

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092062** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.21

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БРЕКСПИПРАЗОЛ**

---

(31) 18461541.7

(72) Изобретатель:

(32) 2018.03.26

**Гарбера Камиль, Вос-Латоси  
Катажина (PL)**

(33) EP

(86) PCT/EP2019/057016

(74) Представитель:

(87) WO 2019/185432 2019.10.03

**Носырева Е.Л. (RU)**

(71) Заявитель:

**АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, предусматривающей гранулят, содержащий брекспипразол, где гранулят получен путем влажной грануляции носителя с применением гранулирующей жидкости, которая представляет собой раствор брекспипразола в системе растворителей. Настоящее изобретение также относится к грануляту, применяемому в фармацевтической композиции, и к стандартной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, а также к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол.

**202092062**

**A1**

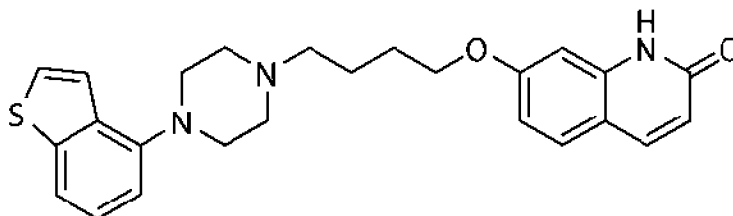
**A1**

**202092062**

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БРЕКСПИПРАЗОЛ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, и к стандартной лекарственной форме, содержащей данную фармацевтическую композицию. Настоящее изобретение также относится к конкретному грануляту в фармацевтической композиции.

Брекспипразол (7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутоксид]-1H-хинолин-2-он), доступный на рынке под торговым названием Rexulti(R), представляет собой относительно новый частичный агонист дофаминовых рецепторов D2 и серотониновых рецепторов 1A, описанный как модулятор серотонин-дофаминовой активности (SDAM), и сильный антагонист серотониновых рецепторов 2A, норадренергических рецепторов альфа-1B и -2C. Брекспипразол был одобрен для лечения шизофрении и в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства (MDD). Брекспипразол был впервые раскрыт в публикации PCT WO 2006112464 и характеризуется следующей структурой:



Брекспипразол характеризуется низкой растворимостью в воде; следовательно, для улучшения его растворимости следует принимать особые меры. В целом, способы для повышения растворимости малорастворимых соединений известны из уровня техники. Например, один такой способ заключается в тщательном подборе вспомогательных веществ путем включения солюбилизаторов, а другой предусматривает снижение гранулометрического состава малорастворимого соединения до диапазона от нескольких микрометров до нескольких десятков микрометров.

Для такого снижения требуется специальное оборудование, такое как мельницы или распылительные сушилки. Малорастворимые соединения могут подвергаться разложению в условиях способа снижения гранулометрического состава, а также такая отдельная стадия способа может обуславливать потерю веса.

Было несколько попыток решения проблемы низкой растворимости брекспипразола.

Заявка на европейский патент EP 2767285 (Ostuka) относится к таблетке, содержащей брекспипразол в качестве активного ингредиента. Таблетка также включает лактозу, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу или подобное вспомогательное вещество, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия или подобный разрыхлитель и гидроксипропилцеллюлозу или подобное связующее вещество. Таблетка характеризуется подходящими характеристиками распадаемости и демонстрирует допустимые результаты в испытаниях растворения. Способ получения таблетки предусматривает гранулирование смеси, содержащей брекспипразол, вспомогательное вещество (a), связующее вещество (b) и разрыхлитель (c), и дополнительное их смешивание со смазывающим веществом (d). В данном способе в способе грануляции брекспипразол остается в виде твердого вещества.

Заявка на патент Китая CN 105412036 относится к таблетке, которая распадается в полости рта, содержащей брекспипразол, при этом улучшение растворения обеспечивают путем уменьшения размера частиц действующего вещества до менее 10 мкм в ходе способа совместного измельчения с использованием лактозы. Уменьшение размера частиц является распространенной и общеизвестной методикой, применяемой для улучшения растворения. Более того, известно, что данный метод, заключающийся в уменьшении размера частиц, влияет на стабильность конечного продукта. Приложение дополнительного механического усилия в отношении активного ингредиента может ускорять термическое и химическое разложение действующего вещества. Кроме того, способы совместного измельчения характеризуются склонностью к образованию неоднородных смесей активных ингредиентов и вспомогательных веществ. Часто данная проблема решается путем включения дополнительной технологической операции, которая обеспечивает получение однородного конечного продукта. Способ, описанный в приведенной заявке на патент

Китай, предусматривает после совместного измельчения с лактозой стадию влажной грануляции, что дополнительно повышает его общую сложность и стоимость.

В свою очередь, заявка на европейский патент EP 2797631 (Otsuka) относится к фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол и замещенный бета-циклодекстрин. Бета-циклодекстрины улучшают растворимость малорастворимых веществ путем образования комплекса включения, который демонстрирует высокую растворимость в воде.

К сожалению, для разработки композиции с подходящими характеристиками растворимости важным является не только тщательный подбор вспомогательных веществ, связующих веществ, разрыхлителей и других ингредиентов, обычно применяемых в фармацевтических композициях. Гранулометрический состав брекспипразола также играет ключевую роль: он сильно влияет на профиль растворения фармацевтических композиций, содержащих брекспипразол, и, следовательно, вызывает проблемы в отношении разработки фармацевтического состава с указанным профилем растворения.

Следовательно, желательно разработать фармацевтическую композицию, содержащую брекспипразол, которая обеспечит высокую растворимость и исключит влияние гранулометрического состава брекспипразола на растворение.

Данная цель достигается с помощью фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая предусматривает гранулят, содержащий брекспипразол, где гранулят получен путем влажной грануляции носителя с применением гранулирующей жидкости, которая представляет собой раствор брекспипразола в системе растворителей.

Такая фармацевтическая композиция обеспечивает полное исключение влияния гранулометрического состава брекспипразола на растворение брекспипразола. Кроме того, неожиданно процесс растворения можно легко контролировать посредством площади поверхности носителя, применяемого в фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Авторы настоящего изобретения заметили, что чем больше площадь поверхности носителя, тем быстрее происходит растворение брекспипразола.

Данное наблюдение является другой крайне важной особенностью настоящего изобретения.

Брекспипразол может присутствовать в фармацевтической композиции в любом подходящем количестве. Однако заявитель обнаружил, что фармацевтическая композиция должна содержать от 0,20 вес. % до 15 вес. % брекспипразола. Из-за относительно низкой дозы брекспипразола, применяемой в терапии, количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащие более 15 вес. % брекспипразола, будут слишком малыми и неудобными для ежедневного введения. Количества менее чем 0,20 вес. % будут неподходящими вследствие большого размера конечной лекарственной формы, который может обуславливать затруднения глотания. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит от 0,25 вес. % до 5 вес. % брекспипразола, что обеспечивает характеристики, способствующие соблюдению пациентом режима лечения.

Влажная грануляция, применяемая на стадии грануляции, может представлять собой любой такой способ. Однако предпочтительно влажную грануляцию проводят с применением способа грануляции в псевдооживленном слое. Более предпочтительным является способ грануляции с распылением на псевдооживленный слой.

Предпочтительно раствор содержит брекспипразол, систему растворителей, связующее вещество и необязательно поверхностно-активное вещество.

Система растворителей представляет собой смесь по меньшей мере двух растворителей, которые обеспечивают полное растворение брекспипразола. Выбор подходящей системы растворителей является ключевой стадией. Заявитель обнаружил, что предпочтительной системой растворителей является смесь ацетона, этанола и воды. Более предпочтительно ацетон, этанол и воду применяют в массовом соотношении 7,7:1:1. Данное массовое соотношение в системе растворителей обеспечивает растворение 1 г брекспипразола в 252 г системы растворителей.

Поверхностно-активное вещество представляет собой вещество, которое в общем представляет собой соединение, снижающее поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Предпочтительно в настоящем изобретении поверхностно-активное вещество выбирают из простых эфиров полиоксиэтилена и жирного спирта, сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты,

сложных эфиров полиоксиэтилена и жирной кислоты, сложных эфиров сорбитана, глицеринмоностеарата, полиэтиленгликолей, цетилового спирта, цетостеарилового спирта, стеарилового спирта, полоксамеров, лаурата калия, стеарата триэтаноламина, лаурилсульфата натрия, сульфатов алкилполиоксиэтилена, хлорида бензалкония, бромиды цетилтриметиламмония или хитозанов. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество выбирают из полисорбата 80, полоксамера 188, сорбитанмоноолеата, полисорбата 60 или полиэтиленгликолей.

Связующее вещество представляет собой любое фармацевтически приемлемое соединение, которое обладает связующими свойствами. Предпочтительно в настоящем изобретении связующее вещество выбирают из аравийской камеди, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы (с низкой степенью замещения), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозы, крахмала, поливинилпирролидона или сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля. Более предпочтительно связующее вещество выбирают из сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или аравийской камеди.

Носитель в настоящем изобретении придает объем композиции, что обеспечивает практичность ее изготовления и удобство ее применения потребителем. Носитель представляет собой основу для активных ингредиентов, которые физически присоединены к поверхности носителя. Предпочтительно в настоящем изобретении носитель выбирают из карбоната кальция, фосфата кальция, двухосновного фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, карбоксиметилцеллюлозы кальция, целлюлозы, декстрина и его производных, декстрозы, фруктозы, лактита, лактозы, крахмала и модифицированных крахмалов, карбоната магния, оксида магния, алюмосиликата магния, изомальта, маннита, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, сорбита, крахмала, сахарозы и ксилита, эритрита, или их смеси, или пеллеты. Более предпочтительно носитель выбирают из моногидрата лактозы, алюмосиликата магния, микрокристаллической целлюлозы, изомальта, маннита, двухосновного фосфата кальция, или их смеси, или пеллеты. Применяемые пеллеты могут выбирать из пеллет

из микрокристаллической целлюлозы, сахарных пеллет, лактозных пеллет или их смеси.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к грануляту, содержащему брекспипразол и полученному путем влажной грануляции носителя с применением гранулирующей жидкости, которая предусматривает раствор брекспипразола в системе растворителей.

Предпочтительно брекспипразол содержится в грануляте в количестве от 0,3 вес. % до 20 вес. %. Из-за применения в терапии относительно низких доз брекспипразола количества фармацевтической композиции, содержащей более 20 вес. % брекспипразола в конечной лекарственной форме, будут слишком малы для ежедневного введения, а количества менее чем 0,3 вес. % являются неподходящими вследствие большого размера конечной лекарственной формы, который может обуславливать затруднения глотания.

Предпочтительно влажную грануляцию проводят с применением способа грануляции в псевдооживленном слое. Более предпочтительным является способ грануляции с распылением на псевдооживленный слой.

Предпочтительно раствор брекспипразола содержит брекспипразол, систему растворителей, связующее вещество и необязательно поверхностно-активное вещество.

Предпочтительно система растворителей представляет собой смесь ацетона, этанола и воды. Более предпочтительно ацетон, этанол и воду применяют в массовом соотношении 7,7:1:1.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество выбирают из простых эфиров полиоксиэтилена и жирного спирта, сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты, сложных эфиров полиоксиэтилена и жирной кислоты, сложных эфиров сорбитана, глицеринмоностеарата, полиэтиленгликолей, цетилового спирта, цетостеарилового спирта, стеарилового спирта, полксамеров, лаурата калия, стеарата триэтаноламина, лаурилсульфата натрия, сульфатов алкилполиоксиэтилена, хлорида бензалкония, бромида цетилтриметиламмония или хитозанов. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество выбирают из полисорбата 80, полксамера 188, сорбитанмоноолеата, полисорбата 60 или полиэтиленгликолей.

Предпочтительно связующее вещество выбирают из аравийской камеди, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы (с низкой степенью замещения), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилена, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, крахмала, поливинилпирролидона или сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля. Более предпочтительно связующее вещество выбирают из сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или аравийской камеди.

Предпочтительно носитель выбирают из карбоната кальция, фосфата кальция, двухосновного фосфата кальция, трехосновного сульфата кальция, карбоксиметилцеллюлозы кальция, целлюлозы, декстрина и его производных, декстрозы, фруктозы, лактита, лактозы, крахмала и модифицированных крахмалов, карбоната магния, оксида магния, алюмосиликата магния, изомальта, маннита, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, сорбита, крахмала, сахарозы и ксилита, эритрита или их смеси, или сахарной пеллеты. Более предпочтительно носитель выбирают из моногидрата лактозы, алюмосиликата магния, микрокристаллической целлюлозы, изомальта, маннита, двухосновного фосфата кальция, или их смеси, или сахарной пеллеты.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к стандартной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Предпочтительная стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу. Другие стандартные лекарственные формы были рассмотрены в предыдущих исследованиях.

Четвертый аспект относится к способу изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, который предусматривает следующие стадии:

- a) получение раствора связующего вещества, брекспипразола и необязательно поверхностно-активного вещества в системе растворителей;
- b) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии a).



Все предпочтительные связующие вещества, системы растворителей, носители, необязательно поверхностно-активные вещества описаны выше для фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Предпочтительно способ влажной грануляции представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое, и более предпочтительно – грануляцию с распылением на псевдооживленный слой.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению способа влажной грануляции с использованием раствора брекспипразола в качестве гранулирующей жидкости при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол. Такой подход обеспечивает полное исключение влияния гранулометрического состава брекспипразола на профиль растворения брекспипразола. Контролировать процесс растворения брекспипразола можно посредством изменения количества носителя.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению или стандартную лекарственную форму, полученную с применением композиции или гранулята по настоящему изобретению, можно применять для любого терапевтического лечения шизофрении, а также в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства (MDD).

Хотя настоящее изобретение было описано в отношении его конкретных вариантов осуществления, некоторые модификации и эквиваленты будут очевидны специалистам в данной области техники, и предполагается, что они включены в объем настоящего изобретения.

## ПРИМЕРЫ

Пример 1. Получение фармацевтических композиций по настоящему изобретению

Все примеры получали в соответствии со следующим способом. Брекспипразол, применяемый в исследовании, обладал следующими характеристиками D [об., 0,5] 209,3, D [об., 0,9] 313,4 мкм.

Предложенный способ изготовления предусматривал следующие стадии.

- 1) Получение подходящей смеси растворителей и ее нагревание до не более 50°C.

- 2) Добавление и растворение связующего вещества и поверхностно-активного вещества/солубилизатора при непрерывном перемешивании.
- 3) Добавление API и перемешивание до получения прозрачного желтоватого раствора.
- 4) Распыление раствора API на носитель и высушивание материала.
- 5) Добавление ингредиентов внегранулярной фазы.
- 6) Получение конечной лекарственной формы с помощью способа таблетирования или инкапсулирования.

В качестве стадии грануляции применяли грануляцию в псевдооживленном слое.

Ключевой стадией способа изготовления являлось получение раствора. Это предусматривало смесь органических растворителей (аcetона, этанола) и воды в подходящем массовом соотношении 7,7:1:1. Каждый отдельный грамм активного соединения должен был растворяться в 252 г полученной смеси, тем не менее растворимость не была определена точно, и все еще возможно улучшить концентрацию API в растворе.

После получения раствора API полученную смесь распыляли на частицы носителя/разбавителя внутригранулярной фазы. Предпочтительно распыление (грануляцию) проводили с помощью способа грануляции с распылением на псевдооживленный слой. Температура продукта во время способа не должна была превышать 35°C. Как только грануляция была завершена, материал высушивали до содержания влаги 2% вес./вес.

Последняя стадия представляла собой таблетирование или инкапсулирование с необязательным предварительным добавлением ингредиентов внегранулярной фазы. Таблетирование или инкапсулирование могли осуществлять с применением стандартных процедур в области фармацевтических составов.

Примеры композиций приведены далее.

Пример 1			Дозировка 0,25 мг		Дозировка 4,0 мг	
Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	0,25	0,25	4,00	4,0
	Полисорбат 80	Поверхностно-активное вещество	4,00	4,0	4,00	4,0
	Сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля	Связующее вещество/ солюбилизатор	1,20	1,2	1,20	1,2
	Моногидрат лактозы	Носитель/ разбавитель	68,55	68,6	64,80	64,8
	Алюмосиликат магния	Носитель/ разбавитель	10,00	10,0	10,00	10,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	10,00	10,0	10,00	10,0
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	5,00	5,0	5,00	5,0
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,00	1,0	1,00	1,0
	Всего		<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 2 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полоксамер 188	Солюбилизатор	2	2
	Повидон К25	Связующее вещество	5	5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Носитель	83	83
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	5	5
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	1
Всего			<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 3 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Сорбитанмоноолеат	Солюбилизатор	3	3
	HPMC	Связующее вещество	6	6
	Изомальт	Носитель	60	60
ExG	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20	20
	Крахмалгликолят натрия	Разрыхлитель	5	5
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 4 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полисорбат 60	Солюбилизатор	2	2
	HPMC	Связующее вещество	3,5	3,5
	Маннит	Носитель	72,5	72,5
ExG	Моногидрат лактозы	Разбавитель	10	10
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	6	6
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 5 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полоксамер 188	Солюбилизатор	4	4
	Аравийская камедь	Связующее вещество	4	4
	Сахарные пеллеты	Носитель	64	64
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	3	3
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20	20
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	1
	Всего		<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 6 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	Полиэтиленгликоль	Солубилизатор	3,5	3,5
	Аравийская камедь	Связующее вещество	3,5	3,5
	Двухосновный фосфат кальция	Носитель	50	50
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	5	5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	32	32
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 7 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4,4	4,0
	Полисорбат 80	Солубилизатор	1,1	1,0
	Сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля	Связующее вещество	4,5	4,0
	Алюмосиликат магния	Носитель	60,0	54,0
	Кросповидон	Разрыхлитель	3,0	2,7
ExG	Кросповидон	Разрыхлитель	3,0	2,7
	Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	23,0	20,7
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	0,9
	Всего		<b>100</b>	<b>90</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 8 Таблетка	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брекспипразол	Действующее вещество	4	4
	НПС	Связующее вещество	3,5	3,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	Носитель	74,5	74,5
ExG	Моногидрат лактозы	Разбавитель	10	10
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	6	6
	Стеаратфумарат натрия	Смазывающее вещество	2	2
	Всего		<b>100</b>	<b>100</b>

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

Пример 9 Капсула	Ингредиент	Функция	%	мг/UDF
IG	Брексипразол	Действующее вещество	4	4
	Полисорбат 80	Солубилизатор	4	4
	Повидон	Связующее вещество	4	4
	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Носитель	88	88
Заполнитель капсулы	Всего		100	100

IG: ингредиенты внутригранулярной фазы, ExG: ингредиенты внегранулярной фазы,  
UDF: стандартная лекарственная форма.

## Пример 2. Профили растворения для примеров 1 и 7

### Данные растворения

Испытания растворения проводили в ацетатном буфере с pH 4,5, 900 мл, в аппарате с лопастной мешалкой, 50 об./мин., с применением Rexulti 4 мг, партия № BPS00116, в примере 1 и примере 7.

Время [мин.]	Rexulti 4 мг, партия № BPS00116		Пример 1 (Дозировка 4 мг)		Пример 7	
	Среднее значение	RSD	Среднее значение	RSD	Среднее значение	RSD
5	56,0	9,8	65,5	4,3	80,5	2,9
10	74,7	6,3	86,3	1,2	88,2	2,1
15	84,2	5,1	93,6	1,9	92,2	2,8
20	89,3	3,7	95,6	1,1	96,1	2,0
30	92,6	3,0	99,6	1,8	97,7	3,1

Сравнение профилей растворения для Rexulti 4 мг, партия № BPS00116, а также примеров 1 и 7 с дозировкой 4 мг представлено на фиг. 1.

Результаты растворения демонстрировали надлежащую скорость растворения, сравнимую и даже большую, чем у контрольного лекарственного препарата. Пример 7

продемонстрировал более быстрое высвобождение лекарственного средства, чем пример 1, из-за большей площади поверхности носителя. Носитель, который применяли в примере 7, представлял собой алюмосиликат магния (Neusilin(R)), который характеризовался очень большой площадью поверхности. В примере 1 в качестве основы применяли смешанный носитель, состоящий из алюмосиликата магния и моногидрата лактозы в приблизительном весовом соотношении 1:7. Введение такого большого количества моногидрата лактозы с малой площадью поверхности приводило к более низкому профилю растворения. Таким образом, путем конкретного подбора носителей с учетом их площадей поверхности было возможно очень точно контролировать профили растворения и при необходимости их регулировать.

Дополнительно следует отметить, что растворение в примере 1 и 7 (растворение 99,6% и 97,7% после 30 мин. соответственно) было лучше, чем в примере из CN 105412036 (более 85%, но не более 90%, исходя из фиг. 1 CN 105412036).

Представленная технология представляла собой вызывающее интерес усовершенствование способов изготовления, описанных в EP 2767285 A1. Большое преимущество фармацевтической композиции по настоящему изобретению заключается в способности к исключению влияния гранулометрического состава брекспипразола за счет растворения брекспипразола в подходящей системе растворителей и распыления его на частицы носителя. Брекспипразол, который применяли для получения таблеток в примере 1 и примере 7, относился к крупной фракции с гранулометрическим составом, представленным ниже.

PSD	D [об., 0,1]	D [об., 0,5]	D [об., 0,9]
Брекспипразол (партия: 85.164.s.3)	108,8 мкм	209,3 мкм	313,4 мкм

Как дополнительный довод в пользу фармацевтической композиции по настоящему изобретению, получали контрольные таблетки для демонстрации их эффективности с различным гранулометрическим составом брекспипразола. Партию брекспипразола 185.164.s.3 измельчали с получением двух гранулометрических составов. Образец 1 характеризовался D09 около 100 мкм, а образец 2 характеризовался D09 около 30 мкм. Таблетки получали в соответствии с технологией, описанной в EP 2767285 A1, с применением данных двух образцов брекспипразола. Результаты в виде профиля

растворения явно демонстрировали, что контрольные таблетки являются чувствительными к гранулометрическому составу брекспипразола, и их растворимость сильно зависит от гранулометрического состава. В отличие от них, таблетки, полученные из фармацевтической композиции по настоящему изобретению, с брекспипразолом, характеризующимся D09 вплоть до 300 мкм, показали профиль растворения, сравнимый с таковым у Rexulti.

Компоненты*	Образец 1 (100 мкм)		Образец 2 (30 мкм)	
	%	мг/табл.	%	мг/табл.
Брекспипразол (D09, 100 мкм)	4,45	4,0	-	-
Брекспипразол (D09, 30 мкм)	-	-	4,45	4,0
Моногидрат лактозы	49,33	44,4	49,33	44,4
Кукурузный крахмал	22,22	20,0	22,22	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза MCC 301	11,11	10,0	11,11	10,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения L-НРС (LH 11)	11,11	10,0	11,11	10,0
Гидроксипропилцеллюлоза НРС EF	1,11	1,0	1,11	1,0
Стеарат магния	0,67	0,6	0,67	0,6
*Предполагалось, что такой качественный и количественный состав соответствовал таковому у Rexulti.				

### Пример 3. Данные стабильности

Испытания в отношении стабильности проводили для таблеток из примера 1 (4 мг), упакованных в контурную ячейковую упаковку из ПВДХ. Контурную ячейковую упаковку помещали в камеры для испытания стабильности в условиях технологических испытаний (40°C, отн. влажн. 75%). Таблетки анализировали с помощью HPLC через 1, 2 и 3 месяца и сравнивали с начальной точкой.



Результаты в начальной точке	Сумма примесей
Пример 1	0,14
таблетка Rexulti ТМ 4 мг (рынок США, партия № BPS00115A)	0,36*
*В соответствии с IP.com, номер: IPCOM000245389D	

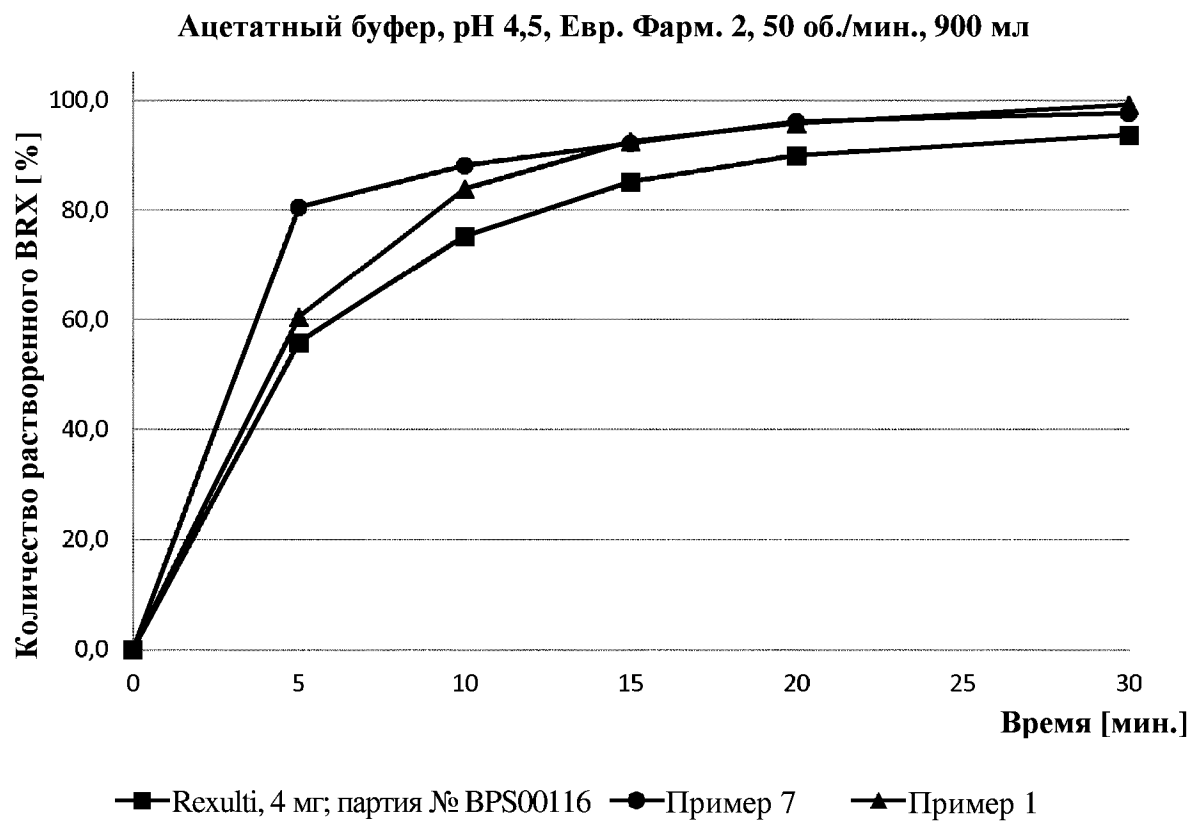
	Пример 1			
	Начало	1 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%	2 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%	3 месяц, 40°C, отн. влажн. 75%
Сумма примесей	0,14	0,24	0,15	<LOQ

Следовательно, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением обеспечивали не только большую скорость растворения, сравнимую с растворами, раскрытыми в предыдущих исследованиях, но также значительную стабильность даже после 3 месяцев в условиях технологических испытаний.

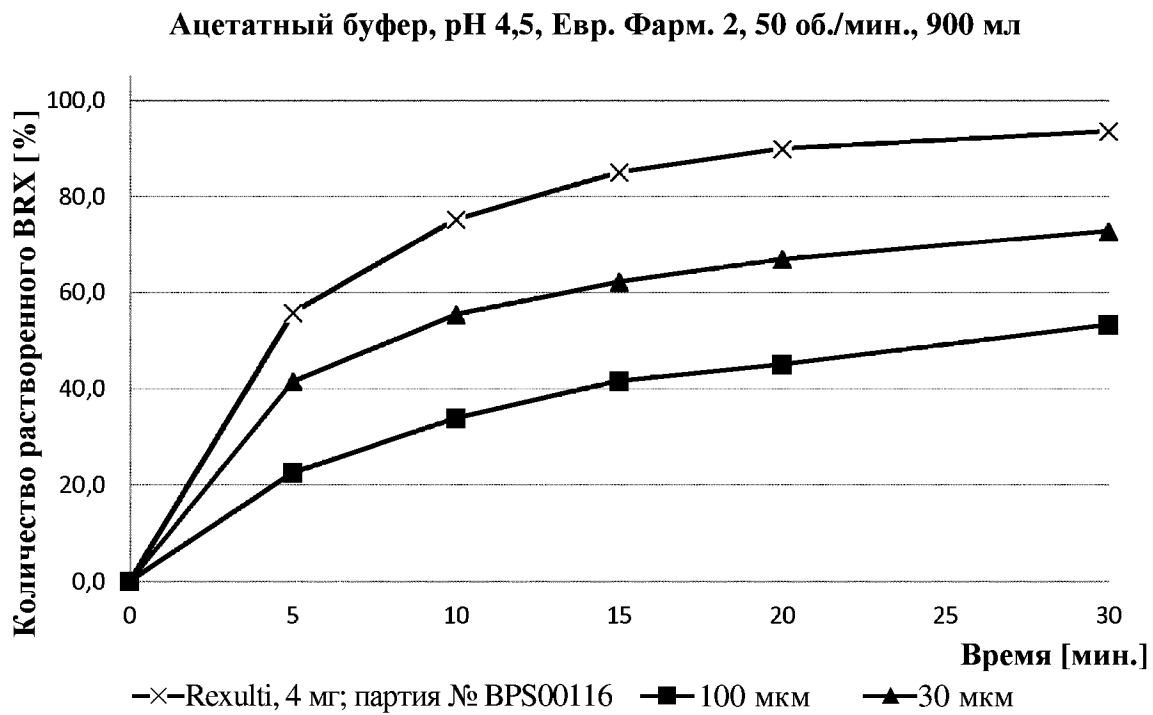
### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, которая предусматривает гранулят, содержащий брекспипразол, где гранулят получен путем влажной грануляции носителя с применением гранулирующей жидкости, которая представляет собой раствор брекспипразола в системе растворителей.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит от 0,20 вес. % до 15 вес. % брекспипразола.
3. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где гранулят получен с применением грануляции в псевдооживленном слое.
4. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где раствор брекспипразола содержит брекспипразол, систему растворителей, связующее вещество и необязательно поверхностно-активное вещество.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где система растворителей представляет собой смесь ацетона, этанола и воды.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где ацетон, этанол и вода применены в массовом соотношении 7,7:1:1.
7. Фармацевтическая композиция по п. 4, где поверхностно-активное вещество выбрано из полисорбата 80, поллоксамера 188, сорбитанмоноолеата, полисорбата 60 или полиэтиленгликоля.
8. Фармацевтическая композиция по п. 4, где связующее вещество выбрано из сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или аравийской камеди.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где носитель выбран из моногидрата лактозы, алюмосиликата магния, микрористаллической целлюлозы, изомальта, маннита, двухосновного фосфата кальция, или их смеси, или пеллеты.

10. Гранулят, содержащий брекспипразол и полученный путем влажной грануляции носителя с применением гранулирующей жидкости, где гранулирующая жидкость предусматривает раствор брекспипразола в системе растворителей.
11. Гранулят по п. 10, где носитель, раствор брекспипразола и система растворителей определены в пп. 1-9.
12. Стандартная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-9.
13. Способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол, предусматривающий следующие стадии:
  - а) получение раствора связующего вещества, брекспипразола и необязательно поверхностно-активного вещества в системе растворителей;
  - б) осуществление влажной грануляции носителя с раствором, полученным на стадии а).
14. Способ по п. 13, где система растворителей представляет собой смесь ацетона, этанола и воды.
15. Способ по п. 13 или п. 14, где носитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество определены в любом из предыдущих пунктов.
16. Способ по любому из пп. 13-15, где влажная грануляция представляет собой грануляцию в псевдооживленном слое.
17. Применение способа влажной грануляции с использованием раствора брекспипразола в качестве гранулирующей жидкости при получении фармацевтической композиции, содержащей брекспипразол.



Фиг. 1



Фиг. 2