединение 1l-1 (245 г; 1,17 моль) добавляли в реакционную колбу, добавляли метанол (2,2 л), и по каплям добавляли моногидрат бензолсульфоновой кислоты (268,0 г; 1,52 моль) в метаноле, затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество отфильтровывали посредством аспирации, и фильтрат концентрировали с получением твердого вещества. Полученное в виде двух порций твердое вещество объединяли и растирали с дихлорметаном (1,5 л×3), фильтровали, промывали этилацетатом и сушили с получением чистого соединения 1 (398 г; выход 92,5%, ВЭЖХ: 99%, с химической формулой C₁₂H₁₉NO₂·C₆H₆O₃S).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.54 (tt, J=14,3, 7,2 Гц, 3H), 3.33 (d, J=13,8 Гц, 2H), 2.81 (dd, J=13,2, 5,4 Гц, 1H), 2.57 (q, J=17,6 Гц, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.27 (dd, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96 (dd, J=21,6, 9,5 Гц, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.33 (dd, J=14,3, 9,0 Гц, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H).

Величина пика соединения 1 на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛ) показана в таблице ниже и конкретно показана на фиг. 4.

2θ	Высота пика	FWHM (полная ширина линии на половине высоты)	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная высота пика [%]
9,7167	4046,64	0,1279	9,10278	33,05
11,1352	1612,11	0,0384	7,94615	13,17
11,2128	1820,68	0,1023	7,89135	14,87
11,8322	277,75	0,1535	7,47961	2,27
14,0077	3132,13	0,0512	6,32246	25,58
14,0962	2255,84	0,064	6,28296	18,43
15,1565	3670,71	0,064	5,84573	29,98
15,3713	1403,94	0,0768	5,76452	11,47
15,6037	1165,35	0,1279	5,67918	9,52
15,9607	443,05	0,0512	5,55295	3,62
16,3325	12242,87	0,1023	5,42737	100
18,2092	900,66	0,1151	4,87203	7,36
18,87	1903,14	0,064	4,70287	15,54
19,0176	2554,83	0,0384	4,66672	20,87
19,3165	5667,72	0,1279	4,59518	46,29
19,8771	4571,39	0,0895	4,46681	37,34
20,3279	1930,15	0,0384	4,36878	15,77
20,4622	3513,85	0,0768	4,3404	28,7
21,1053	859,6	0,0768	4,20958	7,02
21,2599	1641,19	0,0512	4,17932	13,41
21,5253	3785,86	0,0384	4,12837	30,92
21,6885	7208,47	0,1151	4,09769	58,88
22,3935	724,03	0,1535	3,97025	5,91
22,7865	262,87	0,0384	3,90265	2,15
23,4692	1810,44	0,0895	3,79065	14,79
24,1631	54,8	0,1535	3,68334	0,45
25,3274	1659,16	0,0624	3,51369	13,55
25,4027	1478,13	0,0512	3,50635	12,07
25,6773	1433,37	0,0512	3,46946	11,71
25,9344	1421,23	0,0468	3,4328	11,61
25,999	1046,47	0,0468	3,43294	8,55
26,9314	950,92	0,1404	3,30794	7,77
27,3414	296,52	0,1248	3,25927	2,42
27,9554	2439,22	0,0468	3,18906	19,92
28,0286	2418,82	0,0624	3,1809	19,76
28,5766	1038,14	0,078	3,12113	8,48
29,1738	996,82	0,0468	3,05858	8,14
29,8174	1938,81	0,1248	2,99402	15,84
30,6914	348,82	0,0468	2,91071	2,85
31,3063	653,82	0,1248	2,85493	5,34
31,5601	212,27	0,0936	2,83255	1,73
32,3291	96,39	0,1872	2,76691	0,79
33,0473	214,64	0,1872	2,7084	1,75
34,2421	109,66	0,1248	2,61658	0,9
35,264	437,3	0,078	2,54306	3,57
35,5326	412,09	0,0468	2,52445	3,37
36,1622	418,43	0,156	2,48193	3,42
36,6015	376,67	0,1872	2,45315	3,08
37,239	295,68	0,156	2,4126	2,42
37,714	195,04	0,1092	2,3833	1,59
35,5326	412,09	0,0468	2,52445	3,37

Спектры ТГА/ДСК соединения 1 показан на фиг. 5, а дифракционный спектр монокристалла соединения 1 показан на фиг. 6.

Пример 1. Совместимость вспомогательного вещества и соединения 1.

Смеси активного вещества, соединения 1, с различными видами наполнителей готовили согласно табл. 1 и выдерживали в открытом виде в условиях 75% относительной влажности и температуры 40°C,

затем измеряли содержание примесей в них, соответственно. Результаты исследования на содержание примесей показаны в табл. 2.

Таблица 1

Смеси соединения 1 с различными видами наполнителей								
Вещества	Схема 1	Схема 2	Схема 3	Схема 4	Схема 5	Схема 6	Схема 7	Схема 8
Соединение 1	1 часть	1 часть	1 часть	1 часть	1 часть	1 часть	1 часть	1 часть
Маннит	5 частей	0	0	0	0	0	0	0
Лактоза	0	5 частей	0	0	0	0	0	0
Крахмал	0	0	5 частей	0	0	0	0	0
Прежелатинизированный крахмал	0	0	0	5 частей	0	0	0	0
Сорбит	0	0	0	0	5 частей	0	0	0
Сахароза	0	0	0	0	0	5 частей	0	0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0	0	0	0	0	0	5 частей	0
Микрокристаллическая целлюлоза	0	0	0	0	0	0	0	5 частей

Приготовление смеси соединения 1 с различными видами наполнителей проводили следующим образом:

- 1) пропускание соединения 1 через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) равномерное смешивание соединения 1 и наполнителя с получением смешанного порошка;
- 3) выдерживание образца в открытом виде в условиях 75% относительной влажности и температуры 40°C.

Таблица 2

Изменение содержания примесей в смеси соединения 1 с различными наполнителями

№	Общее содержание примесей, %			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Схема 1	0,054	0,056	0,064	0,173
Схема 2	0,061	0,068	0,166	0,297
Схема 3	0,054	0,068	0,123	0,282
Схема 4	0,059	0,139	0,272	0,381
Схема 5	0,064	0,078	0,148	0,298
Схема 6	0,062	0,185	0,312	0,425
Схема 7	0,068	0,098	0,112	0,188
Схема 8	0,042	0,056	0,057	0,063

Вывод: маннит, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и микрокристаллическая целлюлоза обладают хорошей совместимостью с соединением 1.

Пример 2. Влияние различных видов наполнителей на однородность смешивания препарата в капсуле.

Капсулы с соединением 1 получают в соответствии с табл. 3 посредством следующего способа изготовления:

- 1) пропускание соединения 1 через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) добавление просеянного соединения 1 и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 3) добавление связующего вещества, разрыхлителя и скользящего агента в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания со смесью со стадии (2);

4) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного перемешивания со смесью со стадии (3);

5) выбор соответствующего типа капсулы и наполнение капсулы готовой смесью, полученной на стадии (4).

Таблица 3

Препарат в виде капсул с различными наполнителями				
№	Исходные вещества	Количество	Состав единичной дозы, в массовых процентах	Функции
Препарат 1	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	4,08	Активное вещество
	Маннит	20 частей	81,63	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	4,08	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	4,08	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	4,08	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	2,04	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 2	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	4,08	Активное вещество
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	20 частей	81,63	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	4,08	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	4,08	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	4,08	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	2,04	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 3	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	4,08	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	20 частей	81,63	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	4,08	Связующее
				вещество
	Диоксид кремния	1 часть	4,08	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	4,08	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	2,04	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 года. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S	RSD (относительное стандартное отклонение), %
Препарат 1	10,75	6,56
Препарат 2	12,64	7,42
Препарат 3	8,42	4,38

Пример 3. Влияние комбинации различных видов наполнителей на стабильность препарата и однородность дозирования.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с пропорциями, приведенными в табл. 5, посредством способа изготовления, как показано в примере 2, и измеряли их однородность дозирования и стабильность.

Таблица 5

Исходные вещества для капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Состав единичной дозы, в массовых процентах	Функции
Препарат 4	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_5S$)	1 часть	3,92	Активное вещество
	Маннит	7 частей	27,45	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	7 частей	27,45	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	7 частей	27,45	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	3,92	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	3,92	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	3,92	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
	Препарат 5	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_5S$)	1 часть	3,92
Маннит		0 частей	0,00	Наполнитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения		7 частей	27,45	Наполнитель
Микрокристаллическая целлюлоза 102		14 частей	54,90	Наполнитель
Гидроксипропилцеллюлоза		1 часть	3,92	Связующее вещество
Диоксид кремния		1 часть	3,92	Скользкий агент
Кроскармеллоза натрия		1 часть	3,92	Разрыхлитель
Стеарат магния		0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
Желатиновая капсула		1 капсула	1 капсула	—
Препарат 6	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_5S$)	1 часть	3,92	Активное вещество
	Маннит	7 частей	27,45	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0 частей	0,00	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	14 частей	54,90	Наполнитель

	целлюлоза 102			
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	3,92	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	3,92	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	3,92	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 7	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	3,92	Активное вещество
	Маннит	7 частей	27,45	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	14 частей	54,90	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	0 частей	0,00	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	3,92	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	3,92	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	3,92	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 8	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	9,52	Активное вещество
	Маннит	3 части	28,57	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	3 части	28,57	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	9,52	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	9,52	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	9,52	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	4,76	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 9	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	1,55	Активное вещество
	Маннит	30 частей	46,51	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	30 частей	46,51	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	1,55	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	1,55	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	1,55	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	0,78	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Капсулы с соединением 1, полученные по примеру 3, анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 г. Результаты показаны в табл. 6.

Таблица 6

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S	RSD, %
Препарат 4	6,25	2,53
Препарат 5	6,34	2,18
Препарат 6	4,11	1,52
Препарат 7	5,48	2,45
Препарат 8	10,25	4,13
Препарат 9	12,34	4,28

Определение примесей проводили посредством выдерживания образцов в открытом виде в условиях 75% относительной влажности и температуры 40°C для измерения содержания примесей в них. Результаты определения показаны в табл. 7.

Таблица 7

Стабильность капсул с соединением 1

№	Общее содержание примесей, %			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 4	0,054	0,153	0,284	0,573
Препарат 5	0,061	0,098	0,256	0,547
Препарат 6	0,057	0,061	0,201	0,372
Препарат 7	0,059	0,139	0,372	0,781

Результаты показывают, что уровни примесей в препаратах 4-7 после 30 суток были высокими.

Пример 4. Влажное гранулирование при изготовлении капсул с соединением 1.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 8, посредством следующего способа приготовления:

- 1) пропускание соединения 1 через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание маннита и микрокристаллической целлюлозы через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) приготовление гидроксипропилцеллюлозы в 40% водном растворе этанола в качестве связующего вещества;
- 3) добавление соединения 1, маннита и микрокристаллической целлюлозы в гранулятор для влажного гранулирования и добавление туда связующего вещества, полученного на стадии (2), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала;
- 4) пропускание мягкого материала через сито с получением частиц и затем проведение статической сушки;
- 5) гранулирование высушенного мягкого материала и затем добавление его с кроскармеллозой натрия и диоксидом кремния в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 6) добавление стеарата магния в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания; и
- 7) выбор соответствующего типа капсулы и наполнение капсулы смешанным порошком.

Таблица 8

Исходные вещества для капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 10	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	3,92	Активное вещество
	Маннит	7 частей	27,45	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	14 частей	54,90	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	3,92	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	3,92	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	3,92	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 года. Результаты показаны в табл. 9.

Таблица 9

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S	RSD, %
Препарат 10	5,42	2,54

Вывод: полученная композиция имеет величину A+2,2S меньше или равную 15, что соответствует требованиям, описанным в Китайской Фармакопее, издание 2015 года, для однородности дозирования.

Полученные капсулы с соединением 1 подвергали испытанию на растворение при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии, и результаты показаны в табл. 10.

Таблица 10

Растворение капсулы с соединением 1

№	Скорость растворения через 15 минут (%)
Препарат 10	92,5

Вывод: полученная композиция может быть быстро растворена.

Пример 5. Влажное гранулирование при изготовлении капсул с соединением 1.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 11, посредством следующего способа изготовления:

- 1) пропускание соединения 1 через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание маннита и микрокристаллической целлюлозы через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) приготовление 40% водного раствора этанола в качестве растворителя;
- 3) добавление соединения 1, гидроксипропилметилцеллюлозы, маннита и микрокристаллической целлюлозы в гранулятор для влажного гранулирования и добавление туда растворителя, полученного на стадии (2), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала;
- 4) пропускание мягкого материала через сито с получением частиц, и затем проведение динамической сушки в псевдоожиженном слое;
- 5) гранулирование высушенного мягкого материала и затем добавление его с кроскармеллозой натрия и диоксидом кремния в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 6) добавление стеарата магния в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания;
- 7) выбор соответствующего типа капсулы и наполнение капсулы смешанным порошком.

Таблица 11

Исходные вещества для капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 11	Соединение 1 (в пересчете	1 часть	3,92	Активное
	на C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ •C ₆ H ₆ O ₃ S)			вещество
	Маннит	7 частей	27,45	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	14 частей	54,90	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	3,92	Связующее вещество
	Диоксид кремния	1 часть	3,92	Скользкий агент
	Кроскармеллоза натрия	1 часть	3,92	Разрыхлитель
	Стеарат магния	0,5 части	1,96	Смазывающее вещество
	Желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 г. Результаты показаны в табл. 12.

Таблица 12

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S	RSD, %
Препарат 11	6,41	1,78

Вывод: полученная композиция имеет величину A+2,2S меньше или равную 15, что соответствует требованиям, описанным в Китайской Фармакопее, издание 2015 г., для однородности дозирования.

Полученные капсулы с соединением 1 подвергали испытанию на растворение при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии, и результаты показаны в табл. 13.

Таблица 13

Растворение капсулы с соединением 1

№	Скорость растворения через 15 минут (%)
Препарат 11	92,4

Вывод: полученная композиция может быть быстро растворена. Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с табл. 14 посредством способа, описанного в примере 5. Полученные капсулы имели однородность дозирования, соответствующую требованиям, описанным в Китайской Фармакопее, издание 2015 года.

Таблица 14

Исходные вещества и композиции капсул с соединением 1

№	Активное вещество	Наполнитель 1	Наполнитель 2	Связующее вещество	Скользкий агент	Разрыхлитель	Смазывающее вещество	Оболочка капсулы
Препарат 12	1 часть	Маннит 30 частей	МСС 30 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 13	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 14	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМCS 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 15	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 0,1 части	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 16	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 3 части	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 17	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРМС 0,1 части	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 18	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРМС 3 части	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 19	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	Повидон 0,1 части	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 20	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	Повидон 5 частей	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 21	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 5 частей	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 22	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Тальк 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 23	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Тальк 5 частей	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 24	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 2 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 25	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,1 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 26	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеариновая кислота 2 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 27	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НРС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеариновая кислота 0,1 части	Одна желатиновая капсула
Препарат	1 часть	Маннит	МСС	НРС	Диоксид	СМС	SSF	Одна

28		7 частей	14 частей	1 часть	кремния 1 часть	1 часть	2 части	желатиновая капсула
Препарат 29	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НПС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	SSF 0,1 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 30	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НПС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Бегенат глицерина 2 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 31	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НПС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Бегенат глицерина 0,1 части	Одна желатиновая капсула
Препарат 32	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НПС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна пустая НПС капсула
Препарат 33	1 часть	Маннит 7 частей	МСС 14 частей	НПС 1 часть	Диоксид кремния 1 часть	СМС 1 часть	Стеарат магния 0,5 части	Одна НПС капсула

Сокращения в вышеприведенной таблице: МСС: микрокристаллическая целлюлоза; НПС: гидроксипропилцеллюлоза; НПСМС: гидроксипропилметилцеллюлоза; СМС: кроскармеллоза натрия; НПС: гидроксипропилкрахмал; SSF: стеарилфумарат натрия.

Пример 6. Капсулы с соединением 1.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 15, посредством следующего способа изготовления:

- 1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) добавление соединения 1 и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 3) добавление смазывающего вещества и других вспомогательных веществ в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания со смесью, полученной на стадии (2);
- 4) наполнение капсулы смешанным порошком.

Таблица 15

Исходные вещества и композиции капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 34	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,52	—
	Маннит	17 частей	93,92	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,55	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 35	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,52	—
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	17 частей	93,92	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,55	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 36	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	6,06	—
	Маннит	5 частей	30,30	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	10 частей	62,11	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,62	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 года. Результаты показаны в табл. 16.

Таблица 16

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S капсул	RSD смешанных порошков, %
Препарат 34	18,9	9,64
Препарат 35	21,4	12,5
Препарат 36	15,4	6,24

Вывод: препараты 34, 35 и 36 имеют величину A+2,2S больше или равную 15, что не соответствует требованиям, описанным в Китайской Фармакопее, издание 2015 года, для однородности дозирования.

Пример 7. Капсулы с соединением 1.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 17, посредством следующего способа приготовления:

- 1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) добавление соединения 1 и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 3) добавление смазывающего вещества и других вспомогательных веществ в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания со смесью, полученной на стадии (2);
- 4) наполнение капсулы смешанным порошком.

Таблица 17

Исходные вещества и композиции капсул с соединением 1

№.	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 37	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,85	—
	Маннит	5 частей	29,24	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	10 частей	58,48	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	5,85	Связующее вещество
	Стеарат магния	0,1 части	0,58	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 38	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,85	—
	Маннит	5 частей	29,24	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	5 частей	29,24	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 101	5 частей	29,24	Наполнитель
	Гидроксипропилцеллюлоза	1 часть	5,85	Связующее вещество
	Стеарат магния	0,1 части	0,58	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Определение примесей: образец выдерживали в условиях 75% относительной влажности и температуры 40°C (в открытом виде) для определения примесей в нем. Изменение общего содержания примесей показаны в табл. 18.

Таблица 18

Изменение общего содержания примесей в капсулах с соединением 1

№ образца	Общее содержание примесей, %			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 37	0,051	0,065	0,148	0,342
Препарат 38	0,054	0,066	0,164	0,387

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 года. Результаты показаны в табл. 19.

Таблица 19

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S капсул	RSD смешанных порошков, %
Препарат 37	10,5	5,44
Препарат 38	8,42	4,29

Из приведенных выше результатов можно видеть, что совместимость активного вещества и вспомогательных веществ была улучшена. Пример 8. Капсулы с соединением 1.

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 20, посредством следующего способа изготовления:

- 1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) добавление соединения 1 и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 3) добавление смазывающего вещества и других вспомогательных веществ в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания со смесью, полученной на стадии (2);
- 4) наполнение капсулы смешанным порошком.

Таблица 20

Исходные вещества и композиции капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 39	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	6,21	—
	Маннит	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 103	5 частей	31,06	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,62	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 40	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	6,21	—
	Маннит	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 112	5 частей	31,06	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,62	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 41	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	6,21	—
	Маннит	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая	5 частей	31,06	Наполнитель

	целлюлоза 102			
	Микрокристаллическая целлюлоза 14	5 частей	31,06	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,62	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 42	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	6,21	—
	Маннит	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	5 частей	31,06	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	5 частей	31,06	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,62	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 43	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	8 частей	44,2	—
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	7,6 части	41,99	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	0,6 части	3,31	Наполнитель
	Маннит	1,8 части	9,94	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,55	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула		—
Препарат 44	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,85	—
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	3 части	17,54	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	10 частей	58,48	Наполнитель
	Маннит	3 части	17,54	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,58	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула		—
Препарат 45	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,26	—
45	Микрокристаллическая целлюлоза 102	13 части	68,42	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	1 часть	5,26	Наполнитель
	Маннит	3 части	15,79	Наполнитель
	Стеарат магния	1 часть	5,26	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула		—

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 года. Результаты показаны в табл. 21.

Таблица 21

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S капсул	RSD смешанных порошков, %
Препарат 39	15,3	8,47
Препарат 40	11,4	7,58
Препарат 41	10,7	7,4
Препарат 42	8,5	5,18
Препарат 43	4,67	1,21
Препарат 44	6,27	2,87
Препарат 45	7,24	0,97

Вывод: препарат 39 имеет величину A+2,2S больше 15, что не соответствует требованиям, описанным в Китайской Фармакопее, издание 2015 г., для однородности дозирования. Препараты 42, 43, 44 и 45 были улучшены по однородности дозирования.

Пример 9. Приготовление препаратов в виде капсул по спецификации на 5 и 20 мг активного вещества (в пересчете на свободное основание соединения 1).

Капсулы с соединением 1 получали в соответствии с составами, приведенными в табл. 22, посредством следующего способа изготовления:

- 1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
- 2) добавление соединения 1 и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 3) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для окончательного смешивания со смесью, полученной на стадии (2);
- 4) наполнение капсулы смешанным порошком.

Композиции капсул с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество	Массовый процент (%)	Функции
Препарат 46 (5мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,52	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	13 частей	71,82	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	1 часть	5,52	Наполнитель
	Маннит	3 части	16,57	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,55	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 47 (5мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	1 часть	5,52	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	11 частей	60,77	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	1 часть	5,52	Наполнитель
	Маннит	5 частей	27,62	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,55	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—
Препарат 48 (20мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	4 части	20,41	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	11 частей	56,12	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	1,5 части	7,65	Наполнитель
	Маннит	3 части	15,31	Наполнитель
	Стеарат магния	0,1 части	0,51	Смазывающее вещество
	Пустая желатиновая капсула	1 капсула	1 капсула	—

Полученные капсулы с соединением 1 анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно общей статье 0941 "Метод испытаний на однородность дозирования" Китайской Фармакопеи, издание 2015 г. Результаты показаны в табл. 23.

Таблица 23

Однородность дозирования капсул с соединением 1

№	Величина A+2,2S	RSD, %
Препарат 46	3,52	1,09
Препарат 47	3,21	0,86
Препарат 48	3,18	0,94

Из результатов исследования можно увидеть, что однородность дозирования препаратов 46-48 была улучшена.

Полученные капсулы с соединением 1 также подвергали испытанию на растворение при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии, и результаты показаны в табл. 24.

Таблица 24

Растворение капсул с соединением 1

№	Скорость растворения %					
	0 месяц					
	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
Препарат 46	66,24	91,21	99,81	100,03	101,08	101,15
Препарат 47	64,69	90,69	99,65	101,21	102,17	102,89
Препарат 48	71,30	90,29	96,46	98,30	98,98	99,06

Из результатов исследования можно увидеть, что все полученные композиции могут быть быстро растворены.

Пример 10. Испытание на стабильность.

Цели: проведение испытания на стабильность препаратов 47 и 48.

Метод: капсулы препаратов 47 и 48 упаковывали в алюминиевую фольгу и жесткую композитную пленку на основе поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид для лекарственных средств, выдерживали непокрытыми в условиях 75% относительной влажности и температуры 40°C в течение 1 месяца и затем измеряли содержание примесей в них, содержание активного вещества (равное отношению содержания активного вещества при испытании к содержанию активного вещества согласно маркировке при использовании содержания согласно маркировке в качестве стандарта) и скорость растворения. Результаты показаны в табл. 25-27.

Таблица 25

Изменение общего содержания примесей

№	Общее содержание примесей (%)		
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Препарат 47	0,121	0,153	0,237
Препарат 48	0,117	0,136	0,197

Таблица 26

Изменение содержания

№	Содержание, % (по сравнению с содержанием согласно маркировке)		
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Препарат 47	100,57	100,16	99,98
Препарат 48	100,86	100,06	100,05

Таблица 27

Растворение

№	Скорость растворения через 15 минут (%)		
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Препарат 47	99,74	99,12	98,31
Препарат 48	98,28	98,21	98,09

Пример 11. Таблетки с соединением 1 с различной спецификацией.

Таблетки с соединением 1 с различной спецификацией (в пересчете на свободное основание соединения 1) готовили согласно составу, указанному в табл. 28.

Таблица 28

Состав таблеток с соединением 1

№	Исходные вещества	Количество (мг)	Функции
Препарат 49 (15мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	26,34	—
	Маннит	42,31	Наполнитель

	Микрокристаллическая целлюлоза	126,91	Наполнитель
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,00	Связующее вещество
	Кроскармеллоза натрия	20,00	Разрыхлитель
	Стеарат магния	2,00	Смазывающее вещество
Препарат 50 (30мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	52,68	—
	Маннит	42,31	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза	126,91	Наполнитель
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,00	Связующее вещество
	Кроскармеллоза натрия	20,00	Разрыхлитель
	Стеарат магния	2,00	Смазывающее вещество
Препарат 51 (60мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	105,36	—
	Маннит	42,31	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза	126,91	Наполнитель
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,00	Связующее вещество
	Кроскармеллоза натрия	20,00	Разрыхлитель
	Стеарат магния	2,00	Смазывающее вещество
Препарат 52 (5мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	8,78	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	114,14	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	8,78	Наполнитель
	Маннит	26,34	Наполнитель
	Стеарат магния	0,88	Смазывающее вещество
Препарат 53 (5мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	8,78	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	96,58	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	8,78	Наполнитель
	Маннит	43,9	Наполнитель
	Стеарат магния	0,88	Смазывающее вещество
Препарат 54 (20мг)	Соединение 1 (в пересчете на $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$)	35,12	Активное вещество
	Микрокристаллическая целлюлоза 102	96,58	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12	13,17	Наполнитель
	Микрокристаллическая целлюлоза 12		
	Маннит	26,34	Наполнитель
	Стеарат магния	0,88	Смазывающее вещество

Способ изготовления следующий:

- 1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 100 меш и пропускание наполнителя и разрыхлителя через сито с размером ячеек 60 меш для использования;
- 2) добавление активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, наполнителя и разрыхлителя в высокоскоростной гранулятор для влажного гранулирования для равномерного перемешивания;
- 3) добавление заданного количества раствора гидроксипропилметилцеллюлозы в качестве связующего вещества с получением мягкого материала;
- 4) пропускание мягкого материала через сито с размером ячеек 20 меш с получением частиц;
- 5) проведение динамической сушки полученных частиц в псевдооживленном слое для доведения влагосодержания до менее 2%;
- 6) пропускание высушенных частиц через сито с размером ячеек 24 меш для гранулирования;
- 7) добавление гранул с заданным количеством стеарата магния в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
- 8) прессование готовых смешанных порошков с помощью матрицы подходящего размера в таблетки.

Пример 12. Испытание стабильности.

Таблетки препаратов 49-54 выдерживали в открытом виде в условиях температуры $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$, соответственно. Затем их подвергали испытанию на соответствующие вещества на 7, 14 и 30 сутки. Результаты испытания показаны в табл. 29.

Таблица 29

Результаты испытаний на соответствующие вещества				
Примеры	Количество примесей			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 49	4	5	5	8
Препарат 50	5	5	5	8
Препарат 51	5	5	5	8
Препарат 52	3	4	4	5
Препарат 53	3	4	4	4
Препарат 54	3	4	5	6
Примеры	Общее содержание примесей (%)			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 49	0,037	0,056	0,060	0,085
Препарат 50	0,061	0,066	0,097	0,120
Препарат 51	0,054	0,055	0,064	0,173
Препарат 52	0,039	0,048	0,051	0,073
Препарат 53	0,036	0,048	0,054	0,087
Препарат 54	0,040	0,052	0,060	0,085

Вывод: из результатов испытаний можно видеть, что увеличение содержания примесей в препаратах 49-54 незначительное, и препараты являются относительно стабильными.

Пример 13. Приготовление таблеток посредством одностадийного способа.

Препараты 49-2, 50-2 и 51-2 соответственно готовили при использовании псевдооживленного слоя с верхним распылением согласно составам препаратов 49, 50 и 51.

Одностадийный способ приготовления таблеток состоит в следующем:

1) пропускание активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, через сито с размером ячеек 100 меш и пропускание наполнителя и разрыхлителя через сито с размером ячеек 60 меш для использования;

2) добавление активного фармацевтического ингредиента, соединения 1, наполнителя и разрыхлителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;

3) добавление смешанного порошка в псевдооживленный слой, подачу раствора гидроксипропилметилцеллюлозы в псевдооживленный слой посредством перистальтического насоса и получение частиц посредством верхнего распыления, где температуру на входе устанавливают в пределах от 60 до 65°C , температуру веществ регулируют на уровне $30-35^\circ\text{C}$, скорость подачи воздуха от 140 до $180\text{ м}^3/\text{ч}$, а перистальтический насос регулируют на уровне от 20 до $80\text{ об}/\text{мин}$;

4) пропускание высушенных частиц через сито с размером ячеек 24 меш для гранулирования;

5) добавление гранул со стеаратом магния в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания; и

6) прессование готовых смешанных порошков с помощью матрицы подходящего размера в таблетки.

Таблетки препаратов 49-2, 50-2 и 51-2 выдерживали в открытом виде в условиях температуры $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$, соответственно. Затем их подвергали испытанию на соответствующие вещества на 7, 14 и 30 сутки. Результаты испытания показаны в табл. 30.

Таблица 30

Результаты испытаний на соответствующие вещества				
№	Количество примесей			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 49-2	4	5	5	8
Препарат 50-2	5	5	5	8
Препарат 51-2	5	5	5	8
№	Общее содержание примесей (%)			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Препарат 49-2	0,036	0,055	0,060	0,084
Препарат 50-2	0,060	0,064	0,095	0,120
Препарат 51-2	0,053	0,054	0,064	0,172

Вывод: из результатов испытаний можно видеть, что увеличение содержания примесей в препаратах 54-2, 56-2 и 62-2 незначительное, и таблетки являются относительно стабильными. При этом, при сравнении с таблетками, полученными с помощью высокоэффективного процесса влажной грануляции, в содержании примесей нет заметных различий.

Пример 14. Биологический анализ.

1. Исследование конкурентного связывания соединений с белком Cav α 2 δ потенциал-зависимого кальциевого канала.

Ткань коры головного мозга крыс помещали в охлажденную на льду смесь 0,32 М сахароза/5 мМ Tris (тригидроксиметиламинометан)-уксусная кислота (pH 7,4), имеющую 10-кратный объем, и подвергали центрифугированию в градиенте плотности сахарозы с получением синаптической плазматической мембраны, которую хранили в буфере Tris-уксусная кислота (pH 7,4) и ресуспендировали в 10 мМ буфере HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) (pH 7,4) перед использованием. Исследуемое соединение растворяли в 1% DMSO (диметилсульфоксид) и разбавляли в градиенте концентраций (1 нМ-1000 нМ), добавляли к суспензии синаптической плазматической мембраны (содержащей в целом около 0,05-0,1 мг белка) с 20 нМ [3 H]-габапентином и инкубировали при 25°C в течение 30 мин. В конце взаимодействия систему подвергали вакуумной фильтрации через мембраны Whatman GFB, которые трижды промывали 5 мл 100 мМ охлажденного на льду хлорида натрия. Радиоактивность мембран измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Неспецифическое связывание блокировали 100 М габапентина. Рассчитывали степень ингибирования соединением связывания радиоактивно меченного габапентина с синаптической плазматической мембраной, а также рассчитывали IC $_{50}$ соединения. IC $_{50}$ для соединения 1 составляет 3,96 нМ. Соединение 1 обладает хорошей способностью конкурентно связываться с белком Cav α 2 δ потенциал-зависимого кальциевого канала.

2. Животные модели с лигатурой спинномозгового нерва L5-L6 (SNL).

Шести-семи недельных самцов крыс линии SD (от Charles River) анестезировали с помощью 5% изофлурана в условиях проведения процедур на животных. Анестезированных животных помещали в положение лежа на животе, делали разрез на уровне 5-го поясничного позвонка. Кожу раскрывали, чтобы обнажить левую паравертебральную мышцу, и L5 и L6 спинальные нервы обнажали посредством рассечения слой за слоем. Для лигирования дистальных отделов L5 и L6 дорсальных корешковых ганглиев использовали хирургическую проволоку толщиной 4-0. Мышцы и кожу сшивали слой за слоем, и животных оставляли для восстановления в течение одной недели.

После восстановления модельных животных тестировали на проявление боли при касании с помощью нити фон Фрея (DanMic Global; USA). Метод "вверх-вниз" использовали для измерения силы, приложенной к животным при 50% реакции отдергивания лапы (г; 50% PWT). В первую очередь отбирали группу животных, реагирующих на силу в 1-5 г при 50%-PWT. Перед введением соединений животных тестировали на базовые величины прилагаемой силы, после чего перорально вводили различные соединения (приготовленные в виде смеси с 5% карбоксиметилцеллюлозой натрия), и реакцию животных на боль в различные моменты времени проверяли в диапазоне тестирования от 1,0 до 15 г. Результаты тестирования показаны на фиг. 1.

Вывод: соединения по настоящему изобретению могут значительно подавлять повышенную чувствительность к механической боли, вызванную лигатурой спинномозгового нерва у крыс.

3. Крысиная модель ССИ-индуцированной ноцицептивной сенсibilизации.

Крыс линии SD массой 160-180 г закупили у Charles River (Пекин) с номером лицензии sCXK (Пекин)-2012-001 и квалификационным номером 11400700254251.

Для создания модели ССИ проводили хирургическую операцию следующим образом: сначала животных анестезировали, затем обнажали седалищный нерв слева сзади. Катетер PE-90 длиной 2 мм вводили в средний участок седалищного нерва. В конце мышцу и кожу зашивали. Адаптацию левой задней

конечности животного на 15 г проводили, начиная с 10 суток после операции 3 раза в неделю.

Начальное тестирование проводили через 17 суток после операции (начиная с 2 г во время тестирования, с верхним пределом 8 г и нижним пределом 1 г, который представляет собой момент времени -24 ч) с болевым порогом 1-4 г в качестве критерия группировки. Группировку проводили в соответствии с результатами начального теста по 10 животных на группу. Животным в группе не давали пищу, но поили водой в ночное время. На вторые сутки оценивали механическую боль через 2, 4 и 6 ч после перорально-го/внутрижелудочного введения. Испытание начиналось с 8 г; с верхним пределом 15 г и нижним пределом 1 г.

Данные обрабатывали в соответствии с уравнением (1) для расчета значения PWT 50%, где Xf представляет собой логарифмическую величину последних исследованных волокон, использованных в тесте, k - табличное значение (Chaplan et al., 1994), а δ представляет собой среднее различие (здесь 0,224).

$$\text{PWT } 50\%(г) = (10[Xf+k\delta])/10000 \quad [\text{уравнение (1)}]$$

Данные выражали в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($X \pm s$) и статистически анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Даннетта (Graphpad prism 6.01).

Результаты экспериментов, представленные на фиг. 2 и 3, показывают, что порог механической боли у крыс линии SD с моделированным ССИ был значительно повышен после однократного перорального введения соединения 1 и прегабалина. Соединение 1, эффективная доза которого составляет 3 мг/кг, превосходит прегабалин, эффективная доза которого составляет 10 мг/кг.

Хотя были описаны конкретные воплощения изобретения, специалисты в данной области техники должны понимать, что в изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки объема или сущности изобретения. Таким образом, настоящее изобретение предназначено для охвата всех таких изменений и модификаций, которые входят в объем, определенный в прилагаемых пунктах формулы изобретения и их эквивалентах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

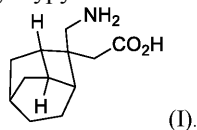
(1) активное вещество, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 1 до 45 мас.%;

(2) наполнитель в количестве от 50 до 95 мас.%, содержащий маннит в количестве от 9 до 35 мас.%, микрокристаллическую целлюлозу А в количестве от 3 до 60 мас.% и микрокристаллическую целлюлозу В в количестве от 17 до 72 мас.%, где микрокристаллическая целлюлоза А выбрана из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы РН14, микрокристаллической целлюлозы РН12, микрокристаллической целлюлозы 12 и микрокристаллической целлюлозы 14; микрокристаллическая целлюлоза В выбрана из группы, состоящей из микрокристаллических целлюлоз РН102, РН105, РН103, РН301, РН101, РН112, РН302 и микрокристаллических целлюлоз 102, 105, 103, 301, 101, 112, 302; и

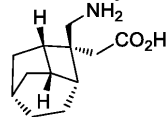
(3) одно или более чем одно смазывающее вещество в количестве от 0,1 до 5,5 мас.%;

где сумма массовых процентов всех компонентов составляет 100%;

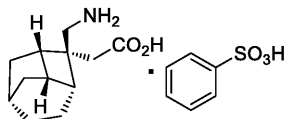
где формула (I) имеет следующую структуру:



2. Композиция по п.1, где формула (I) имеет следующую структуру:



3. Композиция по п.2, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:

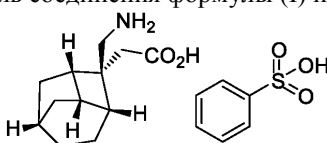


4. Композиция по п.1, где активное вещество включено в количестве от 1 до 25 мас.%.

5. Композиция по п.1, где микрокристаллическая целлюлоза содержит микрокристаллическую целлюлозу 102 и микрокристаллическую целлюлозу 12.

6. Композиция по п.1, где смазывающее вещество представляет собой одно или более чем одно смазывающее вещество, выбранное из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и бегената глицерина, предпочтительно стеарат магния.

7. Композиция по п.6, где смазывающее вещество включено в количестве от 0,5 до 2 мас.%.
 8. Композиция по п.1, дополнительно содержащая одно или более чем одно связующее вещество, которое выбрано из гидроксипропилцеллюлозы или повидона.
 9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая один или более чем один разрыхлитель, который выбран из кроскармеллозы натрия и карбоксиметилкрахмала натрия.
 10. Композиция по п.1, дополнительно содержащая один или более чем один скользящий агент, который выбран из диоксида кремния или талька.
 11. Композиция по п.1, которая находится в форме капсулы или таблетки.
 12. Композиция по п.11, содержащая:
 (1) фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) в качестве активного вещества, которая включена в количестве от 5 до 21 мас.%;
 (2) наполнитель, содержащий маннит, микрокристаллическую целлюлозу А и микрокристаллическую целлюлозу В, где маннит включен в количестве от 15 до 28 мас.%, микрокристаллическая целлюлоза А включена в количестве от 5 до 8 мас.% и микрокристаллическая целлюлоза В включена в количестве от 56 до 61 мас.%; и
 (3) стеарат магния, который включен в количестве от 0,5 до 0,6 мас.%;
 где общее процентное содержание всех компонентов составляет 100% и фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



13. Композиция по п.12, дополнительно содержащая скользящий агент, выбранный из диоксида кремния или талька.
 14. Композиция по п.12, дополнительно содержащая связующее вещество, выбранное из гидроксипропилцеллюлозы.
 15. Композиция по любому из пп.1-14, где активное вещество присутствует, в пересчете на его свободное основание, в количестве от 1 до 100 мг, предпочтительно в количестве от 5 до 20 мг.
 16. Композиция по любому из пп.1-14, где активное вещество присутствует, в пересчете на его свободное основание, в количестве 5 или 20 мг.
 17. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.1-14 в форме капсулы, включающий:
 1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
 2) добавление просеянного активного вещества и наполнителя в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
 3) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для смешивания со смесью, полученной на стадии (2); и
 4) наполнение капсулы смесью, полученной на стадии (3).
 18. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.1-14 в форме капсулы, включающий:
 1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 60 меш и пропускание наполнителя через сито с размером ячеек 40 меш для использования;
 2) приготовление 40% водного раствора этанола в качестве растворителя;
 3) добавление просеянного активного вещества и наполнителя со связующим веществом в гранулятор для влажного гранулирования и добавление растворителя, полученного на стадии (2), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала;
 4) пропускание мягкого материала через сито с получением частиц, и проведение статической сушки или динамической сушки в псевдооживленном слое;
 5) гранулирование высушенного мягкого материала и затем добавление его со скользящим агентом и разрыхлителем в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;
 6) добавление смазывающего вещества в смеситель с разнонаправленным движением для смешивания;
 7) наполнение капсулы смесью, полученной на стадии (6); или,
 альтернативно, стадии (2) и (3) могут быть заменены на:
 2-1) приготовление связующего вещества и 40% водного раствора этанола в виде раствора связующего вещества;
 3-1) добавление активного вещества и наполнителя в гранулятор для влажного гранулирования и добавление раствора связующего вещества, полученного на стадии (2-1), для смешивания под воздействием сдвига с получением мягкого материала.

19. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.1-14 в форме таблетки, включающий:

1) пропускание активных веществ через сито с размером ячеек 100 меш и пропускание наполнителя и разрыхлителя через сито с размером ячеек 60 меш;

2) добавление просеянного активного вещества, наполнителя и разрыхлителя в высокоскоростной гранулятор для влажного гранулирования для равномерного перемешивания;

3) добавление связующего растворителя в смешанный порошок, полученный на стадии (2), с получением мягкого материала;

4) пропускание мягкого материала через сито с размером ячеек 20 меш для получения частиц, затем проведение статической сушки или динамической сушки в псевдооживленном слое для доведения влагосодержания до менее 2%;

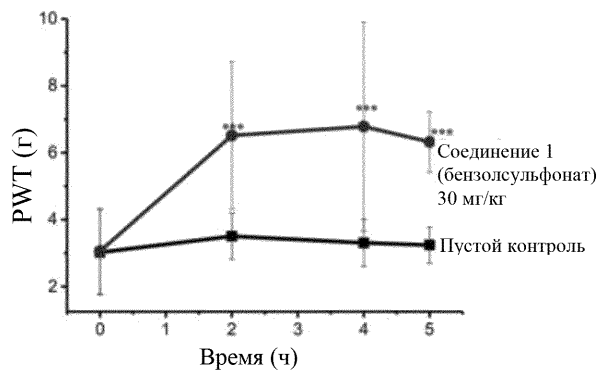
5) пропускание высушенных частиц через сито с размером ячеек 24 меш для гранулирования, добавление гранул со смазывающим веществом в смеситель с разнонаправленным движением для равномерного перемешивания;

6) прессование смеси, полученной на стадии (5), в форме таблеток;

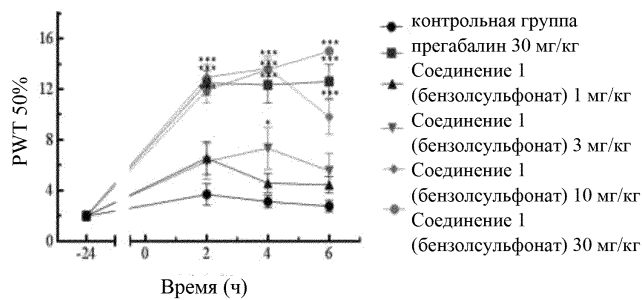
альтернативно, стадии (3) и (4) могут быть заменены на:

(3-1) добавление смешанного порошка, полученного на стадии (2), в псевдооживленный слой, подачу раствора связующего вещества в псевдооживленный слой посредством перистальтического насоса и получение частиц посредством верхнего распыления.

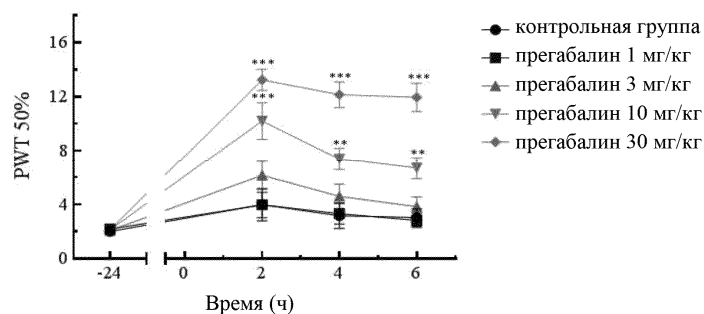
20. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-14 в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения механической боли.



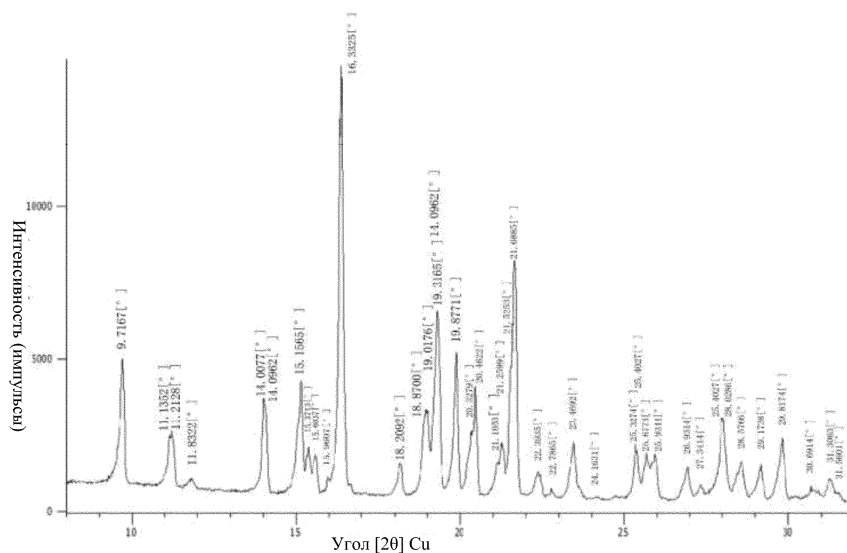
Фиг. 1



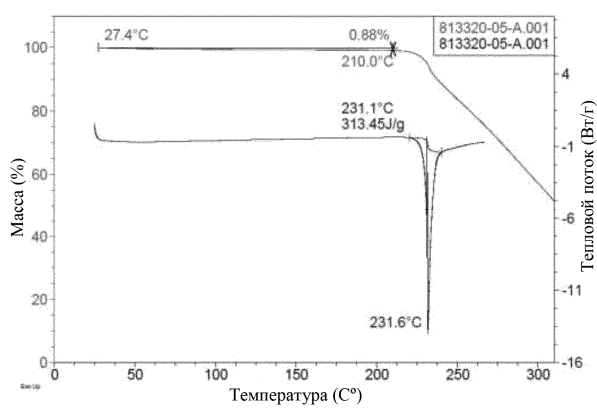
Фиг. 2



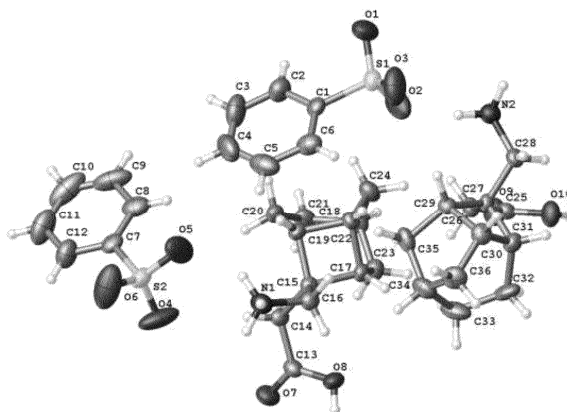
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6