

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191371** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.27

(22) Дата подачи заявки
2019.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 2018-234689

(32) 2018.12.14

(33) JP

(86) PCT/JP2019/049019

(87) WO 2020/122243 2020.06.18

(71) Заявитель:

ФУДЖИФИЛМ КОРПОРЕЙШН (JP)

(72) Изобретатель:

Кано Ацуси, Тойонага Со (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложена фармацевтическая композиция, включающая аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение, и антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии, где содержание антацида составляет от 10 до 100 мас.ч. на 100 мас.ч. кислотного полимерного соединения; и способ ее получения.

A1

202191371

202191371

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567805EA/55

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Предпосылки создания изобретения

1. Область, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции и способу ее получения.

2. Описание предшествующего уровня техники

[0002] Для всасывания фармацевтического активного ингредиента в организм молекулам фармацевтического активного ингредиента необходимо раствориться в пищеварительном соке, содержащем воду, в пищеварительном тракте.

В последние годы был разработан фармацевтический активный ингредиент, имеющий растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, который плохо растворим в воде. Аморфная твердая дисперсия известна как одно из средств улучшения абсорбционных свойств такого плохо растворимого в воде фармацевтического активного ингредиента в организме.

Аморфная твердая дисперсия имеет, например, форму, в которой фармацевтический активный ингредиент диспергирован в твердом носителе, состоящем из водорастворимого полимерного соединения или подобного в молекулярном состоянии (то есть в аморфном состоянии). Считается, что фармацевтическая композиция, включающая аморфную твердую дисперсию, имеет повышенную растворимость из-за того, что активный ингредиент находится в аморфном состоянии даже в том случае, когда это фармацевтический активный ингредиент, который плохо растворяется в воде, а также демонстрирует дальнейшее усиление растворения при растворении водорастворимого полимерного соединения.

[0003] JP2014-521745A раскрывает аморфный препарат, включающий фармацевтический активный ингредиент, алюмосиликат магния в качестве неорганической матрицы и вторичный полимер.

JP2007-511608A раскрывает систему для транспортировки лечебного агента, имеющего низкую растворимость в воде, которая включает смесь, содержащую лечебный агент и водорастворимый полимер, и контактирующего с ней алюмометасиликата магния в качестве носителя в форме пористых частиц.

JP2017-075106A раскрывает таблетку, включающую твердую дисперсию, содержащую алюмометасиликат магния, имеющий распределение размеров частиц D90/D10 равное 4 или более, водорастворимое полимерное вещество и фармацевтический активный ингредиент.

Сущность изобретения

[0004] Для фармацевтической композиции, включающей аморфную твердую дисперсию, метод испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего большую буферную емкость и большое количество жидкости (в

частности, способ с использованием лопастной мешалки метода испытания на растворимость Японской фармакопеи), может быть принят в качестве метода подтверждения свойств растворения фармацевтического активного ингредиента. Однако условия этого метода испытания на растворимость очень далеки от окружающей среды в пищеварительном тракте (в частности, в кишечнике). Поэтому метод испытания на растворимость (например, метод испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости) осуществляли в среде, близкой к среде пищеварительного тракта, и исследовали фармацевтическую композицию, включающую аморфную твердую дисперсию, которая имеет превосходные свойства растворения фармацевтического активного ингредиента даже в условиях этого метода испытания на растворимость.

[0005] Например, кислотное полимерное соединение, которое является одним из водорастворимых полимерных соединений, можно использовать в качестве твердого носителя, составляющего аморфную твердую дисперсию. В случае, когда фармацевтическую композицию, включающую аморфную твердую дисперсию с использованием кислотного полимерного соединения, применяют в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости, рН испытываемого раствора падает в определенной области, где растворяются некоторые кислотные полимерные соединения, и дальнейшее растворение кислотного полимерного соединения в этой области затрудняется. Это связано с тем, что рН испытываемого раствора подвержен колебаниям из-за слабой буферной емкости и небольшого количества жидкости. Таким образом, в случае, когда кислотное полимерное соединение становится трудно растворимым, фармацевтический активный ингредиент также становится трудно растворимым, что приводит к проблеме снижения свойств растворения фармацевтического активного ингредиента. Предполагается, что такая проблема возникает и в пищеварительном тракте (в частности, в кишечнике).

[0006] Следовательно, цель согласно варианту осуществления настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить фармацевтическую композицию, обладающую превосходными свойствами растворения фармацевтического активного ингредиента даже в случае применения в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости; и способ ее получения.

[0007] Средства для достижения вышеуказанной цели включают следующие аспекты.

<1> Фармацевтическая композиция, включающая:

аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение; и

антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии,

где содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.

[0008] <2> Фармацевтическая композиция по пункту <1>, в которой фармацевтический активный ингредиент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из лопинавира, ритонавира, этравирина, телапревира, ледипасвира, ивакафтора, люмакафтора, деламанида, итраконазола, позаконазола, вемурафениба, энзалутамида, фенофибрата, паритапревира и нилотиниба.

<3> Фармацевтическая композиция по пункту <1> или <2>, в которой фармацевтический активный ингредиент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из лопинавира и ритонавира.

[0009] <4> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <3>, в которой кислотное полимерное соединение представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из ацетатсукцината гипромеллозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, фталата гипромеллозы, ацетатфталата целлюлозы, сополимера метакриловой кислоты L, сополимера метакриловой кислоты S и поливинилацетатфталата.

<5> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <4>, в которой кислотное полимерное соединение представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из ацетатсукцината гипромеллозы и карбоксиметилэтилцеллюлозы.

<6> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <5>, где содержание кислотного полимерного соединения составляет от 10 массовых частей до 1000 массовых частей на 100 массовых частей фармацевтического активного ингредиента.

[0010] <7> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <6>, в которой антацид представляет собой антацид, имеющий кислотонейтрализующую способность 50 мл или более в методе испытания кислотонейтрализующей способности антацида, установленном Японской фармакопеей.

<8> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <7>, в которой антацид представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из алюмометасиликата магния, высушенного геля гидроксида алюминия, карбоната натрия, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, синтетического силиката алюминия и синтетического гидротальцита.

<9> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <8>, в которой антацид представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из алюмометасиликата магния и высушенного геля гидроксида алюминия.

<10> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <9>, в которой антацид представляет собой алюмометасиликат магния.

[0011] <11> Фармацевтическая композиция по любому из пунктов <1> - <10>, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

<12> Фармацевтическая композиция по пункту <11>, где содержание фармацевтического активного ингредиента в одной дозе фармацевтической композиции

составляет 50 мг или более.

[0012] <13> Способ получения фармацевтической композиции, включающий:
стадию смешивания аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение, с антацидом для получения смешанного порошка.

[0013] <14> Способ получения фармацевтической композиции по пункту <13>, в котором аморфную твердую дисперсию получают посредством

стадии получения раствора, содержащего фармацевтический активный ингредиент, кислотное полимерное соединение и растворитель, и

стадии распылительной сушки раствора.

<15> Способ получения фармацевтической композиции по пункту <13> или <14>, дополнительно включающий:

стадию гранулирования смешанного порошка с получением гранулированного продукта.

<16> Способ получения фармацевтической композиции по пункту <15>, в котором гранулирование представляет собой сухое гранулирование.

<17> Способ получения фармацевтической композиции по пункту <13> или <14>, дополнительно включающий:

стадию прессования смешанного порошка для формирования таблетки.

<18> Способ получения фармацевтической композиции по пункту <15> или <16>, дополнительно включающий:

стадию прессования гранулированного продукта для формирования таблетки.

[0014] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция, обладающая превосходными свойствами растворения фармацевтического активного ингредиента даже в случае применения в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости; и способ ее получения.

Описание предпочтительных вариантов осуществления

[0015] Далее фармацевтическая композиция по настоящему изобретению и способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению будут описаны со ссылкой на варианты осуществления. Однако настоящее изобретение не ограничивается следующими вариантами осуществления и может быть осуществлено с соответствующими модификациями без отступления от его сущности и объема.

[0016] В настоящем раскрытии любой числовой диапазон, указанный с использованием термина “до” означает диапазон, включающий числовые значения, описанные перед и после “до” как минимальное значение и максимальное значение, соответственно.

В любом числовом диапазоне, поэтапно описанном в настоящем раскрытии,

значение верхнего предела или значение нижнего предела, описанное в определенном числовом диапазоне, может быть заменено значением верхнего предела или значением нижнего предела другого числового диапазона, описанного поэтапно. Кроме того, в любом числовом диапазоне, описанном в настоящем раскрытии, значение верхнего предела или значение нижнего предела, описанное в определенном числовом диапазоне, может быть заменено значениями, показанными в Примерах.

В настоящем раскрытии комбинация двух или более предпочтительных аспектов является более предпочтительным аспектом.

В настоящем раскрытии в случае, когда присутствует множество веществ, соответствующих каждому ингредиенту, количество каждого ингредиента означает общее количество множества веществ, если не указано иное.

[0017] Термин “стадия” в настоящем раскрытии не только включает в себя независимую стадию, но также включает стадию, которую нельзя четко отличить от другой стадии, но которая все же достигает желаемого эффекта стадии.

[0018] <Фармацевтическая композиция>

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение; и антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии,

где содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.

Далее в заявке “фармацевтический активный ингредиент, имеющий растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее” также указан как “плохо растворимый в воде активный ингредиент”.

[0019] В случае, когда вышеуказанную фармацевтическую композицию, включающую аморфную твердую дисперсию с использованием кислотного полимерного соединения, применяют в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости, рН испытываемого раствора падает в определенной области, где растворяются некоторые кислотные полимерные соединения, и дальнейшее растворение кислотного полимерного соединения в этой области затрудняется. В результате возникает проблема, заключающаяся в том, что фармацевтический активный ингредиент, который содержится в аморфной твердой дисперсии вместе с кислотным полимерным соединением, также становится трудно растворимым.

При таких обстоятельствах, в результате исследований, проведенных авторами настоящего изобретения, вышеуказанная конфигурация фармацевтической композиции настоящего раскрытия теперь была определена как способ, в котором свойства растворения фармацевтического активного ингредиента, содержащегося в аморфной твердой дисперсии вместе с кислотным полимерным соединением, не уменьшаются в случае применения в методе испытания на растворимость с использованием

испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости, при использовании кислотного полимерного соединения в качестве твердого носителя, составляющего аморфную твердую дисперсию.

[0020] Хотя механизм действия, посредством которого фармацевтическая композиция по настоящему изобретению проявляет такой эффект, как превосходные свойства растворения фармацевтического активного ингредиента даже в случае применения в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости, не ясен, он предположительно является следующим.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотное полимерное соединение, и антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии. Содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.

Антацид выполняет функцию нейтрализации кислоты и, следовательно, способен подавлять падение pH испытываемого раствора в области растворения кислотного полимерного соединения в случае, когда используют испытываемый раствор, имеющий слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости. В фармацевтической композиции по настоящему изобретению антацид присутствует вне аморфной твердой дисперсии, и поэтому антацид может контактировать с испытываемым раствором раньше кислотного полимерного соединения в аморфной твердой дисперсии в методе испытания на растворимость. Таким образом считается, что растворение кислотного полимерного соединения в аморфной твердой дисперсии в испытываемом растворе протекает без застоя, и поэтому свойства растворения фармацевтического активного ингредиента, содержащегося в аморфной твердой дисперсии, не ухудшаются.

Кроме того, в случае, когда антацид для предотвращения застоя растворения кислотного полимерного соединения в испытываемом растворе включен вне аморфной твердой дисперсии, содержание антацида может быть уменьшено по сравнению со случаем, когда антацид включен внутрь аморфной твердой дисперсии. То есть, в случае, когда содержание антацида, присутствующего вне аморфной твердой дисперсии, находится в пределах указанного выше диапазона, растворение кислотного полимерного соединения в аморфной твердой дисперсии в испытываемом растворе может протекать без застоя.

Кроме того, уменьшение содержания антацида в фармацевтической композиции также обеспечивает преимущество, заключающееся в том, что в случае, когда фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, таблетку можно уменьшить в размере и улучшить ее лечебное действие.

[0021] В соответствии с фармацевтической композицией по настоящему изобретению считается, что свойства растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента улучшаются, чтобы тем самым усилить абсорбционные свойства плохо

растворимого в воде активного ингредиента в организме, и поэтому ожидают, что лекарственная эффективность плохо растворимого в воде активного ингредиента может быстро проявляться *in vivo*.

Вышеприведенное описание механизма действия основано на предварительной оценке и не ограничивает интерпретацию механизма действия фармацевтической композиции по настоящему изобретению, но показано в качестве примера возможного механизма оценки.

В настоящей заявке “метод испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости” и метод оценки свойств растворения при помощи этого метода испытания на растворимость будут подробно описаны в Примерах.

[0022] Хотя вышеуказанные JP2014-521745A, JP2007-511608A и JP2017-075106A раскрывают фармацевтическую композицию, включающую алюмосиликат магния, который является примером антацида, антацид включен внутрь аморфной твердой дисперсии, которая, следовательно, не подпадает под конфигурацию фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Кроме того, вышеуказанные JP2014-521745A, JP2007-511608A и JP2017-075106A не уделяют внимания свойствам растворения плохо растворимого в воде фармацевтического активного ингредиента в случае применения в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости.

[0023] Далее в заявке будут подробно описаны отдельные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

[0024] [Аморфная твердая дисперсия]

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее (плохо растворимый в воде активный ингредиент), и кислотное полимерное соединение.

[0025] [Фармацевтический активный ингредиент, имеющий растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее (плохо растворимый в воде активный ингредиент), и его аморфное вещество]

Плохо растворимый в воде активный ингредиент означает, что он представляет собой ингредиент, который плохо растворим в воде, из числа фармацевтических активных ингредиентов.

В настоящей заявке термин “растворимость в воде” относится к растворимости в воде при 20°C.

[0026] Плохо растворимый в воде активный ингредиент не ограничивается при условии, что такой активный ингредиент демонстрирует вышеуказанную растворимость в воде. Например, является подходящим плохо растворимый в воде активный ингредиент, который имеет большую дозу в случае использования для лечения, и, следовательно,

должен иметь более высокие свойства растворения.

С точки зрения того, что доза имеет тенденцию быть большей в случае использования для лечения, плохо растворимый в воде активный ингредиент предпочтительно представляет собой, например, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из лопинавира, ритонавира, этравирина, телапревира, ледипасвира, ивакафтора, люмакафтора, деламанида, итраконазола, позаконазола, вемурафениба, энзалутамида, фенофибрата, паритапревира и нилотиниба.

[0027] В основном, плохо растворимый в воде активный ингредиент предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из лопинавира и ритонавира, которые известны как лекарственные средства против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

В частности, плохо растворимый в воде активный ингредиент предпочтительно представляет собой комбинацию лопинавира и ритонавира.

[0028] Плохо растворимый в воде активный ингредиент можно получить синтетическим методом или можно получить в виде коммерчески доступного продукта. Например, лопинавир можно синтезировать способом, описанным в US5914332A, а ритонавир можно синтезировать способом, описанным в US5541206A и US5648497A. (Содержание каждого из US5914332A, US5541206A и US5648497A включено в настоящую заявку посредством ссылки.) Кроме того, коммерчески доступный продукт лопинавира можно получить, например, от Sigma-Aldrich Co. LLC, а коммерчески доступный продукт ритонавира можно получить, например, от Sigma-Aldrich Co. LLC.

Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать только один тип плохо растворимого в воде активного ингредиента, или может включать два или более типов плохо растворимых в воде активных ингредиентов в пределах фармацевтически приемлемого диапазона.

[0029] Вышеуказанный плохо растворимый в воде активный ингредиент включен в виде аморфного вещества в аморфную твердую дисперсию.

Аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента подтверждается появлением паттерна гало без появления четкого пика от кристалла плохо растворимого в воде активного ингредиента в фармацевтической композиции в порошковом рентгеноструктурном анализе (PXRD).

Поскольку фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также включает ингредиенты, отличные от плохо растворимого в воде активного ингредиента, аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента подтверждают путем подтверждения паттернов пиков ингредиентов, отличных от плохо растворимого в воде активного ингредиента, включенных в фармацевтическую композицию заранее, вычитая пики, полученные от ингредиентов, отличных от плохо растворимого в воде активного ингредиента, из пиков всей фармацевтической композиции и затем подтверждая появление паттерна гало без появления четкого пика от кристалла плохо растворимого в воде активного ингредиента в фармацевтической композиции.

Способ включения плохо растворимого в воде активного ингредиента в виде аморфного вещества в аморфную твердую дисперсию будет подробно описан в способе получения фармацевтической композиции, который будет описан ниже.

[0030] Содержание плохо растворимого в воде активного ингредиента в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть соответствующим образом установлено в соответствии с целью лечения, профилактики или тому подобному в пределах диапазона, в котором каждый плохо растворимый в воде активный ингредиент является фармацевтически приемлемым.

Например, в случае, когда лопинавир и ритонавир используют в комбинации в качестве плохо растворимых в воде активных ингредиентов, содержание лопинавира в фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно устанавливают в диапазоне от 10 мг до 800 мг (предпочтительно 50 мг - 400 мг) в расчете на одну дозу фармацевтической композиции; и содержание ритонавира в фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно устанавливают в диапазоне от 2,5 мг до 200 мг (предпочтительно 12,5 мг - 100 мг) в расчете на одну дозу фармацевтической композиции.

[0031] В фармацевтической композиции по настоящему изобретению содержание плохо растворимого в воде активного ингредиента в одной дозе фармацевтической композиции составляет предпочтительно 50 мг или более. Верхний предел содержания плохо растворимого в воде активного ингредиента в одной дозе фармацевтической композиции составляет, например, 1000 мг.

Как описано выше, в случае, когда содержание плохо растворимого в воде активного ингредиента в одной дозе фармацевтической композиции составляет 50 мг или более, количество кислотного полимерного соединения, которое усиливает свойства растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента, также увеличивается и соответственно увеличивается количество антацида.

Однако, как описано выше, антацид присутствует вне аморфной твердой дисперсии в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, и поэтому содержание антацида может быть уменьшено по сравнению со случаем, когда антацид присутствует внутри аморфной твердой дисперсии. Поэтому считают, что становится легче подавить увеличение размера таблетки, например, в случае, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению преобразована в таблетку.

[0032] [Кислотное полимерное соединение]

Кислотное полимерное соединение в настоящем раскрытии относится к полимерному соединению, которое имеет уровень pH 6,0 или менее при 20°C его насыщенного водного раствора и растворяется в воде при pH, близком к нейтральному (в частности pH от 5 до 8).

Кислотное полимерное соединение представляет собой ингредиент, который используется по меньшей мере как часть твердого носителя аморфной твердой дисперсии в настоящем изобретении и диспергирует вышеуказанное аморфное вещество плохо

растворимого в воде активного ингредиента.

[0033] Вышеуказанное кислотное полимерное соединение имеет свойство растворяться в воде в случае, когда рН имеет значение 5 или более, но не растворяется или плохо растворяется в воде в случае, когда рН имеет значение ниже 5.

Поэтому в случае, когда кислотное полимерное соединение применяют в методе испытания на растворимость с использованием испытываемого раствора, имеющего слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости, и затем в случае, когда рН испытываемого раствора падает в области, где растворяются некоторые кислотные полимерные соединения, дальнейшее растворение кислотного полимерного соединения в этой области затрудняется.

Однако фармацевтическая композиция по настоящему изобретению способна подавлять падение рН испытываемого раствора, тем самым затрудняя застой растворения кислотного полимерного соединения путем включения антацида, который будет описан ниже, вне аморфной твердой дисперсии.

[0034] Кислотное полимерное соединение не ограничивается при условии, что такое полимерное соединение проявляет вышеуказанные физические свойства. С точки зрения доступности, использования в качестве фармацевтической добавки и т.п. кислотное полимерное соединение предпочтительно представляет собой, например, полимер на основе целлюлозы, имеющий карбокси группу и целлюлозный скелет в его молекуле, (мет)акриловый полимер, имеющий карбоксильную группу в своей молекуле, или полимер на основе винила, имеющий карбоксильную группу в своей молекуле.

Главным образом, полимер на основе целлюлозы, имеющий карбокси группу в его молекуле, является предпочтительным с точки зрения улучшения свойств растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента и с точки зрения подавления кристаллизации аморфного вещества плохо растворимого в воде активного ингредиента в аморфной твердой дисперсии и, таким образом, стабилизации аморфной твердой дисперсии.

[0035] Говоря конкретнее, кислотное полимерное соединение, например, предпочтительно представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей ацетатсукцинат гипромеллозы (также обозначаемый как НРМСАС), карбоксиметилэтилцеллюлозу (также обозначаемую как СМЕС), фталат гипромеллозы (также обозначаемый как НРМСР), ацетатфталат целлюлозы (также обозначаемый как CELLACEFATE), сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты S и поливинилацетатфталат.

[0036] Главным образом, с точки зрения улучшения свойств растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента, кислотное полимерное соединение предпочтительно представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей ацетатсукцинат гипромеллозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, фталат гипромеллозы и ацетатфталат целлюлозы, и особенно предпочтительно по меньшей мере одно, выбранное из группы, включающей ацетатсукцинат гипромеллозы и

карбоксиметилэтилцеллюлозу.

[0037] Молекулярная масса кислотного полимерного соединения конкретно не ограничена.

Молекулярная масса кислотного полимерного соединения составляет, например, предпочтительно 500 или более и 500000 или менее, более предпочтительно 1000 или более и 150000 или менее и еще более предпочтительно 10000 или более и 100000 или менее.

Молекулярную массу кислотного полимерного соединения можно измерить при помощи гель-проникающей хроматографии (ГПХ).

Например, молекулярную массу кислотного полимерного соединения можно определить как значение средневесовой молекулярной массы полистирола в пересчете на полистирол (PST) или пуллулан при помощи ГПХ. В случае, когда средневесовая молекулярная масса кислотного полимерного соединения измеряют с применением такого способа, молекулярную массу можно измерить в пересчете на PST в случае, когда PST растворен в элюенте для измерения, и молекулярную массу можно измерить в пересчете на пуллулан в случае, когда пуллулан растворен в элюенте.

В случае, когда коммерчески доступный продукт используют в качестве кислотного полимерного соединения, для молекулярной массы используют каталожное значение коммерчески доступного продукта.

[0038] Кислотное полимерное соединение можно получить синтетическим методом или можно получить в виде коммерчески доступного продукта.

Примеры коммерчески доступных продуктов ацетатсукцината гипромеллозы включают торговые наименования: Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LF, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) MF, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) HF, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LG, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) MG и Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) HG (все доступны от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и растворы шеллака - MARCOAT (зарегистрированная торговая марка) 125 и MARCOAT (зарегистрированная торговая марка) 125N.

Примеры коммерчески доступных продуктов карбоксиметилэтилцеллюлозы включают торговое наименование: СМЕС (зарегистрированная торговая марка, доступный от Freund Corporation).

Примеры фталата гипромеллозы включают торговое наименование: НРМСР (зарегистрированная торговая марка, доступный от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

Примеры ацетатфталата целлюлозы включают торговое наименование: AQUATERIC (зарегистрированная торговая марка, доступный от FMC Corporation).

Средневесовые молекулярные массы вышеуказанных кислотных полимерных соединений (коммерчески доступные продукты) находятся в диапазоне от 500 или более и до 500000 или менее.

[0039] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может

включать только один тип кислотного полимерного соединения или может включать два или более типов кислотных полимерных соединений.

[0040] Содержание кислотного полимерного соединения составляет предпочтительно от 10 массовых частей до 1000 массовых частей, более предпочтительно от 50 массовых частей до 500 массовых частей и еще более предпочтительно от 100 массовых частей до 300 массовых частей на 100 массовых частей плохо растворимого в воде активного ингредиента.

Использование 10 массовых частей или более кислотного полимерного соединения на 100 массовых частей плохо растворимого в воде активного ингредиента позволяет легко улучшить свойства растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента. Кроме того, устанавливая содержание кислотного полимерного соединения 1000 массовых частей или менее на 100 массовых частей плохо растворимого в воде активного ингредиента, позволяет легко сдерживать увеличение размера таблетки в случае, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку.

[0041] [Антацид]

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает антацид вне вышеуказанной аморфной твердой дисперсии. Содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.

Антацид, также известный как подавляющее кислоту лекарственное средство, обладает эффектом нейтрализации кислоты.

Термин “антацид” в настоящем раскрытии относится к неорганическому соединению металла, обладающему эффектом нейтрализации кислоты, конкретные примеры которого включают оксид металла, гидроксид металла, кислотную соль металла и соединение композитного металла.

Главным образом, с точки зрения облегчения выражения функции, которая не препятствует растворению кислотного полимерного соединения в испытываемом растворе, антацид предпочтительно представляет собой оксид металла, гидроксид металла, кислотную соль металла или композитное металлическое соединение, каждое из которых плохо растворимо в воде.

В настоящей заявке выражение “плохо растворим в воде” по отношению к антациду отличается от вышеуказанного плохо растворимого в воде активного ингредиента и означает, что количество антацида, растворенного в 100 мл воды при 20°C, составляет 100 мг или менее (то есть, растворимость антацида в воде составляет 1 мг/мл или менее).

[0042] Антацид предпочтительно представляет собой антацид, имеющий кислотнейтрализующую способность 50 мл или более (предпочтительно 100 мл или более и более предпочтительно 200 мл или более) в методе испытания кислотнейтрализующей способности антацида, установленном Японской фармакопеей. Кроме того, верхний предел кислотнейтрализующей способности антацида составляет,

например, 1000 мл.

В настоящей заявке “кислотонейтрализующая способность антацида в методе испытания кислотонейтрализующей способности антацида, установленном Японской фармакопеей” относится к кислотонейтрализующей способности антацида, требуемой методом испытания кислотонейтрализующей способности антацида, установленном Японской фармакопеей (17-ое издание), и указывается как количество поглощения (мл) 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты на 1 г антацида.

[0043] Конкретные примеры антацида включают оксиды металлов, такие как оксид магния; гидроксиды металлов, такие как высушенный гель гидроксида алюминия, гель гидроксида алюминия и гидроксид магния; карбонаты металлов, такие как осажденный карбонат кальция, карбонат магния, карбонат натрия и карбонат кальция; и композитные металлические соединения, такие как алюмометасиликат магния, алюмосиликат магния, оксид алюминия-гидроксид магния, синтетический силикат алюминия и синтетический гидротальцит.

Главным образом, с точки зрения способности нейтрализации кислоты антацид предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей алюмометасиликат магния (230 мл), высушенный гель гидроксида алюминия (300 мл), карбонат натрия (121 мл), карбонат кальция (200 мл), карбонат магния (210 мл), оксид магния (480 мл), синтетический силикат алюминия (50 мл - 80 мл) и синтетический гидротальцит (290 мл). Числовое значение в скобках вышеуказанных антацидов указывает на кислотонейтрализующую способность антацида.

[0044] Кроме того, с точки зрения улучшения свойств растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента, антацид предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей алюмометасиликат магния и высушенный гель гидроксида алюминия, особенно предпочтительно алюмометасиликат магния.

Алюмометасиликат магния конкретно не ограничивается, но в случае, когда алюмометасиликат магния используют в виде водной дисперсии, предпочтительно, чтобы водная дисперсия показывала нейтральность. В частности, водная дисперсия, имеющая pH в диапазоне от 6,0 до 8,0, является предпочтительной в том случае, когда отвешивают 2 г образца, добавляют воду до общего объема 50 мл с последующим перемешиванием и последующим выдерживанием в течение 2 минут с получением водной дисперсии, и водную дисперсию измеряют при помощи pH-метра.

[0045] Антацид можно получить синтетическим методом или можно получить в виде коммерчески доступного продукта.

Примеры коммерчески доступных продуктов антацида включают NEUSILIN UFL2, US2 и FL2 (все доступны от Fuji Chemical Industries Co., Ltd.), которые представляют собой алюмометасиликат магния. Среди них NEUSILIN UFL2 и US2 соответствуют коммерчески доступным антацидам, водные дисперсии которых показывают нейтральность в случае использования в качестве водной дисперсии.

Примеры высушенного геля гидроксида алюминия включают высушенный гель гидроксида алюминия S-100 (микрогранулированный) в соответствии с Японской фармакопеей и FM (оба доступны от Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.).

Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать только один тип антацида или может включать два или более типов антацидов.

[0046] Содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей, более предпочтительно от 10 массовых частей до 80 массовых частей, еще более предпочтительно от 10 массовых частей до 50 массовых частей и особенно предпочтительно от 15 массовых частей до 50 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.

В случае, когда количество антацида на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения составляет 10 массовых частей или более, становится легко сдерживать застой растворения кислотного полимерного соединения, и свойства растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента могут быть усилены.

В случае, когда количество антацида составляет 100 массовых частей или менее на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения, становится легко сдерживать увеличение размера таблетки в случае, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку. Кроме того, становится легко сдерживать снижение свойств растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента из-за увеличения размера таблетки.

[0047] В фармацевтической композиции по настоящему изобретению антацид присутствует и включен вне аморфной твердой дисперсии. Антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии, относится к антациду, который добавляют извне к аморфной твердой дисперсии и является ингредиентом, который составляет фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вместе с аморфной твердой дисперсией.

Присутствие антацида вне аморфной твердой дисперсии может быть подтверждено проведением элементного анализа в небольшой области при помощи энергодисперсионного рентгеновского анализатора, присоединенного к сканирующему электронному микроскопу (SEM) (также указанные как EDS или SEM-EDS).

Более конкретно, положение, где включен антацид, может быть подтверждено таким образом, что область распределения элемента, происходящего из плохо растворимого в воде активного ингредиента, включенного в аморфную твердую дисперсию, и область распределения элемента, происходящего из антацида, измеряли при помощи SEM-EDS и затем сравнивали результаты измерений. В случае, когда область распределения элемента, происходящего из плохо растворимого в воде активного ингредиента, включенного в аморфную твердую дисперсию, и область распределения элемента, происходящего из антацида, не перекрываются друг с другом, определяют, что антацид присутствует вне аморфной твердой дисперсии.

Элемент, происходящий из плохо растворимого в воде активного ингредиента,

представляет собой, например, атом азота, и элемент, происходящий из антацида, представляет собой, например, металлический элемент (например, поливалентный металлический элемент, такой как магний или алюминий).

Например, JSM-6480LA от JEOL Ltd. используют в качестве сканирующего электронного микроскопа (SEM), и, например, JED-2200 от JEOL Ltd. используют в качестве энергодисперсионного рентгеновского анализатора.

[0048] В фармацевтической композиции по настоящему изобретению антацид присутствует и включен вне аморфной твердой дисперсии, но это не исключает аспекта, в котором антацид включен внутрь аморфной твердой дисперсии.

Однако, как описано выше, поскольку в случае, когда антацид присутствует вне аморфной твердой дисперсии, становится легко сдерживать увеличение размера таблетки в случае, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку, предпочтительно, чтобы большинство антацидов, включенных в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, присутствовали вне аморфной твердой дисперсии.

В частности, среди всех антацидов, включенных в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, чем больше антацидов включены вне аморфной твердой дисперсии, тем лучше. Например, он предпочтительно составляет 50% по массе или более и наиболее предпочтительно 100% по массе.

[0049] [Другие ингредиенты]

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать, при необходимости, другие ингредиенты в дополнение к аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотное полимерное соединение, и антациду, присутствующему вне аморфной твердой дисперсии, при условии, что эффект не ухудшается.

Другие ингредиенты конкретно не ограничиваются при условии, что эти ингредиенты являются фармацевтически активными ингредиентами, имеющими растворимость в воде более 0,1 мг/мл, и ингредиентами, которые можно использовать в качестве добавок для фармацевтических продуктов.

Примеры других ингредиентов включают разрыхлитель, эксципиент, лубрикант, связующее, ускоритель псевдооживления, антиоксидант, стабилизатор, консервант, регулятор pH, краситель, ароматизатор, подсластитель и вкусовой агент.

Дополнительные примеры других ингредиентов включают различные соединения, описанные в параграфах [0109] - [0115] заявки JP2016-525579A, и различные соединения, описанные в параграфе [0024] заявки WO2015/053227A.

[0050] (Фармацевтический активный ингредиент, имеющий растворимость в воде более 0,1 мг/мл)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать по меньшей мере один фармацевтический активный ингредиент, имеющий растворимость в воде более 0,1 мг/мл.

Например, в случае, когда по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей лопинавира и ритонавира, известных как лекарственные средства против ВИЧ, используют в качестве плохо растворимого в воде активного ингредиента, лекарственное средство против ВИЧ также может быть выбрано в качестве фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде более 0,1 мг/мл.

Примеры лекарственного средства против ВИЧ в качестве фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде более 0,1 мг/мл, включают ламивудин, абакавир, долутегравир, ралтегравир, атазанавир, дарунавир, кобицистат, тенофовир алафенамид фумарат, тенофовир дизопроксил фумарат, эмтрицитабин, фосампренавир, нелфинавир, эфавиренз, этравириин, невирапин, рилпивириин, зидовудин, санилвудин и маравирик, среди которых более предпочтителен ламивудин, абакавир или зидовудин, и еще более предпочтителен ламивудин.

[0051] (Разрыхлитель)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать по меньшей мере один разрыхлитель.

Разрыхлитель относится к ингредиенту, который способствует распаду твердого препарата после его введения за счет добавления к твердому препарату.

Считается, что в случае, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает разрыхлитель, и затем в случае, когда фармацевтическая композиция представляет собой твердый препарат, твердый препарат, вероятно, распадется, и поэтому плохо растворимый в воде активный ингредиент эффективно высвобождается, таким образом приводя к дальнейшему улучшению свойств растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента.

[0052] Примеры разрыхлителя включают кукурузный крахмал, натрий крахмалгликолят, натрий кроскармеллозу, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, обработанный кукурузный крахмал, натрий карбоксиметилкрахмал, кальций карбоксиметилцеллюлозу, повидон, кармеллозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, прежелатинизированный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал и альгиновую кислоту.

Среди них натрий крахмалгликолят предпочтителен с точки зрения высокой дезинтегрируемости твердого препарата.

[0053] В случае, когда фармацевтическая композиция включает разрыхлитель, содержание разрыхлителя конкретно не ограничивается и может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от лекарственной формы и тому подобного.

Разрыхлитель обычно можно использовать в диапазоне от 1% по массе до 30% по массе и предпочтительно в диапазоне от 1% по массе до 20% по массе по отношению к общему количеству фармацевтической композиции.

[0054] (Экспципиент)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать по

меньшей мере один эксципиент.

“Эксципиент” представляет собой ингредиент, который обычно используют с целью улучшения формуемости твердого препарата, облегчая его медицинское применение и т.д.

[0055] Примеры эксципиента включают сахар, сахарный спирт, кристаллическую целлюлозу и крахмал.

Примеры сахара включают лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, глюкозу, фруктозу и декстрин.

Примеры сахарного спирта включают маннит, эритрит, изомальт, лактит, мальтит, сорбит и ксилит.

Примеры кристаллической целлюлозы включают микрокристаллическую целлюлозу и силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу.

Примеры крахмала включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал и пшеничный крахмал.

[0056] (Лубрикант)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать по меньшей мере один лубрикант.

Лубрикант представляет собой ингредиент, который обычно используют с целью улучшения обрабатываемости в случае таблетирования.

[0057] Примеры лубриканта включают стеарат магния, диоксид кремния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия и тальк.

Кроме того, в качестве лубриканта можно использовать жирную кислоту, которая является твердой при комнатной температуре, например жирную кислоту, имеющую от 8 до 20 атомов углерода, такую как стеариновая кислота, лауриновая кислота или олеиновая кислота.

[0058] (Другое полимерное соединение)

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать полимерное соединение (далее в заявке также обозначенное как другое полимерное соединение), отличное от вышеуказанного кислотного полимерного соединения, при условии, что ожидаемый эффект не ухудшается.

Другое полимерное соединение конкретно не ограничивается, при условии, что это полимерное соединение, которое является фармацевтически приемлемым и доступным для перорального введения.

Примеры другого полимерного соединения включают основной полимер, рН-независимый водорастворимый полимер и нерастворимый в воде полимер.

Молекулярную массу другого полимерного соединения можно измерить тем же способом, что и для вышеуказанного кислотного полимерного соединения, и в случае, когда используют коммерчески доступный продукт, каталожное значение коммерчески доступного продукта может быть принято в качестве молекулярной массы полимерного соединения.

[0059] Основной полимер представляет собой рН-зависимый водорастворимый полимер, примеры которого включают аминоалкилметакрилатный сополимер Е и диэтиламиноацетат поливинилацеталя.

Примеры рН-независимого водорастворимого полимера включают полимеры на основе целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (также обозначенная как МС), гидроксиэтилцеллюлоза (также обозначенная как НЕС), гидроксиэтилметилцеллюлоза (также обозначенная как НЕМС), гидроксипропилцеллюлоза (также обозначенная как НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (также обозначенная как НРМС или гипромеллоза) и метилгидроксиэтилцеллюлоза (также обозначенная как МНЕС); полимеры на основе пирролидона, такие как повидон и кополивидон; полимеры на основе поливинила, такие как поливиниловый спирт, сополимер поливинилового спирта с акриловой кислотой и метилметакрилатом и привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля; привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля.

Примеры нерастворимого в воде полимера включают акриловые полимеры, такие как сополимер RS аминоалкилметакрилата, сополимер этилакрилата/метилметакрилата и сополимер метилакрилата/метилметакрилата; и полимеры на основе целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (также обозначенная как ЕС) и ацетат целлюлозы.

[0060] [Лекарственная форма]

Лекарственная форма фармацевтической композиции по настоящему изобретению конкретно не ограничена при условии, что такая лекарственная форма представляет собой твердый препарат, доступный для перорального применения.

Примеры лекарственной формы включают таблетку, гранулу, порошок и мелкие гранулы, среди которых предпочтительна таблетка.

Примеры таблеточной формы включают однослойную таблетку, многослойную таблетку и таблетку с сухим покрытием, среди которых предпочтительны однослойная таблетка или многослойная таблетка.

Кроме того, таблетка может быть покрыта оболочкой или покрыта сахарной оболочкой при помощи хорошо известного способа, или может быть инкапсулированной путем инкапсулирования гранулы, порошка или подобного.

[0061] [Способ получения фармацевтической композиции]

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению конкретно не ограничивается, если это способ, позволяющий получить фармацевтическую композицию, включающую аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее (то есть, плохо растворимый в воде активный ингредиент), и кислотное полимерное соединение, и антацид. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получить известным способом.

С точки зрения того, что фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, которая представляет собой таблетку, можно легко получить, например,

способ получения, описанный ниже (то есть, способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению), является предпочтительным в качестве способа получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0062] Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает стадию смешивания аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее (то есть, плохо растворимый в воде активный ингредиент), и кислотное полимерное соединение, с антацидом для получения смешанного порошка (далее также указана как стадия получения смешанного порошка).

В настоящей заявке антацид, используемый на стадии получения смешанного порошка, означает антацид, который представляет собой ингредиент, отличный от аморфной твердой дисперсии, и добавляется извне к аморфной твердой дисперсии.

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно также включает стадию гранулирования смешанного порошка, полученного на стадии получения смешанного порошка, с получением гранулированного продукта (далее также указана как стадия получения гранулированного продукта).

[0063] Далее будет описан способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, но детали, общие для вышеуказанной фармацевтической композиции, например, ингредиенты, включенные в фармацевтическую композицию, будут пропущены.

[0064] [Стадия получения смешанного порошка]

На стадии получения смешанного порошка аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотное полимерное соединение, смешивают с антацидом с получением смешанного порошка.

Аморфная твердая дисперсия, используемая на этой стадии, конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотное полимерное соединение, и способ ее получения также не ограничен.

Примеры способа получения аморфной твердой дисперсии включают метод растворителя, метод плавления и метод сухого измельчения.

Главным образом, с точки зрения того, что количество используемого кислотного полимерного соединения может быть уменьшено, и с точки зрения того, что аморфная твердая дисперсия, имеющая диаметр частиц, подходящий для изготовления таблетки, гранулы и т.п., может быть легко получена, аморфную твердую дисперсию, используемую на этой стадии, предпочтительно получают методом распылительной сушки с использованием растворителей.

[0065] Для получения аморфной твердой дисперсии методом распылительной сушки, например, может быть осуществлена стадия получения раствора, содержащего плохо растворимый в воде активный ингредиент, кислотное полимерное соединение и

растворитель (далее также указана как стадия получения раствора), и стадия распылительной сушки раствора (далее также указана как стадия распылительной сушки).

Далее будет подробно описан способ получения аморфной твердой дисперсии методом распылительной сушки.

[0066] (Стадия получения раствора)

На стадии получения раствора получают раствор, содержащий плохо растворимый в воде активный ингредиент, кислотное полимерное соединение и растворитель.

Плохо растворимый в воде активный ингредиент и кислотное полимерное соединение являются такими, как описано выше.

[0067] - Растворитель -

Растворитель, используемый на стадии получения раствора, может быть любым растворителем, который инертен по отношению к плохо растворимому в воде активному ингредиенту и кислотному полимерному соединению и способен растворять по меньшей мере часть плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотного полимерного соединения.

[0068] Конкретные примеры растворителя включают органические растворители, такие как ацетон, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан, этанол и метанол.

На стадии распылительной сушки после стадии получения раствора растворитель предпочтительно удаляют из системы как можно быстрее. Поэтому, с точки зрения хорошей устранимости из раствора, температура кипения растворителя, используемого на этой стадии, предпочтительно составляет 150°C или ниже и более предпочтительно 100°C или ниже.

Растворители можно использовать по отдельности или в комбинации двух или более из них.

[0069] Количество используемого растворителя предпочтительно регулируют таким образом, чтобы раствор, содержащий по меньшей мере часть плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотного полимерного соединения, растворенных в нем, имел вязкость, при которой раствор можно распылять на стадии распылительной сушки.

Содержание твердого вещества в растворе, используемом на стадии получения раствора, предпочтительно составляет от 0,1% по массе до 30% по массе и более предпочтительно от 2% по массе до 30% по массе по отношению к общему количеству раствора.

В настоящей заявке содержание твердого вещества в растворе относится к общему количеству ингредиентов, исключая растворитель, в растворе.

[0070] Способ получения раствора может представлять собой, например, способ смешивания плохо растворимого в воде активного ингредиента, кислотного полимерного соединения и растворителя.

Устройство, используемое для смешивания, конкретно не ограничивается при условии, что плохо растворимый в воде активный ингредиент и кислотное полимерное соединение можно смешивать в растворе по существу однородно, и можно надлежащим

образом выбрать и использовать известное устройство.

[0071] (Стадия распылительной сушки)

На стадии распылительной сушки раствор, полученный на стадии получения раствора, сушат распылением.

На этой стадии, растворитель может быть удален из раствора, полученного на стадии получения раствора, путем распылительной сушки для получения аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента и кислотное полимерное соединение.

[0072] Используя метод распылительной сушки, раствор, полученный на стадии получения раствора, распыляют в газе и быстро сушат с получением аморфной твердой дисперсии, которая представляет собой сухой порошок.

В частности, нагретый газ проходит внутри устройства для сушки распылением или сверху, сбоку или снизу устройства для формирования потока горячего воздуха, и раствор, полученный на стадии получения раствора, распыляют в потоке горячего воздуха. Растворитель быстро испаряется из жидких капель распыляемого раствора с получением аморфной твердой дисперсии, которая представляет собой сухой порошок.

В распылительной сушке скорость испарения растворителя из раствора можно регулировать, чтобы привести к так называемому “мгновенному испарению”, чтобы тем самым привести плохо растворимый в воде активный ингредиент в полученном сухом порошке в состояние низкой кристалличности или не кристаллизуемое (то есть, аморфное вещество). В этом случае скорость испарения растворителя из раствора можно регулировать посредством скорости потока и температуры нагретого газа, протекающего в устройстве для распылительной сушки.

[0073] Не существует особых ограничений для газа, который подается в устройство для распылительной сушки.

Примеры газа, который подается в устройство для сушки распылением, включают воздух, инертный газ, такой как азот или аргон, и азот-концентрированный воздух.

Температура газа обычно может составлять от 40°C до 300°C в отверстии для подачи газа в устройстве для распылительной сушки, и предпочтительно является температурой, при которой испарение растворителя из раствора переходит в мгновенное испарение.

Кроме того, скорость потока газа предпочтительно представляет собой скорость потока, при которой испарение растворителя из раствора переходит в мгновенное испарение.

[0074] Примеры устройства для распылительной сушки включают распылительную сушилку, такую как Pharma-SD типа PSD-1, Pharma-SD типа PSD-2, Pharma-SD типа PSD-3, Pharma-SD типа PSD-4 или Pharma-SD типа PSD-5 (все доступны от GEA Group Aktiengesellschaft) и распылительную сушилку, такую как Mini Spray Dryer B-290 (доступна от Buchi Labortechnik AG).

[0075] На стадии распылительной сушки получают сухой порошок (то есть

аморфную твердую дисперсию), имеющий среднеобъемный диаметр частиц в диапазоне от 0,1 мкм до 500 мкм (предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм).

Среднеобъемный диаметр частиц сухого порошка можно измерить методом лазерной дифракции/рассеяния (также называется методом *microtrac*). Более конкретно, среднеобъемный диаметр частиц сухого порошка можно измерить при помощи устройства для определения распределения частиц по размерам лазерной дифракцией/рассеянием, например, LS 13 320 (доступный от Beckman Coulter, Inc.).

[0076] На стадии получения смешанного порошка аморфную твердую дисперсию, полученную как описано выше, и антацид смешивают с получением смешанного порошка.

Примеры устройства, используемого для смешивания, включают смеситель V-типа (доступный от Powlex Co., Ltd.), двухконусный смеситель (доступный от Tokujū Corporation), ленточный смеситель (доступный от Hosokawa Micron Corporation) и смеситель SV (доступный от Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.).

[0077] [Стадия получения гранулированного продукта]

Как описано выше, способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно также включает стадию гранулирования смешанного порошка, полученного на стадии получения смешанного порошка, с получением гранулированного продукта (стадия получения гранулированного продукта).

Существует два типа гранулирования, сухое гранулирование и влажное гранулирование, оба из которых можно использовать, но сухое гранулирование предпочтительнее с точки зрения повышения стабильности аморфной твердой дисперсии. То есть, гранулирование на стадии получения гранулированного продукта предпочтительно представляет собой сухое гранулирование.

Для влажного гранулирования можно применять известные способы влажного гранулирования, такие как способ гранулирования в псевдооживленном слое, способ гранулирования с высокоскоростным перемешиванием и метод экструзионного гранулирования.

[0078] (Получение сухого гранулированного продукта)

На стадии получения гранулированного продукта предпочтительно добавлять по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку к смешанному порошку, полученному на стадии получения смешанного порошка, и затем осуществлять сухое гранулирование с получением сухого гранулированного продукта. То есть, стадия получения гранулированного продукта предпочтительно представляет собой стадию получения сухого гранулированного продукта с использованием сухого гранулирования.

В настоящей заявке сухое гранулирование относится к способу формирования сухого гранулированного продукта (то есть гранулированного вещества) из смешанного порошка без использования раствора.

[0079] Примеры метода сухого гранулирования включают метод прессования и метод комкования, среди которых метод прессования является более предпочтительным.

Метод прессования может представлять собой, например, метод получения сформованного прессованием продукта с использованием роликового уплотнителя и дробления сформованного прессованием продукта с получением гранулированного вещества, которое представляет собой сухой гранулированный продукт.

Роликовый уплотнитель TF-LABO или TF-MINI (оба доступны от Freund Corporation) и подобные использовали для метода прессования.

В способе получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению таблеточный пресс можно использовать для сухого гранулирования в случае небольших масштабов производства. При помощи этого таблеточного пресса можно получить сформованный прессованием продукт.

[0080] Примеры фармацевтически приемлемой добавки, используемой на стадии получения гранулированного продукта, включают разрыхлитель, эксципиент, лубрикант, связующее, гранулирующий агент и ускоритель псевдооживления, как описано выше, один или несколько из которых могут быть выбраны и использованы в соответствии с желаемым добавляемым количеством.

В способе получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно использовать по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей разрыхлитель, эксципиент и лубрикант, на стадии получения гранулированного продукта (предпочтительно на стадии получения сухого гранулированного продукта).

[0081] [Стадия формирования таблетки]

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению может также включать стадию прессования смешанного порошка, полученного на стадии получения смешанного порошка, или гранулированного продукта, полученного на стадии получения гранулированного продукта, с формированием таблетки.

В случае формирования таблетки, при необходимости, смешанный порошок или гранулированный продукт можно смешать с другими ингредиентами, такие как разрыхлитель, эксципиент, лубрикант, связующее и гранулирующий агент, и полученный смешанный порошок может быть помещен в форму таблеточного пресса, а затем спрессован и таблетирован для получения таблетки.

[0082] Устройство, используемое для таблетирования, конкретно не ограничивается и можно использовать известное устройство.

Примеры устройства, используемого для таблетирования, включают роторную машину для изготовления таблеток серии HT-AP (доступную от Hata Tekkosho Co., Ltd.), настольный роторный таблеточный пресс PICCOLA (доступный от Riva S.A.) и настольную простую машину для формования таблеток HANDTAB (доступную от Ichihashi Seiki Co., Ltd.).

Давление таблетирования, размер таблеток и подобное выбирают соответствующим образом в соответствии с целью.

[0083] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают как

описано выше.

[0084] <Способ лечения>

Настоящее раскрытие включает, в качестве еще одного варианта осуществления, способ лечения, включающий пероральное введение вышеуказанной фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, подлежащему лечению.

В случае, когда в фармацевтической композиции по настоящему изобретению используют лопинавир и ритонавир в комбинации в качестве плохо растворимых в воде активных ингредиентов, например, для взрослых, существует пример введения, такой как пероральное введение разовой дозы 400 мг (лопинавира) и 100 мг (ритонавира), в пересчете на лопинавир и ритонавир, два раза в день, или пероральное введение разовой дозы 800 мг (лопинавира) и 200 мг (ритонавира), в пересчете на лопинавир и ритонавир, один раз в день.

Кроме того, для детей с массой тела 40 кг и более существует пример введения, такой как пероральное введение разовой дозы 400 мг (лопинавира) и 100 мг (ритонавира), в пересчете на лопинавир и ритонавир, два раза в день.

Примеры

[0085] В дальнейшем настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры, но настоящее изобретение не ограничивается следующими примерами без отступления от его сущности и объема. В следующих примерах “%” указан в расчете на массу, если не указано иное.

Средний диаметр частиц сухого порошка в примерах представляет собой величину, измеренную описанным выше способом.

[0086] <Пример 1>

[Изготовление фармацевтической композиции]

2,0 массовых части лопинавира и 0,5 массовых частей ритонавира в качестве плохо растворимых в воде активных ингредиентов и 5,0 массовых частей ацетатсукцината гипромеллозы (HPMCAS) в качестве кислотного полимерного соединения растворяли в 92,5 массовых частях смешанного растворителя ацетона и метанола в объемном соотношении 1:1 с получением всего 100 массовых частей раствора (стадия получения раствора).

[0087] Затем полученный раствор подвергали распылительной сушке при температуре отверстия для подачи газа 100°C с использованием распылительной сушилки Mini Spray Dryer B-290 (доступна от Buchi Labortechnik AG) и с использованием азота в качестве газа, а затем вторично сушили при комнатной температуре в течение 24 часов с получением сухого порошка (то есть, аморфной твердой дисперсии) (стадия распылительной сушки).

Среднеобъемный диаметр частиц аморфной твердой дисперсии составлял 35 мкм.

[0088] Сухой порошок, полученный на стадии распылительной сушки (сухой порошок, содержащий лопинавир, ритонавир и HPMCAS в качестве кислотного полимерного соединения в соотношениях (единица измерения: массовые части),

показанных в Таблице 4), алюмометасиликат магния в качестве антацида, натрий крахмалгликолят в качестве разрыхлителя, стеарилфумарат натрия в качестве лубриканта и D-маннит в качестве эксципиента использовали в соответствии с соотношениями (единица измерения: массовые части), показанными в Таблице 4, и смешивали в смесителе V-типа модели VM-2 (доступный от Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.) (стадия получения смешанного порошка). На стадии получения смешанного порошка использовали половину количеств, указанных в Таблице 4 как для натрий крахмалгликолята, так и для стеарилфумарата натрия.

Затем полученный смешанный порошок подвергали прессованию в форме при помощи настольной простой машины для формования таблеток HANDTAB (доступна от Ichihashi Seiki Co., Ltd.). Сформованный прессованием продукт измельчали в ступке и гранулировали через испытательное сито для осуществления сухого гранулирования, получая таким образом зерненный сухой гранулированный продукт (стадия получения гранулированного продукта).

[0089] Затем половину количества натрий крахмалгликолята и стеарилфумарата натрия в соотношениях, указанных в Таблице 4, дополнительно добавляли и смешивали с полученным сухим гранулированным продуктом. Полученную смесь таблетировали с использованием настольной простой машиной для формования таблеток HANDTAB (доступной от Ichihashi Seiki Co., Ltd.) при давлении таблетирования около 10 кН с использованием штампа 20 мм × 10 мм для получения таблетки овальной формы (стадия формирования таблетки).

[0090] [Испытание для определения свойств растворения]

Полученную таблетку использовали в качестве образца для измерения (далее также указана как пробная таблетка).

Эту пробную таблетку использовали в следующем методе испытания на растворимость и тестировали свойства растворения активного ингредиента из пробной таблетки.

[0091] Индивидуальные условия в методе испытания на растворимость являются следующими.

[0092]

Таблица 1

| Условия | Настройки |
|----------------------|---|
| Способ перемешивания | Использовали термостатический шейкер (ТАИТЕС биошейкер BR-40LF) |
| Количество оборотов | 100 об/мин/режим вращения |
| Испытываемый раствор | Фаза 1: перемешивали в течение 30 минут с 50 мл разбавленного раствора JP1 Фаза 2: добавляли 40 мл × 1,25-кратной концентрации раствора FaSSIF |

| | |
|-------------------------|--|
| Температура | 37°C |
| Сосуд для перемешивания | Бутыль 250 мл (Легко захватываемая бутыль для хранения из полистирола Corning) |
| Время отбора проб | 30 мин, 45 мин, 90 мин, 120 мин, 240 мин |
| Объем образца | 1,5 мл |

[0093] “Разбавленный раствор JP1” в Фазе 1 представляет собой испытываемый раствор, полученный смешиванием первого раствора в испытании на растворимость Японской фармакопеи и воды в соотношении 1:4 (массовое соотношение).

“Раствор FaSSIF с \times 1,25-кратной концентрацией” в Фазе 2 представляет собой испытываемый раствор, имеющий композицию, показанную в Таблице 2 ниже.

Этот метод испытания на растворимость проходит в две стадии таким образом, что сначала в Фазе 1, пробную таблетку помещали в 50 мл разбавленного раствора JP1, который затем перемешивали в течение 30 минут; и в Фазе 2 добавляли раствор FaSSIF с \times 1,25-кратной концентрацией к раствору, прошедшему через Фазу 1, с последующим перемешиванием в течение еще 210 минут.

В этом методе испытания на растворимость Фаза 1 показывает систему, имитирующую внутреннюю часть желудка, и Фаза 2 показывает систему, имитирующую внутреннюю часть тонкого кишечника. То есть, смешанный раствор “разбавленного раствора JP1” и “раствора FaSSIF с \times 1,25-кратной концентрацией” в Фазе 2 соответствует “испытываемому раствору, имеющему слабую буферную емкость и небольшое количество жидкости” в настоящем раскрытии.

Исходя из вышеизложенного, раствор для взятия проб, собранный в момент времени отбора проб 30 минут, представляет собой раствор для взятия проб, собранный из раствора, в который помещена пробная таблетка в 50 мл разбавленного раствора JP1, с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Кроме того, раствор для взятия проб, собранный в момент времени отбора проб 240 минут, представляет собой раствор для взятия проб, собранный из раствора, полученного путем добавления раствора FaSSIF с \times 1,25-кратной концентрацией к раствору, прошедшему через Фазу 1, с последующим перемешиванием в течение 210 минут.

[0094]

Таблица 2

| Ингредиент | Добавленное количество |
|--|------------------------|
| Реагент, имитирующий кишечный сок (изготовитель Celeste Co., Ltd.) | 2,73 г |
| Хлорид натрия | 7,74 г |
| Дигидрофосфат натрия, дигидрат | 5,59 г |

| | |
|-------------------------------|--|
| 1 N раствор гидроксида натрия | 11 мл |
| Очищенная вода | сколько потребуется (для доведения общего объема до 100 мл) |
| Всего | 1000 мл |

[0095] Раствор для взятия проб в момент времени отбора проб 240 минут фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 40 мкм.

Отфильтрованный раствор для взятия проб (1000 мкл) разбавляли 60% раствором метанола и центрифугировали при 10000 оборотов в минуту (об/мин) в течение 5 минут. Отбирали 100 мкл супернатанта и количественно определяли активные ингредиенты (то есть лопинавир и ритонавир) с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в условиях, показанных в Таблице 3 ниже.

Из полученных количественных значений активных ингредиентов вычисляли концентрацию активных ингредиентов в растворе для взятия проб X, подвергнутом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Вычисленную концентрацию (x) умножали на коэффициент разбавления (y) в момент получения этого раствора для взятия проб и количество жидкости (z) испытываемого раствора в момент отбора проб, с получением общего количества активных ингредиентов, растворенных в испытываемом растворе.

То есть, это указано следующим образом: общее количество активных ингредиентов, растворенных в испытываемом растворе=указанная выше концентрация (x) × указанный выше коэффициент разбавления (y) × указанное выше количество жидкости (z).

Степень растворимости определяли следующим образом. Исходя из количества активных ингредиентов (200 мг для лопинавира и 50 мг для ритонавира), содержащихся в пробной таблетке, это референсное количество делили на общее количество плохо растворимых активных ингредиентов, полученных указанным выше способом, и затем умножали на 100. Полученное значение принимали за степень растворимости.

Степень растворимости определяли для каждого из лопинавира и ритонавира описанным выше способом.

[0096]

Таблица 3

| | |
|-------------------|---|
| Условия | Используемые устройства, настройки |
| Колонка | InertSustainSwift C18 (3 мкм 4,6 × 50 мм, доступна от GL Sciences Inc.) |
| Режим элюирования | Изократический |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин |

| | |
|---------------------|--|
| Подвижная фаза | 55% А и 45% В А: 20мМ фосфатный буфер (рН 4,00) В: ацетонитрил |
| Детекция | УФ (215 нм) |
| Объем впрыска | 20 мкл |
| Время эксперимента | 7 мин |
| Температура колонки | 50°С |

[0097] Стандарты оценки степени растворимости следующие. Степени оценки А и В являются предпочтительными, и более предпочтительна степень оценки А. Результаты показаны в Таблице 4.

[Стандарты оценки]

А: Степень растворимости составляет 80% или более

В: Степень растворимости составляет 60% или более и менее 80%

С: Степень растворимости составляет менее 60%

[0098] [Подтверждение аморфного вещества плохо растворимого в воде активного ингредиента]

Как описано выше, аморфное вещество плохо растворимого в воде активного ингредиента в полученной таблетке подтверждали при помощи порошковой рентгеновской дифракции (PXRD).

Для порошковой рентгеновской дифракции использовали полностью автоматизированный многофункциональный рентгеновский диффрактомер SmartLab (доступный от Rigaku Corporation).

Таким образом, таблетка, полученная в Примере 1, не показывала четких пиков от кристаллов лопинавира и ритонавира, которые были плохо растворимыми в воде активными ингредиентами, и показывала паттерны гало, тем самым подтверждая, что лопинавир и ритонавир были аморфными веществами.

В результате проведения такого же подтверждения на таблетках, полученных в Примерах 2-25 и Сравнительных примерах 1-4, которые будут описаны ниже, в таблетках подтверждали присутствие аморфного вещества плохо растворимого в воде активного ингредиента.

[0099] <Пример 2 - Пример 4 и Сравнительный Пример 1>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 количество (то есть, соотношение в композиции) и тип антацида, используемого на стадии получения гранулированного продукта, изменяли, как показано в Таблице 4.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств

растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 4.

[0100] <Пример 5 - Пример 9 и Сравнительный Пример 2>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 кислотное полимерное соединение, используемое на стадии распылительной сушки, изменяли, и количество (то есть, соотношение в композиции) и тип антацида, используемого на стадии получения гранулированного продукта, соответствующим образом изменяли, как показано в Таблице 5.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 5.

[0101] <Пример 10 - Пример 12>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 тип коммерчески доступного продукта алюмометасиликата магния был изменен, как показано в Таблице 6.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 6.

[0102] <Пример 13 - Пример 20>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 D-маннит был соответствующим образом заменен на эксципиент, показанный в Таблице 7.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 7.

В настоящей заявке Пример 13 в Таблице 7 такой же, как Пример 10, показанный в Таблице 6.

[0103] <Пример 21 - Пример 24>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 тип кислотного полимерного соединения был соответствующим образом изменен, как показано в Таблице 8.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 8.

В настоящей заявке Пример 21 в Таблице 8 такой же, как Пример 13, показанный в Таблице 7, и Пример 10, показанный в Таблице 6, а Пример 22 в Таблице 8 такой же, как Пример 17, показанный в Таблице 7.

[0104] <Сравнительный Пример 3 и Сравнительный Пример 4>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблеток овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 антацид был соответствующим образом заменен на регулятор pH, как показано в Таблице 9.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 9.

[0105] <Пример 25>

Осуществляли такую же процедуру, как в Примере 1, для получения таблетки овальной формы, за исключением того, что в Примере 1 как показано в Таблице 10, 50 массовых частей алюмометасиликата магния использовали на стадии распылительной сушки и 50 массовых частей алюмометасиликата магния использовали на стадии получения сухого гранулированного продукта.

Кроме того, полученные таблетки подвергали испытанию для определения свойств растворения таким же образом, как в Примере 1, для определения степени растворимости плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

Результаты представлены в Таблице 10.

[0106]

Таблица 4

| | | | Сравнительный Пример 1 | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 |
|---|---|--|---------------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | Ритонавир | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Ацетатсукцинат гипромеллозы | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 0 | 50 | 100 | 200 | - |
| | | Высушенный гель гидроксида алюминия | - | - | - | - | 200 |
| | Эксципиент | D-маннит | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 23% | 84% | 94% | 95% | 61% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 24% | 87% | 97% | 99% | 62% |

(Единица измерения: массовые части)

[0107]

Таблица 5

| | | | Сравнительный Пример 2 | Пример 5 | Пример 6 | Пример 7 | Пример 8 | Пример 9 |
|-----------------------------------|---|-----------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный | Лопинавир | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | Ритонавир | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |

| | | | | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ингредиент | | | | | | | |
| | Кислотное полимерное соединение | Карбоксиметилэтилцеллюлоза | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 0 | 50 | 100 | 200 | - | - |
| | | Высушенный гель гидроксида алюминия | - | - | - | - | 300 | 400 |
| | Экципиент | D-маннит | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 36% | 84% | 95% | 95% | 85% | 78% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 37% | 87% | 98% | 98% | 84% | 76% |

(Единица измерения: массовые части)

[0108]

Таблица 6

| | | | Пример 10 | Пример 11 | Пример 12 |
|---|--|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 | 200 | 200 |
| | | Ритонавир | 50 | 50 | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Ацетатсукцинат гипромеллозы | 500 | 500 | 500 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 150 | - | - |
| | | Алюмометасиликат | - | 150 | - |

| | | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------------|------|-----|------|
| формирования таблетки | | магния US2 | | | |
| | | Алюмометасиликат магния FL2 | - | - | 150 |
| | Экципиент | D-маннит (Paratek M100) | 100 | 100 | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 | 200 | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 98% | 86% | 100% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 101% | 85% | 101% |

(Единица измерения: массовые части)

[0109]

Таблица 7

| | | | Пример 13 | Пример 14 | Пример 15 | Пример 16 | Пример 17 | Пример 18 | Пример 19 | Пример 20 |
|---|---|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | Ритонавир | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Ацетатсукцината гипромеллозы | 500 | 500 | 500 | 500 | - | - | - | - |
| | | Карбоксиметил этилцеллюлоза | - | - | - | - | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| | Экципиент | D-маннит | 100 | - | - | - | 100 | - | - | - |
| | | Гидрат лактозы | - | 100 | - | - | - | 100 | - | - |
| | | Легкая безводная | - | - | 100 | - | - | - | 100 | - |

| | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | кремниевая кислота - кристаллическая целлюлоза | | | | | | | | |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 98% | 96% | 97% | 97% | 95% | 97% | 97% | 100% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 101% | 99% | 100% | 100% | 97% | 99% | 100% | 103% |

(Единица измерения: массовые части)

[0110]

Таблица 8

| | | | Пример 21 | Пример 22 | Пример 23 | Пример 24 |
|---|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | Ритонавир | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Ацетатсукцинат гипромеллозы | 500 | - | - | - |
| | | Карбоксиметилэтилцеллюлоза | - | 500 | - | - |
| | | Фталат гипромеллозы CELLACEFATE | - | - | 500 | - |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| | Экципиент | D-маннит | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 98% | 95% | 79% | 88% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 101% | 97% | 81% | 92% |

(Единица измерения: массовые части)

[0111]

Таблица 9

| | | Сравнительный Пример 3 | Сравнительный Пример 4 |
|---|---|-------------------------------|---------------------------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 |
| | | Ритонавир | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Карбоксиметилэтилцеллюлоза | 500 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | регулятор рН | Меглумин | 150 |
| | | Измельченный продукт аргинина | - |
| | Экципиент | D-маннит | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 15% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 15% |

(Единица измерения: массовые части)

[0112]

Таблица 10

| | | | Пример 25 |
|--|---|------------------------------|-----------|
| Стадия распылительной сушки | Плохо растворимый в воде активный ингредиент | Лопинавир | 200 |
| | | Ритонавир | 50 |
| | Кислотное полимерное соединение | Ацетатсукцинат гипромеллозы | 500 |
| | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 50 |
| Стадия получения гранулированного продукта и стадия формирования таблетки | Антацид | Алюмометасиликат магния UFL2 | 50 |
| | Экципиент | D-маннит | 100 |
| | Разрыхлитель | Натрий крахмалгликолят | 200 |
| | Лубрикант | Стеарилфумарат натрия | 8 |
| Оценка | Процент растворения лопинавира через 240 минут | | 72% |
| | Процент растворения ритонавира через 240 минут | | 71% |

[0113] В Таблицах 4-10 выше “-” означает, что ингредиент, соответствующий данному пункту, отсутствует.

Подробности, касающиеся отдельных ингредиентов, описанных в Таблицах 4-10, показаны ниже.

[0114] - Плохо растворимый в воде активный ингредиент -

Лопинавир: лопинавир, доступный от Sigma-Aldrich Co. LLC

Ритонавир: ритонавир, доступный от Sigma-Aldrich Co. LLC

[0115] - Кислотное полимерное соединение -

Ацетатсукцинат гипромеллозы (HPMCAS): Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LG, доступный от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Карбоксиметилэтилцеллюлоза: CMEC (зарегистрированная торговая марка), доступная от Freund Corporation

Фталат гипромеллозы: HPMCP (зарегистрированная торговая марка), доступный от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Ацетатфталат целлюлозы: AQUATERIC (зарегистрированная торговая марка), доступный от FMC Corporation

Сополимер метакриловой кислоты L: EUDRAGIT L100, доступный от Evonik Industries AG

[0116] - Антацид -

Алюмометасиликат магния UFL2: NEUSILIN UFL2 (доступный от Fuji Chemical Industries Co., Ltd.)

Алюмометасиликат магния US2: NEUSILIN US2 (доступный от Fuji Chemical Industries Co., Ltd.)

Алюмометасиликат магния FL2: NEUSILIN FL2 (доступный от Fuji Chemical Industries Co., Ltd.)

Высушенный гель гидроксида алюминия: высушенный гель гидроксида алюминия FM, Японская фармакопоя (доступный от Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.)

[0117] - регулятор pH -

Меглумин: Меглумин, доступный от FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

Измельченный продукт аргинина: измельченный продукт L-аргинина, доступный от FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

[0118] - Разрыхлитель -

Натрий крахмалгликолят: Primojel (зарегистрированная торговая марка), доступный от DFE Pharma GmbH & Co KG

[0119] - Эксципиент -

D-маннит: PARTECK (зарегистрированная торговая марка) M100, доступный от Merck & Co., Inc.

Гидрат лактозы: SuperTab (зарегистрированная торговая марка) 11SD, доступный от DFE Pharma GmbH & Co KG

Легкая безводная кремниевая кислота - кристаллическая целлюлоза: PROSOLV

SMCC 90, доступный от JRS Pharma LP

[0120] - Лубрикант -

Стеарилфумарат натрия: PRUV, доступный от JRS Pharma LP

[0121] Из результатов Таблиц 4-10, описанных выше, было обнаружено, что фармацевтические композиции из Примеров имели высокий процент растворения (через 240 минут) лопинавира и ритонавира.

С другой стороны, проценты растворения лопинавира и ритонавира через 30 минут в фармацевтических композициях Примеров составляли 5% или менее. Из вышеизложенного можно видеть, что в фармацевтических композициях Примеров лопинавир и ритонавир почти не растворялись в системе, имитирующей внутреннюю часть желудка, и лопинавир и ритонавир растворялись в системе, имитирующей внутреннюю часть тонкого кишечника.

[0122] Раскрытие JP2018-234689, поданной 14 декабря 2019 г., полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Все публикации, заявки на патенты и технические стандарты, указанные в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патентная заявка и технический стандарт были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция включающая:
аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение; и
антацид, присутствующий вне аморфной твердой дисперсии,
где содержание антацида составляет от 10 массовых частей до 100 массовых частей на 100 массовых частей кислотного полимерного соединения.
2. Фармацевтическая композиция по пункту 1,
где фармацевтический активный ингредиент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей лопинавир, ритонавир, этравириин, теллапревир, ледипасвир, ивакафтор, люмакафтор, деламанид, итраконазол, позаконазол, вемурафениб, энзалутамид, фенофибрат, паритапревир и нилотиниб.
3. Фармацевтическая композиция по пункту 1 или 2,
где фармацевтический активный ингредиент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, включающей лопинавир и ритонавир.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3,
где кислотное полимерное соединение представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из ацетатсукцината гипромеллозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, фталата гипромеллозы, ацетатфталата целлюлозы, сополимера метакриловой кислоты L, сополимера метакриловой кислоты S и поливинилацетатфталата.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-4,
где кислотное полимерное соединение представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из ацетатсукцината гипромеллозы и карбоксиметилэтилцеллюлозы.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-5,
где содержание кислотного полимерного соединения составляет от 10 массовых частей до 1000 массовых частей на 100 массовых частей фармацевтического активного ингредиента.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-6,
где антацид представляет собой антацид, имеющий кислотонейтрализующую способность 50 мл или более в методе испытания кислотонейтрализующей способности антацида, установленном Японской фармакопеей.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7,
где антацид представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из алюмометасиликата магния, высушенного геля гидроксида алюминия, карбоната натрия, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, синтетического силиката алюминия и синтетического гидротальцита.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-8,

где антацид представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из алюмометасиликата магния и высушенного геля гидроксида алюминия.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-9, где антацид представляет собой алюмометасиликат магния.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-10, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-11, где содержание фармацевтического активного ингредиента в одной дозе фармацевтической композиции составляет 50 мг или более.

13. Способ получения фармацевтической композиции, включающий: стадию смешивания аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфное вещество фармацевтического активного ингредиента, имеющего растворимость в воде 0,1 мг/мл или менее, и кислотное полимерное соединение, с антацидом для получения смешанного порошка.

14. Способ получения фармацевтической композиции по пункту 13, где аморфную твердую дисперсию получают посредством стадии получения раствора, содержащего фармацевтический активный ингредиент, кислотное полимерное соединение и растворитель, и стадии распылительной сушки раствора.

15. Способ получения фармацевтической композиции по пункту 13 или 14, дополнительно включающий: стадию гранулирования смешанного порошка с получением гранулированного продукта.

16. Способ получения фармацевтической композиции по пункту 15, где гранулирование представляет собой сухое гранулирование.

17. Способ получения фармацевтической композиции по пункту 13 или 14, дополнительно включающий: стадию прессования смешанного порошка для формирования таблетки.

18. Способ получения фармацевтической композиции по пункту 15 или 16, дополнительно включающий: стадию прессования гранулированного продукта для формирования таблетки.