

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291450 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.02(22) Дата подачи заявки  
2020.11.11(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/26* (2006.01)

## (54) ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ТАБЛЕТКА

(31) PCT/JP2019/044118

(32) 2019.11.11

(33) JP

(86) PCT/JP2020/042114

(87) WO 2021/095779 2021.05.20

(71) Заявитель:  
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

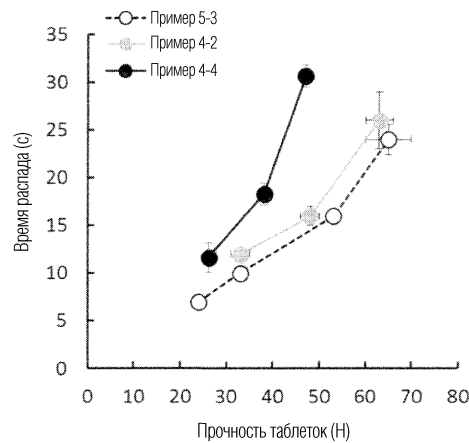
(72) Изобретатель:

Кеммоти Таку, Ямазаки Хироюки,  
Ока Йосикадзу, Косеки Мика (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусматривается перорально распадающаяся таблетка, содержащая брекспипразол или его соль, которая быстро распадается в полости рта, при этом имея прочность, пригодную для практического применения. Более конкретно, предусматривается перорально распадающаяся таблетка, содержащая (A) брекспипразол или его соль, (B) D-маннит, (C) частично прежелатинизированный крахмал и (D) смазывающее вещество.



A1

202291450

202291450

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574398EA/030

### ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ТАБЛЕТКА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к перорально распадающейся таблетке, содержащей брекспипразол или его соль, к способу получения таблетки и т.п. Содержание всех документов, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящее описание в качестве ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он (также называемый брекспипразолом) или его соль обладают действием частичного агониста рецептора D<sub>2</sub> дофамина, действием антагониста рецептора 5-HT<sub>2A</sub> серотонина и действием антагониста рецептора  $\alpha_1$ . В дополнение к этим типам действия, известно, что брекспипразол или его соль обладают действием ингибирования захвата серотонина (или действием ингибитора обратного захвата серотонина) (патентный документ 1) и имеют широкий терапевтический спектр против заболеваний центральной нервной системы (в частности, шизофрении).

Список литературы

Патентные документы

[0003]

PTL 1: JP2006-316052A

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

[0004]

Авторы настоящего изобретения провели испытания с основной целью предоставления таблетки, содержащей брекспипразол или его соль, которая быстро распадается в полости рта, при этом имея прочность, пригодную для практического применения.

#### РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

[0005]

Авторы настоящего изобретения обнаружили возможность того, что перорально распадающаяся таблетка, которая быстро распадается в полости рта, при этом имея прочность, пригодную для практического применения, может быть получена путем включения конкретных компонентов в дополнение к брекспипразолу или его соли. Авторы изобретения осуществили дальнейшие усовершенствования.

[0006]

Настоящее изобретение относится, например, к объектам, описанным в следующих положениях.

Положение 1.

Перорально распадающаяся таблетка, содержащая:

- (А) брекспипразол или его соль;
- (В) D-маннит;
- (С) частично прежелатинизированный крахмал; и
- (D) смазывающее вещество.

Положение 2.

Перорально распадающаяся таблетка согласно положению 1, где смазывающее вещество (D) содержит стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

Положение 3.

Перорально распадающаяся таблетка согласно положению 1, где смазывающее вещество (D) содержит (D1) внутреннее смазывающее вещество и (D2) внешнее смазывающее вещество.

Положение 4.

Перорально распадающаяся таблетка согласно положению 3, где внутреннее смазывающее вещество (D1) включает стеарилфумарат натрия, и внешнее смазывающее вещество (D2) включает стеарат магния.

Положение 5.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-4, где D-маннит (В) имеет диаметр 50% частиц от 10 мкм до 100 мкм, и D-маннит (В) присутствует в таблетке в не иглоподобной кристаллической форме.

Положение 6.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-5, где частично прежелатинизированный крахмал (С) представляет собой частично прежелатинизированный крахмал, имеющий содержание растворимого в воде компонента 10% или менее.

Положение 7.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-6, дополнительно включающая (Е) кристаллическую целлюлозу.

Положение 8.

Перорально распадающаяся таблетка согласно положению 7, содержащая кристаллическую целлюлозу (Е) в количестве 5-15 масс. %.

Положение 9.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-8, дополнительно включающая (F) низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

Положение 10.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-9, которая имеет прочность таблетки от 15 Н до 70 Н в ее диаметральной направлении при определении с использованием устройства для тестирования прочности, и время распада 70 секунд или менее при определении посредством теста для препаратов немедленного

высвобождения (простых таблеток), описанного в 6.09 Тест распада в разделе Основные тесты, процессы и устройства в Фармакопеи Японии.

Положение 11.

Перорально распадающаяся таблетка согласно любому из положений 1-10, которая предназначена для предупреждения или лечения заболевания центральной нервной системы.

Положение 12.

Перорально распадающаяся таблетка согласно положению 11, которая предназначена для предупреждения или лечения заболевания центральной нервной системы, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения, расстройства настроения, биполярного расстройства, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии, дистимического расстройства, циклотимического расстройства, тревожного расстройства, соматоформного расстройства, симулятивного расстройства, диссоциативного расстройства, полового расстройства, расстройства питания, расстройства сна, расстройства адаптации, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ангедонии, делирия, когнитивного расстройства, когнитивного расстройства, ассоциированного с нейродегенеративным заболеванием, когнитивного расстройства, вызванного нейродегенеративным заболеванием, когнитивного расстройства при шизофрении, когнитивного расстройства, вызванного резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания, ожирения, мигрени, боли, умственной отсталости, аутистического расстройства, расстройства Туретта, тикозного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, синдрома Дауна, импульсивных симптомов, ассоциированных с деменцией, и пограничного расстройства личности.

Положение 13.

Перорально распадающаяся таблетка, содержащая:

- (A) брекспипразол или его соль;
- (B) D-маннит;
- (C) частично прежелатинизированный крахмал; и
- (D) смазывающее вещество,

причем перорально распадающаяся таблетка получена способом наружного смазывания для прессования.

Положение 14.

Способ получения перорально распадающейся таблетки, включающей (A) брекспипразол или его соль, (B) D-маннит, (C) частично прежелатинизированный крахмал и (D) смазывающее вещество, причем смазывающее вещество (D) включает (D1) внутреннее смазывающее вещество и (D2) внешнее смазывающее вещество, причем способ включает стадии:

смешения (А) брекспипразола или его соли, (В) D-маннита, (С) частично прежелатинизированного крахмала и (D1) внутреннего смазывающего вещества; и прессования смеси, где на стадии прессования (D2) внешнее смазывающее вещество добавляют путем распыления.

Положение А-1.

Перорально распадающаяся таблетка, содержащая:

(А) брекспипразол или его соль;

(В) D-маннит;

(С) частично прежелатинизированный крахмал; и

(D) смазывающее вещество,

где брекспипразол или его соль (А), D-маннит (В) и частично прежелатинизированный крахмал (С) гранулированы посредством влажного гранулирования.

Положение А-2.

Способ получения перорально распадающейся таблетки, содержащей (А) брекспипразол или его соль, (В) D-маннит, (С) частично прежелатинизированный крахмал и (D) смазывающее вещество, причем способ включает стадии:

гранулирования (А) брекспипразола или его соли, (В) D-маннита и (С) частично прежелатинизированного крахмала путем влажного гранулирования;

дальнейшего смешения (D) смазывающего вещества с гранулированной смесью; и прессования полученной смеси.

Положение А-3.

Перорально распадающаяся таблетка, содержащая или предпочтительно состоящая из:

брекспипразола;

D-маннита;

частично прежелатинизированного крахмала;

стеарилфумарата натрия и стеарата магния;

кристаллической целлюлозы;

частично прежелатинизированного крахмала;

сукралозы;

по меньшей мере одного красителя, выбранного из группы, состоящей из красного оксида железа, желтого оксида железа и синего алюминиевого лака по. 2; и кукурузного крахмала.

Преимущественные эффекты изобретения

[0007]

Предлагается перорально распадающаяся таблетка, содержащая брекспипразол или его соль, которая быстро распадается в полости рта, при этом имея прочность, пригодную для предусматриваемого практического применения.

## Краткое описание чертежей

[0008]

На фиг.1 представлено время распада перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 1-1 по 1-3.

На фиг.2a представлено сохранение прочности перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 2-1 по 2-3.

На фиг.2b представлено время распада перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 2-1 по 2-3.

На фиг.3 представлена взаимосвязь между временем распада и прочностью перорально распадающихся таблеток согласно примеру 3-1 и сравнительному примеру 3-2.

На фиг.4a представлена прочность перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 4-1 по 4-4.

На фиг.4b представлено время распада перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 4-1 по 4-4.

На фиг.5 представлена взаимосвязь между временем распада и прочностью перорально распадающихся таблеток согласно примерам 4-2, 4-4 и 5-3.

На фиг.6a представлено свойство растворения перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 6-1 по 6-3.

На фиг.6b представлено свойство таблетки (взаимосвязь между прочностью и свойством распада) для перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 6-1 по 6-3.

На фиг.7a представлены электронно-микроскопические снимки до и после гранулирования при получении перорально распадающихся таблеток согласно примерам 7-1 и 7-2, и электронно-микроскопические снимки поперечного сечения полученных перорально распадающихся таблеток.

На фиг.7b представлены фотографии поверхности пуансона ротационного таблетировочного устройства при получении перорально распадающейся таблетки согласно примеру 7-1 и внешний вид перорально распадающейся таблетки.

## Описание вариантов осуществления

[0009]

Варианты осуществления, включенные в настоящее описание, более подробно описаны ниже. Настоящее изобретение предпочтительно относится к перорально распадающейся таблетке, содержащей брекспипразол или его соль, к способу получения перорально распадающейся таблетки и т.п. Однако настоящее изобретение не ограничивается ими, и включает все, что описано и в настоящем описании и может быть признано специалистом в данной области.

[0010]

Перорально распадающаяся таблетка, включенная в настоящее изобретение, содержит, в дополнение к (А) брекспипразолу или его соли, (В) D-маннит, (С) частично

прежелатинизированный крахмал и (D) смазывающее вещество. Перорально распадающаяся таблетка, включенная в настоящее изобретение, может упоминаться как "перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению".

[0011]

Брекспипразол или его соль

Соль брекспипразола конкретно не ограничена при условии, что она является фармакологически приемлемой. Примеры включают соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия и соли калия) и соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и соли магния), соли аммония, карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, карбонат калия, карбонат натрия и карбонат цезия), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат лития, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид цезия) и сходные соли неорганических оснований; три(низший)алкиламины (например, триметиламин, триэтиламин, N-этилдиизопропиламин), пиридин, хинолин, пиперидин, имидазол, пиколин, диметиламинопиридин, диметиланилин, N-(низший)алкилморфолины (например, N-метилморфолин), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и сходные соли неорганических оснований; соли хлористоводородной кислоты, соли бромистоводородной кислоты, соли йодистоводородной кислоты, соли серной кислоты, соли азотной кислоты, соли фосфорной кислоты и сходные соли неорганических кислот; соли муравьиной кислоты, соли уксусной кислоты, соли пропионовой кислоты, соли щавелевой кислоты, соли малоновой кислоты, соли янтарной кислоты, соли фумаровой кислоты, соли малеиновой кислоты, соли молочной кислоты, соли яблочной кислоты, соли лимонной кислоты, соли виннокаменной кислоты, соли угольной кислоты, соли пикриновой кислоты, соли метансульфоновой кислоты, соли этансульфоновой кислоты, соли п-толуолсульфоновой кислоты, соли глутаминовой кислоты и сходные соли органических кислот; и т.п.

[0012]

Хотя отсутствует конкретное ограничение, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать брекспипразол или его соль (A) в количестве, например, приблизительно от 0,1 до 10 масс.% или приблизительно от 0,3 до 5 масс.%. Хотя отсутствует конкретное ограничение, брекспипразол или его соль (A) могут содержаться в количестве, например, приблизительно от 0,05 до 10 мг, приблизительно от 0,1 до 8 мг или приблизительно от 0,5 до 5 мг на перорально распадающуюся таблетку согласно настоящему изобретению.

[0013]

D-маннит

В одном варианте осуществления, хотя отсутствует конкретное ограничение, D-маннит (B), используемый в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему

изобретению, может иметь диаметр 50% частиц, например, от 10 мкм до 100 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 80 мкм и более предпочтительно от 20 мкм до 50 мкм. Размер 50% частиц, также называемый D50 или срединным диаметром, относится к диаметру частиц, при котором 50% частиц имеют диаметр, превышающий эту величину, и 50% частиц имеют диаметр меньший, чем эта величина. Диаметр 50% частиц определяют способом дифракционного рассеяния лазерного излучения.

[0014]

Известно, что D-маннит (B) существует в качестве полиморфов, таких как альфа ( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ) и дельта ( $\delta$ ), и имеет различные формы кристаллов, такие как пластинчатая, иглоподобная и пористая форма. Общеизвестно, что форма кристалла (кристаллическая форма, структура кристалла) определяется соотношением скорости роста поверхностей кристалла, и значительно изменяется под влиянием ингибитора роста кристаллов и примесей в растворе. Например, если рост сторон кристалла ингибируется по какой-либо причине, кристалл растет только в одном направлении и принимает иглоподобную форму. Описаны различные другие кристаллические формы, включая пластинчатую, призматическую, кубическую, древовидную и свободную формы (Masakuni Matsuoka (2010). *Base & Application of Polymorphic Crystals*. Trade ed, CMC Publishing Co., Ltd.; Hiroshi Takiyama (2013), *Shoseki no Kyokasho (Textbook for Crystallization)*. First ed., S&T Publishing Inc.). Коммерчески доступный D-маннит в кристаллической форме бета обычно получают в качестве пластинчатого кристаллического порошка. Коммерчески доступный D-маннит в кристаллической форме дельта претерпевает переход от формы дельта в форму бета в ходе гранулирования, при котором кристаллическая форма изменяется от пластинчатой формы до иглоподобной формы. Кристаллическая форма D-маннита в таблетках и гранулах может быть определена путем наблюдения с использованием, например, микроскопа. D-маннит в виде любого кристаллического полиморфа может использоваться в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему изобретению, и предпочтительно использовать D-маннит в бета-форме. При получении перорально распадающейся таблетки использование D-маннита, присутствующего в не иглоподобной, предпочтительно пластинчатой кристаллической форме, в ходе таблетирования является особенно эффективным с точки зрения подавления явления пленкообразования, описанного ниже, и, таким образом, является предпочтительным. Таким образом, в одном варианте осуществления D-маннит (B) в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему изобретению присутствует в не иглоподобной, предпочтительно пластинчатой, кристаллической форме.

[0015]

В одном варианте осуществления D-маннит (B) в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему изобретению имеет диаметр 50% частиц от 10 мкм до 100 мкм и присутствует в не иглоподобной, предпочтительно пластинчатой, кристаллической форме.

[0016]



Хотя отсутствует конкретное ограничение, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать D-маннит (B) в количестве, например, приблизительно от 20 до 90 масс.%, приблизительно от 40 до 85 масс.%, приблизительно от 55 до 85 масс.% или приблизительно от 60 до 80 масс.%. Кроме того, хотя отсутствует конкретное ограничение, D-маннит (B) может присутствовать в количестве, например, приблизительно от 10 до 180 частей по массе, приблизительно от 20 до 160 частей по массе или приблизительно от 30 до 140 частей по массе на часть по массе брекспипразола или его соли (A).

[0017]

Частично прежелатинизированный крахмал

Частично прежелатинизированный крахмал (C) относится к частично прежелатинизированному крахмалу, который набухает и становится белой мутной жидкостью, когда к нему добавляют воду. С другой стороны, прежелатинизированный крахмал относится к крахмалу, который становится вязкой пастообразной жидкостью, когда к нему добавляют воду. Частично прежелатинизированный крахмал может быть получен путем нагревания крахмала (предпочтительно кукурузного крахмала) с водой при обычном давлении или при повышенном давлении (и, при необходимости, проведения сушки). Частично прежелатинизированный крахмал предпочтительно имеет содержание растворимого в воде компонента 10% или менее, и более предпочтительно 9% или менее, 8% или менее, 7% или менее, 6% или менее, 5% или менее, 4% или менее, или 3% или менее. Количество растворимого в воде компонента в частично прежелатинизированном крахмале измеряют посредством теста, описанного в "Растворимый в холодной воде материал" раздела "КРАХМАЛ, ПРЕЖЕЛАТИНИЗИРОВАННЫЙ" Фармакопеи Европы 9.0.

[0018]

Степень прежелатинизации частично прежелатинизированного крахмала (C) в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет 70% или менее, и более предпочтительно от 30% до 70%, от 40% до 70%, или от 50% до 70%. Степень прежелатинизации частично прежелатинизированного крахмала представляет собой состояние желатинизации (прежелатинизации) крахмала, численно выраженное в качестве процента, и его определяют, например, способом с глюкоамилазой.

[0019]

Хотя отсутствует конкретное ограничение, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать частично прежелатинизированный крахмал (C) в количестве, например, приблизительно от 1 до 15 масс.%, приблизительно от 1,5 до 10 масс.% или приблизительно от 2 до 8 масс.%. Кроме того, хотя отсутствует конкретное ограничение, частично прежелатинизированный крахмал (C) может присутствовать в количестве, например, приблизительно от 0,5 до 30 частей по массе, приблизительно от 1 до 20 частей по массе или приблизительно от 1 до 15 частей по

массе, на часть массы брекспипразола или его соли (А).

[0020]

Смазывающее вещество

Примеры смазывающего вещества (D) включают стеариновую кислоту или ее соли (например, стеарат алюминия, стеарат кальция и стеарат магния), карнаубский воск, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, гидрогенизированное масло, пчелиный воск, белый пчелиный воск, тальк, фумаровую кислоту, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль (макроголы, такие как макрогол 400, макрогол 600, макрогол 1500, макрогол 4000 и макрогол 6000) и т.п. Эти смазывающие вещества можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более. Среди них предпочтительными являются соли стеариновой кислоты, стеарилфумарат натрия, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, и гидрогенизированное масло, и более предпочтительными являются стеарат магния и стеарилфумарат натрия. Является особенно предпочтительным использование стеарата магния и стеарилфумарата натрия в комбинации.

В качестве смазывающего вещества (D) присутствуют (D1) внутреннее смазывающее вещество, содержащееся во внутренней части таблетки, и (D2) внешнее смазывающее вещество, содержащееся во внешней части таблетки, как описано далее. Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит как внутреннее смазывающее вещество (D1), так и внешнее смазывающее вещество (D2) в качестве смазывающего вещества (D). "Внешняя часть таблетки" относится к поверхности таблетки, более конкретно, к части вплоть до 0,1 мм от поверхности таблетки. Когда перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению содержит внутреннее смазывающее вещество и внешнее смазывающее вещество, внутреннее смазывающее вещество и внешнее смазывающее вещество могут представлять собой один и тот же компонент или разные компоненты. В качестве внутреннего смазывающего вещества можно использовать один компонент или комбинацию двух или более компонентов. В качестве внешнего смазывающего вещества можно использовать один компонент или комбинацию двух или более компонентов.

Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит стеарилфумарат натрия в качестве внутреннего смазывающего вещества (D1) и стеарат магния в качестве внешнего смазывающего вещества (D2).

[0021]

Хотя отсутствует конкретное ограничение, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать смазывающее вещество (D) в количестве, например, приблизительно от 0,1 до 5 масс.%, приблизительно от 0,2 до 3 масс.%, или приблизительно от 0,3 до 2 масс.%. Кроме того, хотя отсутствует конкретное ограничение, смазывающее вещество (D) может присутствовать в количестве, например, приблизительно от 0,05 до 2 частей по массе или приблизительно от 0,1 до 1,5 частей по массе, на часть по массе брекспипразола или его соли (А).

[0022]

Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать другие компоненты в дополнение к описанным выше компонентам (A)-(D).

[0023]

Кристаллическая целлюлоза

Например, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать (E) кристаллическую целлюлозу. Кристаллическая целлюлоза конкретно не ограничена. Например, кристаллическая целлюлоза предпочтительно имеет средний диаметр частиц приблизительно от 10 до 100 мкм, приблизительно от 20 до 80 мкм, приблизительно от 30 до 70 мкм или приблизительно от 40 до 60 мкм. Кроме того, например, кристаллическая целлюлоза предпочтительно имеет объемную плотность приблизительно от 0,1 до 0,5 г/см<sup>3</sup>, приблизительно от 0,15 до 0,45 г/см<sup>3</sup>, приблизительно от 0,2 до 0,4 г/см<sup>3</sup> или приблизительно от 0,25 до 0,35 г/см<sup>3</sup>.

[0024]

Средний диаметр частиц и объемная плотность представляют собой величины, получаемые путем измерения согласно разделу Основные тесты, процессы и устройства (3.01 Определение объемной и насыпной плотности, и 3.04 Определение размера частиц) Фармакопеи Японии, семнадцатое издание. Более конкретно, для измерения объемной плотности используют способ с использованием волюметра, который представляет собой Способ 2; и для определения размера частиц используют механическое перемешивание, который представляет собой способ просеивания.

[0025]

Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать кристаллическую целлюлозу (E) в количестве, например, приблизительно от 1 до 20 масс.%, приблизительно от 5 до 15 масс.% или приблизительно от 7,5 до 12,5 масс.%. Кроме того, кристаллическая целлюлоза (E) может присутствовать в количестве, например, приблизительно от 0,1 до 40 частей по массе, приблизительно от 1 до 30 частей по массе или приблизительно от 2 до 25 частей по массе на часть по массе брекспипразола или его соли (A).

[0026]

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Например, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению также может содержать (F) гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения предпочтительно представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, имеющую содержание гидроксипропокси групп приблизительно от 5 до 16 (масс.)%. Верхний или нижний предел диапазона может составлять приблизительно 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 (масс.)%. Содержание гидроксипропокси групп в гидроксипропилцеллюлозе с низкой степенью замещения можно определять способом, описанным в Фармакопее Японии, семнадцатое издание. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения может быть получена известным способом получения, или она может представлять собой коммерчески

доступный продукт. Примеры коммерчески доступных продуктов гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения включают, но не ограничиваются ими, "LN series" и "NBD series", производимые Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. и т.п.

[0027]

Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может содержать гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (F) в количестве, например, приблизительно от 1 до 20 масс.%, приблизительно от 2 до 15 масс.% или приблизительно от 2 до 10 масс.%. Кроме того, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (D) может присутствовать в количестве, например, приблизительно от 0,5 до 40 частей по массе, приблизительно от 1 до 30 частей по массе или приблизительно от 2 до 25 частей по массе, на часть по массе брекспипразола или его соли (A).

[0028]

Другие добавки

Например, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению также может содержать компоненты, отличные от вышеуказанных и известные в области фармацевтических таблеток при условии, что эффекты перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению не ухудшаются. Примеры таких компонентов включают эксципиенты, связующие вещества, разрыхлители, красители, средства для коррекции pH, консерванты, усилители всасывания, усилители вкуса, антиоксиданты, буферы, хелатирующие агенты, абразивы, растворители, отверждающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители, флюидизирующие вещества, осветляющие вещества, вкусовые добавки и т.п. Эти другие компоненты можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более.

[0029]

Конкретные примеры эксципиентов включают сахар, такой как фруктоза, белый мягкий сахар, сахароза, порошковый сахар, лактоза, сироп из порошкового гидрогенизированного мальтозного крахмала и мальтоза; сахарные спирты, такие как D-сорбит, ксилит, эритрит и мальтит; крахмал, такой как пшеничный крахмал, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные крахмала, такие как декстрин и  $\beta$ -циклодекстрин; целлюлозу или ее производные, такие как этил целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза) и натрий карбоксиметилцеллюлоза (натрий кармеллоза); кремниевую кислоту или ее соль, такую как легкая безводная кремниевая кислота, гидратированный диоксид кремния, диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния и алюмометасиликат магния; каолин; оксид титана; оксид магния; тальк; преципитированный карбонат кальция; безводный двухосновный фосфат кальция; и т.п. Эти эксципиенты можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более. Примеры связующих веществ включают прежелатинизированный крахмал; целлюлозу или ее производные, такие как гидроксиэтилцеллюлоза,

гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; другие полисахариды, такие как гуммиарабик, порошковый гуммиарабик, агар, порошковый агар, гуаровая камедь, трагакант, порошковый трагакант, пуллулан и пектин; полимеры на основе акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты LD, сополимер метакриловой кислоты S, дисперсия сополимера этилакрилат-метилметакрилат, сополимер аминоалкил-метакрилат E и сополимер аминоалкилметакрилата RS; альгинат натрия; очищенный желатин; гидролизованный порошковый желатин; карбоксивиниловый полимер; кополивидон; повидон; поливиниловый спирт и т.п. Эти связующие вещества можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более. Примеры подсластителей включают аспартам, сукралозу и т.п. Примеры красителей включают красный оксид железа, желтый оксид железа, синий алюминиевый лак no. 2 и т.п. Их можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более.

[0030]

Способ получения

Настоящее изобретение также относится к способу получения перорально распадающейся таблетки. Перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может быть получена, например, посредством стадий получения смеси, содержащей компоненты (A)-(D) (при необходимости также можно использовать компонент (E) и/или компонент (F), и дополнительные другие компоненты) и формования смеси в таблетки (например, прессования смеси).

[0031]

В одном варианте осуществления стадия получения смеси, содержащей компоненты (A)-(D) (и при необходимости компонент (E), компонент (F) и/или другие компоненты), может быть проведена путем гранулирования смеси, содержащей компоненты (A)-(C), и дополнительного смешения с ней смазывающего вещества (D). На вышеуказанной стадии на любом подходящем этапе при необходимости может быть добавлен компонент (E), компонент (F) и/или другие компоненты.

[0032]

Способ гранулирования конкретно не ограничен. Его примеры включают способы сухого гранулирования, способы влажного гранулирования (например, способ гранулирования в псевдооживленном слое и способ гранулирования растиранием) и т.п. Среди них предпочтительно для получения используются способы влажного гранулирования (в частности, способ гранулирования в псевдооживленном слое) с точки зрения возможности однородного смешения активного ингредиента и других компонентов и возможности получить таблетку, чьи компоненты однородно распределены в ней. Таким образом, в одном варианте осуществления способ получения перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению включает стадию гранулирования смеси, содержащей компоненты (A)-(C) (и при необходимости компонент

(E), компонент (F) и/или другие компоненты) путем влажного гранулирования. В одном варианте осуществления перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению содержит компоненты (A)-(C), гранулированные путем влажного гранулирования. Иными словами, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению предпочтительно может быть получена с использованием частиц, содержащих компоненты (A)-(C), полученных путем влажного гранулирования.

[0033]

Примеры способа формования таблетки включают таблетирование, такое как таблетирование путем прямого прессования, сухое таблетирование, влажное таблетирование, способ наружного смазывания для прессования и т.п.

[0034]

Непрерывное производство таблеток путем таблетирования может вызывать пленкообразование или адгезию к поворотной платформе в роторном таблеточном прессе. Пленкообразование представляет собой явление, при котором порошок прилипает к поверхности пуансонов роторного таблеточного пресса. Когда это происходит, таблетирование осуществляется с использованием пуансонов, имеющих прилипший к ним порошок; таким образом полученные таблетки имеют шероховатую, тусклую (грубую) поверхность. В результате при печати происходит проникновение чернил, что приводит к проблемам, таким как нечеткая печать вследствие утечки и втирания чернил, и нечитабельные импринты, такие как корпоративные символы и коды продуктов. Кроме того, таблетки с шероховатой поверхностью истираются вследствие воздействий в процессе распространения, даже если они отсортированы как нормальные продукты. Кроме того, когда такие таблетки выдавливают через лист блистерной упаковки или помещают в кассету полностью автоматического устройства для упаковывания таблеток, стершийся порошок прилипает к таблеткам, что является нежелательным. Более того, если процесс таблетирования продолжают после начала пленкообразования, сам порошок, прилипший к пуансонам, агломерирует. Если таблетки получают путем таблетирования с использованием таких пуансонов, к которым прилип агломерированный порошок, то происходит явление, называемое склеиванием, при котором на поверхности таблетки образуется углубление или при котором импринт отсутствует. Таким образом, каждый раз, когда происходит пленкообразование, порошок, прилипший к пуансонам, должен быть удален, что является трудоемким. Адгезия к поворотной платформе представляет собой явление, при котором порошок прилипает к поворотной платформе (область, где установлены пресс-формы) роторного таблеточного пресса. В этом случае вероятность неблагоприятных явлений непосредственно на полученной таблетке является меньшей, чем при пленкообразовании; однако также предпочтительно удалять прилипший порошок, что является трудоемким. Таким образом, хотя пленкообразование или адгезия к поворотной платформе сами по себе не создают проблему для терапевтической эффективности перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению, является предпочтительным использовать способ производства, который не вызывает

пленкообразование или адгезию к поворотной платформе (особенно пленкообразование) с точки зрения использования работниками здравоохранения, простоты применения для пациентов и эффективности производства.

[0035]

При производстве перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению использование способа наружного смазывания для прессования является особенно предпочтительным, поскольку оно подавляет пленкообразование. Таким образом, в одном варианте осуществления перорально распадающуюся таблетку согласно настоящему изобретению получают способом наружного смазывания для прессования. Более конкретно, является предпочтительным добавлять смазывающее вещество путем распыления на стадии формования вышеупомянутой смеси в таблетки (прессования смеси) (т.е. в ходе прессования). В частности, является предпочтительным, чтобы также в смеси присутствовало смазывающее вещество. В этом варианте осуществления смазывающее вещество, содержащееся в композиции (предпочтительно смеси), подлежащей прессованию, может представлять собой внутреннее смазывающее вещество (D1), и смазывающее вещество, подлежащее добавлению путем распыления в ходе прессования, может представлять собой внешнее смазывающее вещество (D2).

[0036]

Таким образом, в одном варианте осуществления перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может быть получена способом, включающим стадию смешения компонентов (A)-(C) и внутреннего смазывающего вещества (D1) и стадию прессования смеси, где на стадии прессования внешнее смазывающее вещество (D2) добавляют путем распыления (способ наружного смазывания для прессования).

[0037]

Кроме того, в способе производства согласно настоящему изобретению, вышеупомянутые способы гранулирования и таблетирования могут быть объединены. Например, является более предпочтительным, чтобы перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению была произведена способом, включающим стадию гранулирования смеси, содержащей компоненты (A)-(C) (при необходимости также можно использовать компонент (E) и/или компонент (F), и также можно использовать дополнительные другие компоненты), и дополнительного смешения внутреннего смазывающего вещества (D1) с ней и стадию прессования полученной смеси, где на стадии прессования дополнительно добавляют внешнее смазывающее вещество (D2) путем распыления (способ наружного смазывания для прессования).

[0038]

Когда таблетка произведена таким способом наружного смазывания для прессования, внутреннее смазывающее вещество (D1), содержащееся в смеси, и внешнее смазывающее вещество (D2), добавляемое путем распыления в ходе прессования, могут быть одинаковыми или могут различаться. Сумма массы компонента (D1) и массы

компонента (D2) представляет собой массу смазывающего вещества (D), содержащегося в перорально распадающейся таблетке. Соотношение масс компонента (D1) и компонента (D2) (D1:D2) составляет, например, приблизительно от 10:0,5 до 15, приблизительно от 10:1 до 10 или приблизительно от 10:2 до 9. Соотношение масс компонента (D1) и компонента (D2) (D1:D2) также может составлять, например, приблизительно от 10:1 до 7, приблизительно от 10:1 до 6, приблизительно от 10:1 до 5 или приблизительно от 10:2 до 5.

[0039]

Хотя отсутствует конкретное ограничение, внутреннее смазывающее вещество (D1) предпочтительно представляет собой стеарилфумарат натрия, и внешнее смазывающее вещество (D2) предпочтительно представляет собой стеарат магния и/или стеарилфумарат натрия. Более предпочтительно, внутреннее смазывающее вещество (D1) представляет собой стеарилфумарат натрия, и внешнее смазывающее вещество (D2) представляет собой стеарат магния, в перорально распадающейся таблетке согласно настоящему изобретению.

[0040]

Режим дозирования

Дозу перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению в подходящем случае выбирают, например, в зависимости от предполагаемого применения; возраста, пола пациента и других условий; тяжести заболевания; и т.п. Например, доза может быть выбрана таким образом, чтобы количество брекспипразола или его соли (A), который является активным ингредиентом, составляло приблизительно от 0,05 до 6 мг в сутки при расчете на брекспипразол.

[0041]

Прочность таблетки

Хотя отсутствует конкретное ограничение, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению может иметь прочность таблетки приблизительно от 15 до 70 Н, приблизительно от 20 до 60 Н или приблизительно от 30 до 60 Н. Более того, перорально распадающаяся таблетка согласно настоящему изобретению предпочтительно имеет время распада 70 секунд или менее и более предпочтительно 65 секунд или менее, 60 секунд или менее, 55 секунд или менее, 50 секунд или менее, 45 секунд или менее, 40 секунд или менее, 35 секунд или менее, 30 секунд или менее, 25 секунд или менее или 20 секунд или менее.

[0042]

Прочность таблетки представляет собой величину, полученную путем измерения прочности в диаметральной направленности таблетки с использованием устройства для тестирования прочности таблеток (например, MultiTest 50 (Pharmatron)). Время распада представляет собой величину, полученную путем измерения посредством этого теста (температурный режим:  $37^{\circ}\text{C} \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ , жидкость для тестирования: вода) для препаратов немедленного высвобождения (простых таблеток), описанных в 6.09 Тест распада в



разделе Основные тесты, процессы и устройства в Фармакопее Японии, семнадцатое издание. Например, для этого измерения можно использовать устройство для тестирования распада NT-200 (Toyama Sangyo Co., Ltd.).

[0043]

Назначение

Перорально распадающуюся таблетку согласно настоящему изобретению можно использовать, например, для предупреждения или лечения заболевания центральной нервной системы.

[0044]

Конкретные примеры заболеваний центральной нервной системы, подлежащих предупреждению или лечению с использованием перорально распадающейся таблетки согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, различные расстройства центральной нервной системы, такие как шизофрения, резистентная к лечению, рефрактерная или хроническая шизофрения, эмоциональное расстройство, психотическое нарушение, расстройство настроения, биполярное расстройство (например, биполярное расстройство I и биполярное расстройство II), депрессию, эндогенную депрессию, большую депрессию, меланхолическую и резистентную к лечению депрессию, дистимическое расстройство, циклотимическое расстройство, тревожное расстройство (например, паническая атака, паническое расстройство, агорафобия, социофобия, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и острое стрессовое расстройство), соматоформное расстройство (например, истерия, соматизированное расстройство, конверсионное расстройство, болевое расстройство и ипохондрия), симулятивное расстройство, диссоциативное расстройство, половое расстройство (например, половая дисфункция, нарушение полового влечения, нарушение полового возбуждения и эректильная дисфункция), расстройство питания (например, нервная анорексия и нервная булимия), расстройство сна, расстройство адаптации, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (например, злоупотребление алкоголем, алкогольная интоксикация, наркотическая зависимость, амфетаминовая зависимость и наркомания), ангедонию (например, потеря удовольствия, ангедония, ятрогенная ангедония, ангедония психической или ментальной причины, ангедония, ассоциированная с депрессией, и ангедония, ассоциированная с шизофренией), бред, когнитивное расстройство, когнитивное расстройство, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания, когнитивное расстройство, вызванное болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания, снижение когнитивной функции при шизофрении, снижение когнитивной функции, вызванное резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией, рвоту, укачивание, ожирения, мигрень, боль, умственную отсталость, аутистическое расстройство (аутизм), расстройство Туретта, тикозное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройство поведения,

синдром Дауна, импульсивные симптомы, ассоциированные с деменцией (например, возбужденное состояние, ассоциированное с деменцией альцгеймеровского типа) и пограничное расстройство личности.

[0045]

В настоящем описании термин "содержащий" включает "по существу состоящий из" и "состоящий из". Кроме того, настоящее изобретение включает любые и все комбинации компонентов, описанных в настоящем описании.

[0046]

Различные характеристики (свойства, структуры, функции и т.д.), описанные в приведенных выше вариантах осуществления настоящего изобретения, можно комбинировать любым образом для детализации объекта, включенного в настоящее изобретение. Иными словами, настоящее изобретение включает все объекты, содержащие любую комбинацию комбинируемых свойств, описанных в настоящем описании.

Примеры

[0047]

Варианты осуществления настоящего изобретения более подробно описаны ниже с помощью примеров. Однако варианты осуществления настоящего изобретения не ограничиваются этими примерами.

[0048]

Если нет иных указаний, брекспипразол синтезировали в соответствии с известным способом, а затем измельчали с использованием молотковой мельницы для применения.

[0049]

Тест распада проводили в соответствии с тестом (температурный режим:  $37^{\circ}\text{C}\pm 2,0^{\circ}\text{C}$ , жидкость для тестирования: вода) для препаратов с немедленным высвобождением (простые таблетки), описанным в 6.09 Тест распада в разделе Основные тесты, процессы и устройства в Фармакопее Японии, семнадцатое издание. В качестве устройства для тестирования распада использовали NT-200 (Toyama Sangyo Co., Ltd.).

[0050]

Тест растворения проводили в соответствии с 6.10 Тест растворения в разделе Основные тесты, процессы и устройства в Фармакопее Японии, семнадцатое издание (жидкость для тестирования растворения: 1-я жидкость для тестирования растворения (жидкость, полученная путем растворения 2,0 г хлорида натрия в 7,0 мл хлористоводородной кислоты и воды до 1000 мл; pH: приблизительно 1,2); скорость вращения лопасти: 50 об/мин; количество тестируемой жидкости: 900 мл; температурный режим:  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; длина волны измерения:  $\lambda_1=214$  нм,  $\lambda_2=380$  нм). В качестве устройства для тестирования растворения использовали NTR-6200A (Toyama Sangyo Co., Ltd.).

[0051]

Прочность таблетки определяли путем измерения прочности в диаметральном направлении с использованием устройства для тестирования прочности MultiTest 50 (Pharmatron).

[0052]

Исследование 1 разрыхлителя

## Пример 1-1

В соответствии с составом, представленным в таблице 1, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (LH-11) и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

## Пример 1-2

В соответствии с составом, представленным в таблице 1, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, натрия крахмала гликолят (Primojel) и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

## Пример 1-3

В соответствии с составом, представленным в таблице 1, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, кроскармеллозу натрия (Kicolate ND-2HS) и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0053]

Таблица 1

|   | Пример 1-1 | Пример 1-2 | Пример 1-3 |
|---|------------|------------|------------|
| Брекспипразол                             | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит                                  | 61,1 мг    | 61,1 мг    | 61,1 мг    |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101) | 5 мг       | 5 мг       | 5 мг       |

|   |         |         |         |
|---|---------|---------|---------|
| Кукурузный крахмал  | 10 мг   | 10 мг   | 10 мг   |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (LH-11) | 5 мг    | -       | -       |
| Натрия крахмала гликолят (Primojel)                         | -       | 5 мг    | -       |
| Кроскармеллоза натрия (Kicolate ND-2HS)                     | -       | -       | 5 мг    |
| Сукралоза   | 0,1 мг  | 0,1 мг  | 0,1 мг  |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)          | 5 мг    | 5 мг    | 5 мг    |
| Стеарилфумарат натрия                                       | 1,8 мг  | 1,8 мг  | 1,8 мг  |
| Общее количество твердых компонентов                        | 90,0 мг | 90,0 мг | 90,0 мг |

[0054]

Сразу после процесса таблетирования каждую перорально распадающуюся таблетку подвергали тесту распада. Результаты представлены на фиг.1. Когда использовали какие-либо разрыхлители, не наблюдали непрактичного замедления распада. Среди них, было обнаружено, что предпочтительной является гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения.

[0055]

#### Исследование сохранения прочности

##### Пример 2-1

В соответствии с составом, представленным в таблице 2, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

##### Пример 2-2

В соответствии с составом, представленным в таблице 2, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу (Ceolus PH-101; 5

мг), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

#### Пример 2-3

В соответствии с составом, представленным в таблице 2, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу (Ceolus PH-101; 10 мг), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 6 кН или 9 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0056]

Таблица 2

|   | Пример 2-1 | Пример 2-2 | Пример 2-3 |
|---|------------|------------|------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит  | 76,1 мг    | 71,1 мг    | 66,1 мг    |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | -          | 5 мг       | 10 мг      |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5 мг       | 5 мг       | 5 мг       |
| Сукралоза   | 0,1 мг     | 0,1 мг     | 0,1 мг     |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)            | 5 мг       | 5 мг       | 5 мг       |
| Стеарилфумарат натрия   | 1,8 мг     | 1,8 мг     | 1,8 мг     |
| Общее количество твердых компонентов                          | 90,0 мг    | 90,0 мг    | 90,0 мг    |

[0057]

Прочность и время распада каждой перорально распадающейся таблетки в начале и после хранения в течение 3, 7 и 14 суток измеряли в условиях хранения с увлажнением при 25°C/75% RH (относительная влажность).

На фиг.2а представлено сохранение прочности, определенное из результатов измерения прочности. На фиг.2b представлены результаты определения времени распада. Прочность, пригодная для практического применения, сохранялась для каждого количества используемой кристаллической целлюлозы. Среди них, было обнаружено, что состав примера с использованием 10 мг кристаллической целлюлозы (пример 2-3) был предпочтительным.

[0058]

Исследование связующего вещества

Пример 3-1

В соответствии с составом, представленным в таблице 3, суспензию частично прежелатинизированного крахмала (PCS PC-10) в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 4 кН, 5 кН, или 6 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0059]

Сравнительный пример 3-2

В соответствии с составом, представленным в таблице 3, суспензию прежелатинизированного крахмала (SWELSTAR WB-1) в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и сукралозу, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После этого к гранулам добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 4 кН, 5 кН, или 6 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0060]

Таблица 3

|   | Пример 3-1 | Сравнительный пример 3-2 |
|---|------------|--------------------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг                   |
| D-маннит  | 66,1 мг    | 70,1 мг                  |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | 10 мг      | 10 мг                    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5 мг       | 5 мг                     |

|  |         |         |
|--|---------|---------|
| Сукралоза  | 0,1 мг  | 0,1 мг  |
| Частично<br>прежелатинизированный<br>крахмал (PCS PC-10) | 5 мг    | -       |
| Прежелатинизированный<br>крахмал (SWELSTAR WB-1)         | -       | 1 мг    |
| Стеарилфумарат натрия                                    | 1,8 мг  | 1,8 мг  |
| Общее количество твердых<br>компонентов                  | 90,0 мг | 90,0 мг |

[0061]

Степень прежелатинизации использованного частично прежелатинизированного крахмала (PCS PC-10; Asahi Kasei Corporation) составляла от 55 до 70%, и степень прежелатинизации использованного прежелатинизированного крахмала (SWELSTAR WB-1; Asahi Kasei Corporation) составляла от 90 до 100%. Использованный частично прежелатинизированный крахмал имел содержание растворимого в воде компонента 3% или менее.

[0062]

Проводили определение свойства распада и прочности каждой перорально распадающейся таблетки. Результаты представлены на фиг.4. Когда использовали частично прежелатинизированный крахмал, наблюдали хорошее свойство распада при сохранении надлежащей прочности. Таким образом, было обнаружено, что, поскольку как свойство распада, так и прочность, могли сохраняться сбалансированным образом, использование частично прежелатинизированного крахмала является более предпочтительным. Также можно сказать, что диапазон условий давления таблетирования, которые одновременно удовлетворяют предпочтительной прочности и распаду, был более широким, когда использовали частично прежелатинизированный крахмал.

[0063]

#### Исследование смазывающего вещества

##### Пример 4-1

В соответствии с составом, представленным в таблице 4, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После сортировки гранул по добавляли дисперсию зеленого пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления

порошок. Дисперсию зеленого пигмента получали, подвергая Pigment Blend PB-1543 Green, являющийся пигментным компонентом, растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу пигментного компонента. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого к перемешанному после добавления порошку добавляли 0,9 мг стеарилфумарата натрия (PRUV) в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 3 кН, 5 кН, или 7 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

#### Пример 4-2

В соответствии с составом, представленным в таблице 4, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После сортировки гранул по добавляли дисперсию зеленого пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию зеленого пигмента получали, подвергая Pigment Blend PB-1543 Green, которая представляет собой пигментный компонент, растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу пигментного компонента. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого к перемешанному после добавления порошку добавляли 1,8 мг стеарилфумарата натрия (PRUV) в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 3 кН, 5 кН, или 7 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

#### Пример 4-3

В соответствии с составом, представленным в таблице 4, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После сортировки гранул по добавляли дисперсию зеленого пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию зеленого пигмента получали, подвергая Pigment Blend PB-1543 Green, которая представляет собой пигментный компонент, растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу пигментного компонента. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого к перемешанному после добавления порошку добавляли 3,6 мг стеарилфумарата натрия (PRUV) в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 3 кН, 5 кН, или 7 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

#### Пример 4-4



В соответствии с составом, представленным в таблице 4, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После сортировки гранул по добавляли дисперсию зеленого пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию зеленого пигмента получали, подвергая Pigment Blend PB-1543 Green, которая представляет собой пигментный компонент, растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу пигментного компонента. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого к перемешанному после добавления порошку добавляли 0,9 мг стеарата магния в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 3 кН, 5 кН, или 7 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0064]

Таблица 4

|   | Пример 4-1 | Пример 4-2 | Пример 4-3 | Пример 4-4 |
|---|------------|------------|------------|------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит  | 65,6 мг    | 65,6 мг    | 65,6 мг    | 65,6 мг    |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)            | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Pigment Blend PB-1543 Green                                   | 0,09 мг    | 0,09 мг    | 0,09 мг    | 0,09 мг    |
| Кукурузный крахмал  | 0,45 мг    | 0,45 мг    | 0,45 мг    | 0,45 мг    |
| Сукралоза   | 0,1 мг     | 0,1 мг     | 0,1 мг     | 0,1 мг     |
| Стеарилфумарат натрия   | 0,9 мг     | 1,8 мг     | 3,6 мг     | -          |
| Стеарат магния  | -          | -          | -          | 0,9 мг     |
| Общее количество твердых компонентов                          | 89,1 мг    | 90,0 мг    | 91,8 мг    | 89,1 мг    |

[0065]

Сразу после процесса таблетирования определяли прочность каждой перорально

распадающейся таблетки и таблетку подвергали тесту распада. Результаты представлены на фиг.4а и фиг.4б. Все перорально распадающиеся таблетки имели прочность и свойство распада, которые были пригодными для практического применения. В частности, когда в качестве смазывающего вещества использовали стеарилфумарат натрия (например, пример 4-1 или 4-2), были получены особенно превосходные перорально распадающиеся таблетки с высокой прочностью и коротким временем распада.

[0066]

Добавление смазывающего вещества (добавление внешнего смазывающего вещества) в ходе прессования

Изготовление перорально распадающихся таблеток согласно примерам с 4-1 по 4-4 путем таблетирования продолжали. В примерах 4-1 и 4-2, в обоих из которых используется стеарилфумарат натрия в качестве внутреннего смазывающего вещества, происходило пленкообразование, когда изготовление путем таблетирования продолжали в течение приблизительно 5-30 минут. Пленкообразование также происходило в примере 4-3, хотя оно и было небольшим.

[0067]

Пленкообразование представляет собой явление, при котором порошок прилипает к поверхности пуансонов роторного таблеточного пресса. Когда это происходит, таблетирование осуществляется с использованием пуансонов, имеющих прилипший к ним порошок; таким образом полученные таблетки имеют шероховатую, тусклую (грубую) поверхность. Более того, если процесс таблетирования продолжают после начала пленкообразования, сам порошок, прилипший к пуансонам, агломерирует. Если таблетки получают путем таблетирования с использованием таких пуансонов, к которым прилип агломерированный порошок, то происходит явление, называемое склеиванием, при котором на поверхности таблетки образуется углубление. Таким образом, каждый раз, когда происходит пленкообразование, порошок, прилипший к пуансонам, должен быть удален, что является недостатком для массового производства.

[0068]

Кроме того, свойство таблеток (равновесие между прочностью и свойством распада) было плохим в случае примера 4-4, где использовался стеарат магния в качестве внутреннего смазывающего вещества.

[0069]

Таким образом, проводили исследование того, существует ли способ предупреждения такого пленкообразования. В результате было обнаружено, что способ наружного смазывания для прессования, в котором смазывающее вещество предоставляется снаружи, может препятствовать пленкообразованию, как описано ниже. Более конкретно, способ наружного смазывания для прессования представляет собой способ, в котором небольшое количество смазывающего вещества принудительно загружают и распыляют непосредственно на верхние и нижние пуансоны, а также на пресс-формы.

[0070]

В частности, в соответствии с составом, показанным в примере 5-3 таблицы 5а, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). После сортировки гранул по размеру, к ним добавляли дисперсию желтого пигмента, дисперсию синего пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию желтого пигмента получали, подвергая желтый оксид железа растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу желтого оксида железа. Дисперсию синего пигмента получали, подвергая синий алюминиевый лак по. 2 растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу синего алюминиевого лака по. 2. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого добавляли стеарилфумарат натрия внутрь в качестве смазывающего вещества. Кроме того, добавляли 0,21 мг стеарата магния путем распыления в ходе прессования (давление таблетирования: 3-8 кН) с использованием способа наружного смазывания для способа прессования с получением перорально распадающихся таблеток. Иными словами, стеарилфумарат натрия использовали в качестве внутреннего смазывающего вещества и стеарат магния использовали в качестве внешнего смазывающего вещества.

[0071]

В таблице 5а также представлены композиции согласно примерам 4-2 и 4-4.

[0072]

Таблица 5а

|   | Пример 4-2 | Пример 4-4 | Пример 5-3 |
|---|------------|------------|------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит  | 65,6 мг    | 65,6 мг    | 65,09 мг   |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)            | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Pigment Blend PB-1543 Green                                   | 0,09 мг    | 0,09 мг    | -          |
| Желтый оксид железа   | -          | -          | 0,27 мг    |

|  |         |         |         |
|--|---------|---------|---------|
| Синий алюминиевый лак по. 2                      | -       | -       | 0,09 мг |
| Кукурузный крахмал                               | 0,45 мг | 0,45 мг | 1,8 мг  |
| Сукралоза  | 0,1 мг  | 0,1 мг  | 0,1 мг  |
| Стеарилфумарат натрия<br>(внутреннее добавление) | 1,8 мг  | -       | 0,45 мг |
| Стеарат магния (внутреннее<br>добавление)        | -       | 0,9 мг  | -       |
| Стеарат магния (внешнее<br>добавление)           | -       | -       | 0,21 мг |
| Общее количество твердых<br>компонентов          | 90,0 мг | 89,1 мг | 90,0 мг |

[0073]

В таблице 5b и на фиг.5 представлены результаты исследования свойства таблетки (равновесие между прочностью и свойством распада) и пленкообразования таблеток согласно примерам 4-2, 4-4 и 5-3.

[0074]

Таблица 5b

| Пример | Внутреннее<br>добавление                     | Внешнее<br>добавление            | Свойство<br>таблетки | Пленкообразование<br>(фотография поверхности<br>пуансона)                            |   |
|--------|--|----------------------------------|----------------------|--|---|
|        |  |                                  |                      | До<br>прессования  | После<br>прессования  |
| 5-3    | Добавляли<br>(стеарил-<br>фумарат<br>натрия) | Добавляли<br>(стеарат<br>магния) | Наилучшее            |  |  |
| 4-2    | Добавляли<br>(стеарил-<br>фумарат<br>натрия) | Не добавляли                     | Хорошее              |  |  |
| 4-4    | Добавляли<br>(стеарат<br>магния)             | Не добавляли                     | Среднее              | Нет данных   | Нет данных  |

[0075]

Кроме того, согласно составам, представленным в таблице 5с, перорально распадающиеся таблетки (примеры 5-1, 5-2 и 5-4) получали с использованием способа

наружного смазывания для прессования аналогично примеру 5-3, за исключением того, что 0,05, 0,10 или 0,38 мг стеарата магния добавляли путем распыления в ходе прессования (давление таблетирования: от 3 до 8 кН). В таблице 5с также представлена композиция согласно примеру 5-3.

[0076]

Таблица 5с

|   | Пример 5-1 | Пример 5-2 | Пример 5-3 | Пример 5-4 |
|---|------------|------------|------------|------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит  | 65,09 мг   | 65,09 мг   | 65,09 мг   | 65,09 мг   |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)            | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Желтый оксид железа   | 0,27 мг    | 0,27 мг    | 0,27 мг    | 0,27 мг    |
| Синий алюминиевый лак по. 2                                   | 0,09 мг    | 0,09 мг    | 0,09 мг    | 0,09 мг    |
| Кукурузный крахмал  | 1,8 мг     | 1,8 мг     | 1,8 мг     | 1,8 мг     |
| Сукралоза   | 0,1 мг     | 0,1 мг     | 0,1 мг     | 0,1 мг     |
| Стеарилфумарат натрия   | 0,45 мг    | 0,45 мг    | 0,45 мг    | 0,45 мг    |
| Стеарат магния  | 0,05 мг    | 0,10 мг    | 0,21 мг    | 0,38 мг    |
| Общее количество твердых компонентов                          | 89,9 мг    | 89,9 мг    | 90,0 мг    | 90,2 мг    |

[0077]

Вследствие отличий в количестве стеарата магния, добавленного в качестве внешнего смазывающего вещества, общие количества твердых компонентов таблеток согласно примерам несколько отличаются.

[0078]

Никакого пленкообразования не наблюдали при получении каких-либо перорально распадающихся таблеток (примеры с 5-1 по 5-4) путем таблетирования. Кроме того, все перорально распадающиеся таблетки продемонстрировали хорошую прочность и хорошее время распада, что указывает на то, что достигалась как способность формирования таблеток и способность к пероральному распаду. Сравнивая давления проталкивания в процессе производства перорально распадающихся таблеток каждого примера, когда таблетирование проводили при давлении таблетирования 6 кН, состав примера 5-1

продемонстрировал довольно высокое давление проталкивания, а другие примеры продемонстрировали низкие величины. Это указывает на то, что было возможным непрерывное таблетирование.

[0079]

#### Исследование диаметра частиц D-маннита

Согласно составам, представленным в таблице 6, перорально распадающиеся таблетки согласно примерам с 6-1 по 6-3 получали с использованием D-маннита с различными диаметрами частиц.

Примеры с 6-1 по 6-3

В соответствии с составами, представленными в таблице 6, суспензию частично прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). В качестве D-маннита, Pearlitol 50C (Roquette) использовали в примере 6-1, Pearlitol 160C (Roquette) использовали в примере 6-2 и Pearlitol 300DC (Roquette) использовали в примере 6-3. После сортировки гранул по размеру к ним добавляли дисперсию желтого пигмента, дисперсию синего пигмента и подсластитель, с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию желтого пигмента получали, подвергая желтый оксид железа растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу желтого оксида железа. Дисперсию синего пигмента получали, подвергая синий алюминиевый лак по. 2 растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышало массу синего алюминиевого лака по. 2. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого стеарилфумарат натрия добавляли внутрь в качестве смазывающего вещества. Кроме того, стеарат магния добавляли путем распыления в ходе прессования (давление таблетирования: 4 кН, 6 кН или 8 кН) с использованием способа наружного смазывания для прессования с получением перорально распадающихся таблеток.

[0080]

Таблица 6

|   | Пример 6-1 | Пример 6-2 | Пример 6-3 |
|---|------------|------------|------------|
| Брекспипразол                             | 2,0 мг     | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит (Pearlitol 50C)                  | 65,09 мг   | -          | -          |
| D-маннит (Pearlitol 160C)                 | -          | 65,09 мг   | -          |
| D-маннит (Pearlitol 300DC)                | -          | -          | 65,09 мг   |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101) | 10,0 мг    | 10,0 мг    | 10,0 мг    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с                 | 5,0 мг     | 5,0 мг     | 5,0 мг     |

|   |         |         |         |
|---|---------|---------|---------|
| низкой степенью замещения (NBD-022)                     |         |         |         |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)      | 5,0 мг  | 5,0 мг  | 5,0 мг  |
| Желтый оксид железа                                     | 0,27 мг | 0,27 мг | 0,27 мг |
| Синий алюминиевый лак по. 2                             | 0,09 мг | 0,09 мг | 0,09 мг |
| Кукурузный крахмал                                      | 1,8 мг  | 1,8 мг  | 1,8 мг  |
| Сукралоза   | 0,1 мг  | 0,1 мг  | 0,1 мг  |
| Стеарилфумарат натрия (внутреннее смазывающее вещество) | 0,45 мг | 0,45 мг | 0,45 мг |
| Стеарат магния (внешнее смазывающее вещество)           | 0,2 мг  | 0,2 мг  | 0,2 мг  |
| Общее количество твердых компонентов                    | 90,0 мг | 90,0 мг | 90,0 мг |

[0081]

Проводили оценку свойства растворения и свойства таблетки (равновесие между прочностью и свойством распада) для таблеток примера 6-1 (Pearlitol 50С, диаметр 50% частиц: 35 мкм), примера 6-2 (Pearlitol 160С, диаметр 50% частиц: 70 мкм) и примера 6-3 (Pearlitol 300DC, диаметр 50% частиц: 250 мкм). На фиг.6а представлены результаты свойства растворения. На фиг.6б представлены результаты свойства таблеток. В примерах с 6-1 по 6-3 используется D-маннит с различными диаметрами частиц. Свойства растворения и свойства таблеток, которые были пригодны для практического применения, достигали, когда использовали D-маннит, имеющий каждый из указанных выше диаметров частиц. Среди них, было обнаружено, что является предпочтительным состав примера с использованием D-маннита с диаметром 50% частиц 35 мкм (пример 6-1). Хотя все из таблеток имели внешний вид, который не вызывал проблем при практическом применении, было обнаружено, что таблетки, полученные с использованием D-маннита, имеющего меньший диаметр частиц, являются более предпочтительными, поскольку цветовой тон на поверхности таблетки был равномерным.

[0082]

#### Исследование формы кристаллов D-маннита

В соответствии с составами, представленными в таблице 7, получали перорально распадающиеся таблетки согласно примерам 7-1 и 7-2.

Пример 7-1 и пример 7-2

В соответствии с составами, представленными в таблице 7, суспензию частично

прежелатинизированного крахмала в качестве связующего вещества добавляли путем распыления на брекспипразол, D-маннит, кристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, которые являются порошковыми компонентами для гранулирования, для проведения гранулирования, тем самым получая гранулы (способ гранулирования в псевдооживленном слое). В качестве D-маннита, Pearlitol 50C (Roquette) использовали в примере 7-1, и Parteck Delta M (Merck) использовали в примере 7-2. После сортировки гранул по размеру, к ним добавляли дисперсию желтого пигмента, дисперсию синего пигмента и подсластитель с последующим перемешиванием, тем самым получая перемешанный после добавления порошок. Дисперсию желтого пигмента получали, подвергая желтый оксид железа растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышает массу желтого оксида железа. Дисперсию синего пигмента получали, подвергая синий алюминиевый лак по. 2 растиранию с кукурузным крахмалом в количестве, которое в 5 раз превышало массу синего алюминиевого лака по. 2. В качестве подсластителя использовали сукралозу. После этого, к перемешанному после добавления порошку добавляли стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества и полученную смесь прессовали (давление таблетирования: 8 кН) с получением перорально распадающихся таблеток.

[0083]

Таблица 7

|   | Пример 7-1 | Пример 7-2 |
|---|------------|------------|
| Брекспипразол   | 2,0 мг     | 2,0 мг     |
| D-маннит (Pearlitol 50C)                                      | 65,09 мг   | -          |
| D-маннит (Parteck Delta M)                                    | -          | 65,09 мг   |
| Кристаллическая целлюлоза (Ceolus PH-101)                     | 10,0 мг    | 10,0 мг    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (NBD-022) | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Частично прежелатинизированный крахмал (PCS PC-10)            | 5,0 мг     | 5,0 мг     |
| Желтый оксид железа   | 0,27 мг    | 0,27 мг    |
| Синий алюминиевый лак по. 2                                   | 0,09 мг    | 0,09 мг    |
| Кукурузный крахмал  | 1,8 мг     | 1,8 мг     |
| Сукралоза   | 0,1 мг     | 0,1 мг     |
| Стеарилфумарат натрия   | 1,8 мг     | 1,8 мг     |
| Общее количество твердых компонентов                          | 91,15 мг   | 91,15 мг   |

[0084]

Сначала оценивали форму кристаллов D-маннита до и после гранулирования и



после прессования для примера 7-1 (Pearlitol 50С) и примера 7-2 (Parteck Delta M). Форму кристаллов D-маннита оценивали путем изучения поперечного сечения гранул или таблетки с использованием электронного микроскопа (Real Surface View Microscope VE-7800, произведенный KEYENCE) при увеличении 500х или 2000х. Результаты представлены на фиг.7а. Pearlitol 50С (пример 7-1) неизменно демонстрировал пластинчатую форму кристаллов до и после гранулирования. С другой стороны, Parteck Delta M (пример 7-2) продемонстрировал пластинчатую форму кристаллов до гранулирования, однако форма кристалла изменялась с пластинчатой формы до иглоподобной формы после гранулирования. Когда последующий процесс изготовления проводили с использованием полученных гранул, было возможным получение перорально распадающихся таблеток в обоих примерах. Отличие между пластинчатой и иглоподобной формами кристаллов, наблюдаемыми для гранул, также было отчетливо подтверждено в поперечных срезах таблеток, полученных после прессования.

[0085]

Далее проводили оценку способности к таблетированию (наличие или отсутствие пленкообразования) и внешнего вида таблеток для примера 7-1 (Pearlitol 50С). Внешний вид таблеток оценивали с использованием цифровой камеры и цифрового микроскопа (VHX-500, произведенный KEYENCE). Результаты представлены на фиг.7б. Когда Pearlitol 50С использовали в качестве D-маннита (пример 7-1), не наблюдали пленкообразования даже через 30 минут после начала прессования, что указывает на то, что присутствовал высокий эффект ингибирования пленкообразования. Более того, полученные таблетки имели глянцевую поверхность.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Перорально распадающаяся таблетка, содержащая:
  - (A) брекспипразол или его соль;
  - (B) D-маннит;
  - (C) частично прежелатинизированный крахмал; и
  - (D) смазывающее вещество.
2. Перорально распадающаяся таблетка по п.1, где смазывающее вещество (D) включает стеарат магния и стеарилфумарат натрия.
3. Перорально распадающаяся таблетка по п.1, где смазывающее вещество (D) включает (D1) внутреннее смазывающее вещество и (D2) внешнее смазывающее вещество.
4. Перорально распадающаяся таблетка по п.3, где внутреннее смазывающее вещество (D1) включает стеарилфумарат натрия, и внешнее смазывающее вещество (D2) включает стеарат магния.
5. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-4, где D-маннит (B) имеет диаметр 50% частиц от 10 мкм до 100 мкм, и D-маннит (B) присутствует в таблетке в не иглоподобной кристаллической форме.
6. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-5, где частично прежелатинизированный крахмал (C) представляет собой частично прежелатинизированный крахмал, имеющий содержание растворимого в воде компонента 10% или менее.
7. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-6, дополнительно содержащая (E) кристаллическую целлюлозу.
8. Перорально распадающаяся таблетка по п.7, содержащая кристаллическую целлюлозу (E) в количестве от 5 до 15 масс. %.
9. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-8, дополнительно содержащая (F) гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.
10. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-9, которая имеет прочность таблеток от 15 Н до 70 Н в его диаметральном направлении при измерении с использованием устройства для определения прочности таблеток, и время распада 70 секунд или менее при измерении с использованием теста для препаратов с немедленным высвобождением (простые таблетки), описанного в 6.09 Тест распада в разделе Основные тесты, процессы и устройства в Фармакопее Японии.
11. Перорально распадающаяся таблетка по любому из пп.1-10, которая предназначена для предупреждения или лечения заболевания центральной нервной системы.
12. Перорально распадающаяся таблетка по п.11, которая предназначена для предупреждения или лечения заболевания центральной нервной системы, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического нарушения,

расстройства настроения, биполярного расстройства, депрессии, эндогенной депрессии, большой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии, дистимического расстройства, циклотимического расстройства, тревожного расстройства, соматоформного расстройства, симулятивного расстройства, диссоциативного расстройства, полового расстройства, расстройства питания, расстройства сна, расстройства адаптации, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ангедонии, делирия, когнитивного расстройства, когнитивного расстройства, ассоциированного с нейродегенеративным заболеванием, когнитивного расстройства, вызванного нейродегенеративным заболеванием, когнитивного расстройства при шизофрении, когнитивного расстройства, вызванного резистентной к лечению, рефрактерной или хронической шизофренией, рвоты, укачивания, ожирения, мигрени, боли, умственной отсталости, аутистического расстройства, расстройства Туретта, тикозного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, синдрома Дауна, импульсивных симптомов, ассоциированных с деменцией, и пограничного расстройства личности.

13. Перорально распадающаяся таблетка, содержащая:

- (A) брекспипразол или его соль;
- (B) D-маннит;
- (C) частично прежелатинизированный крахмал; и
- (D) смазывающее вещество,

причем перорально распадающаяся таблетка получена способом наружного смазывания для прессования.

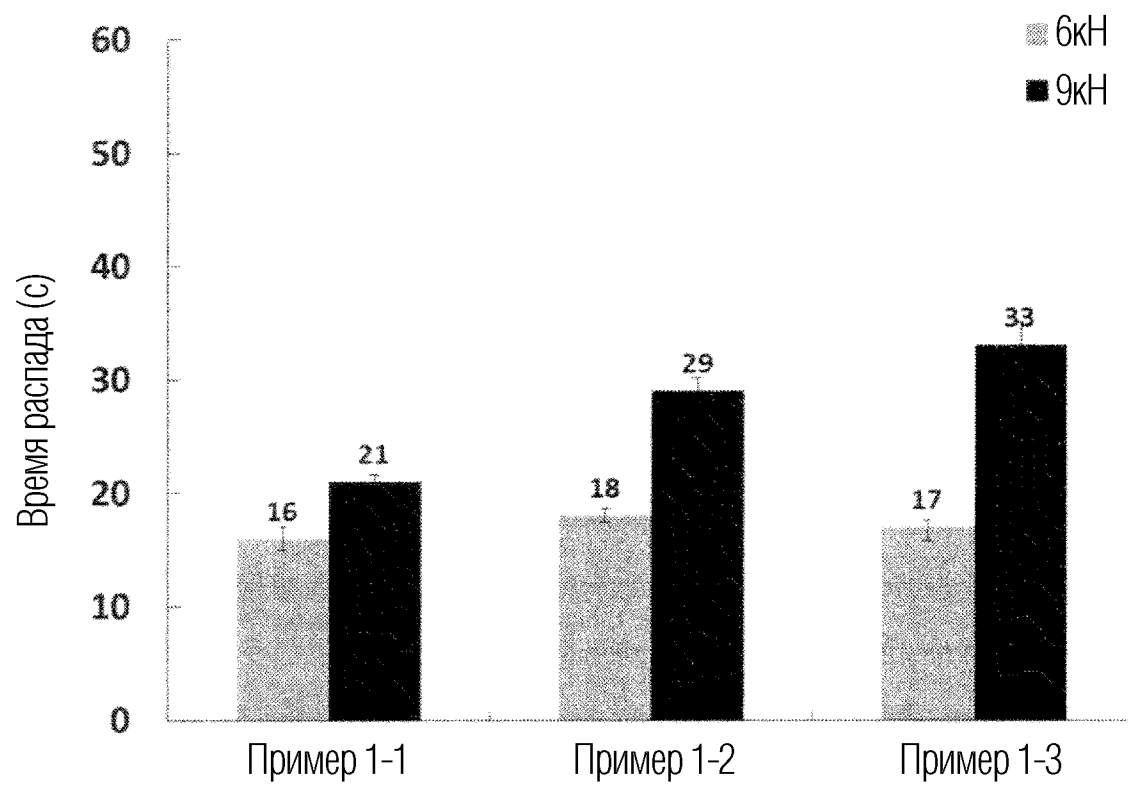
14. Способ получения перорально распадающейся таблетки, включающей (A) брекспипразол или его соль, (B) D-маннит, (C) частично прежелатинизированный крахмал и (D) смазывающее вещество, причем смазывающее вещество (D) включает (D1) внутреннее смазывающее вещество и (D2) внешнее смазывающее вещество, причем способ включает стадии:

смешения (A) брекспипразола или его соли, (B) D-маннита, (C) частично прежелатинизированного крахмала и (D1) внутреннего смазывающего вещества; и

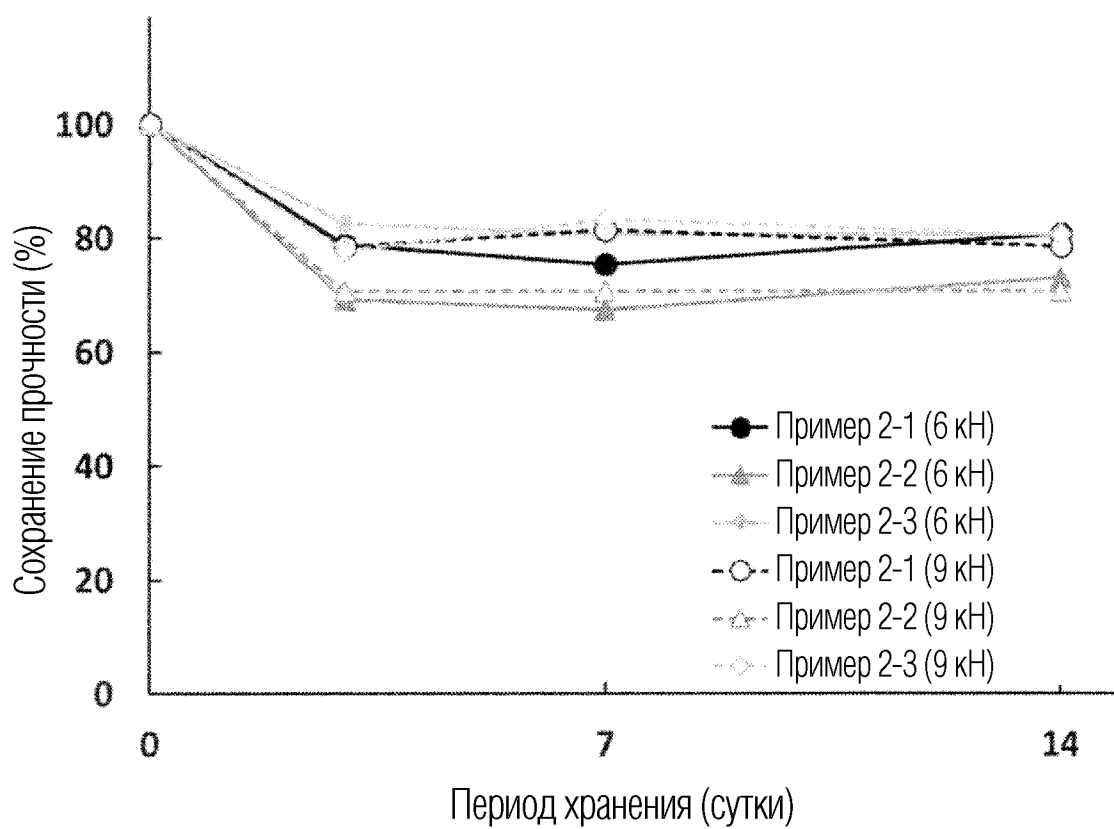
прессования смеси,

где на стадии прессования (D2) внешнее смазывающее вещество добавляют путем распыления.

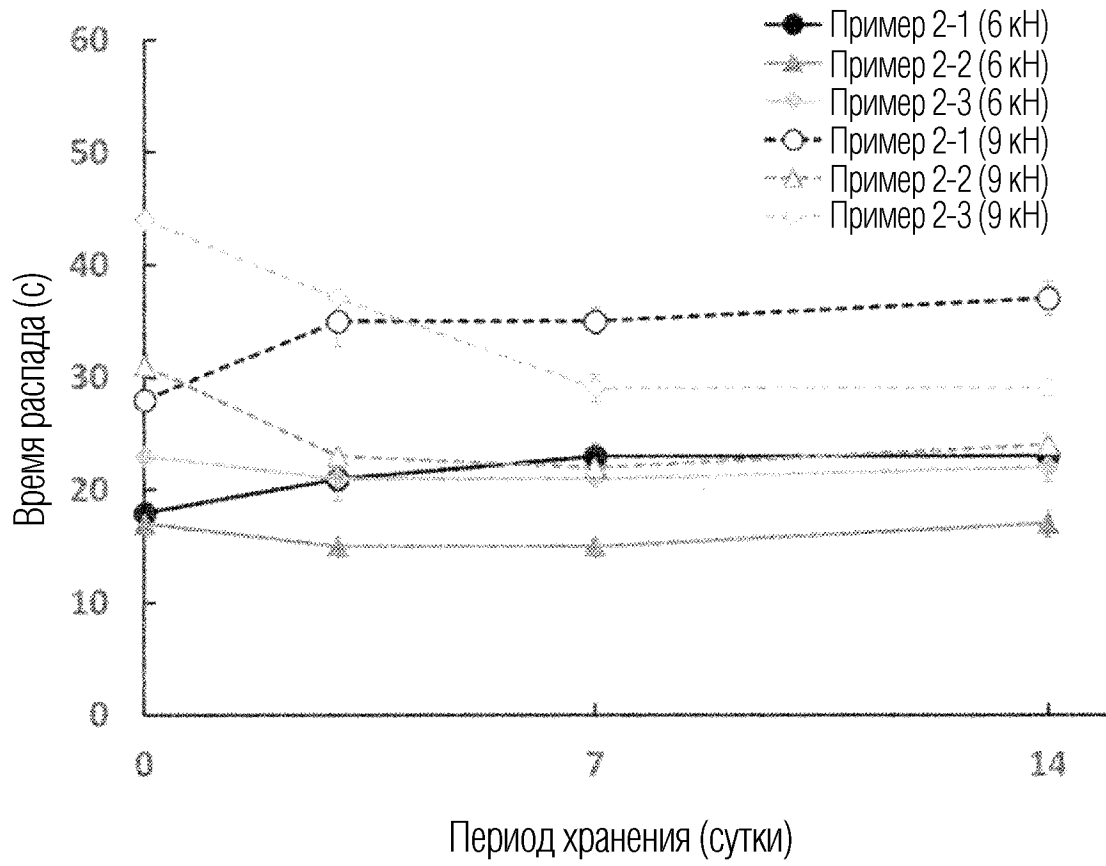
ФИГ. 1



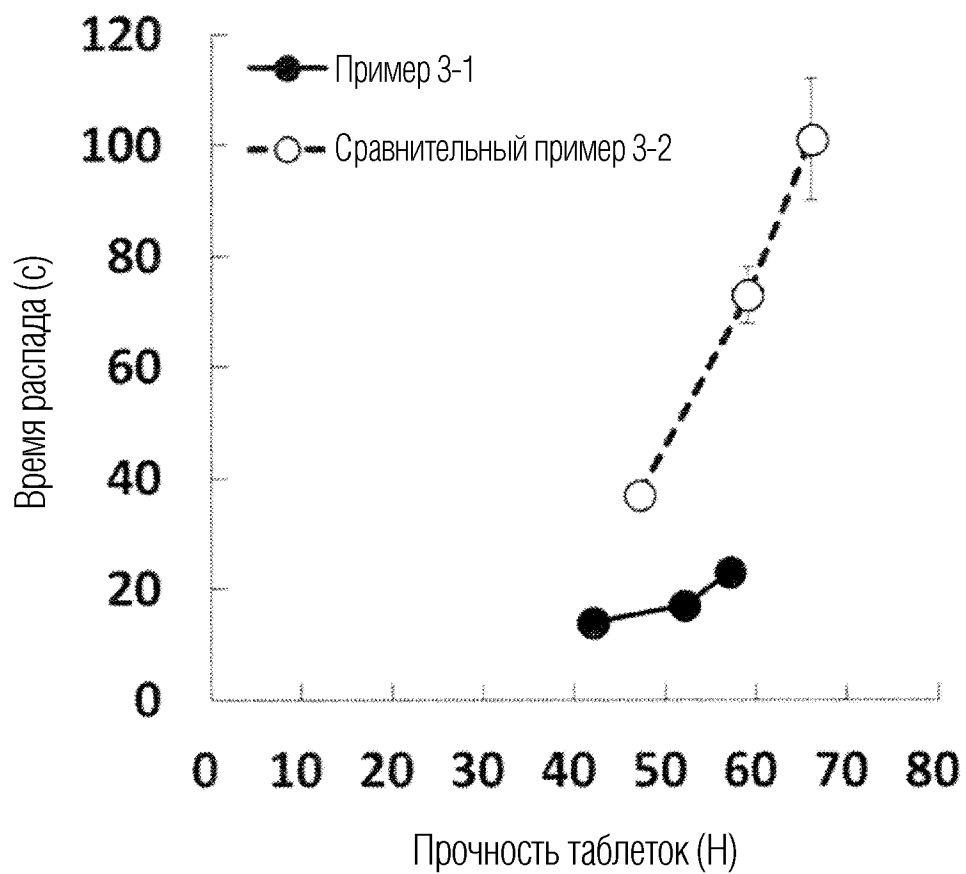
ФИГ. 2а



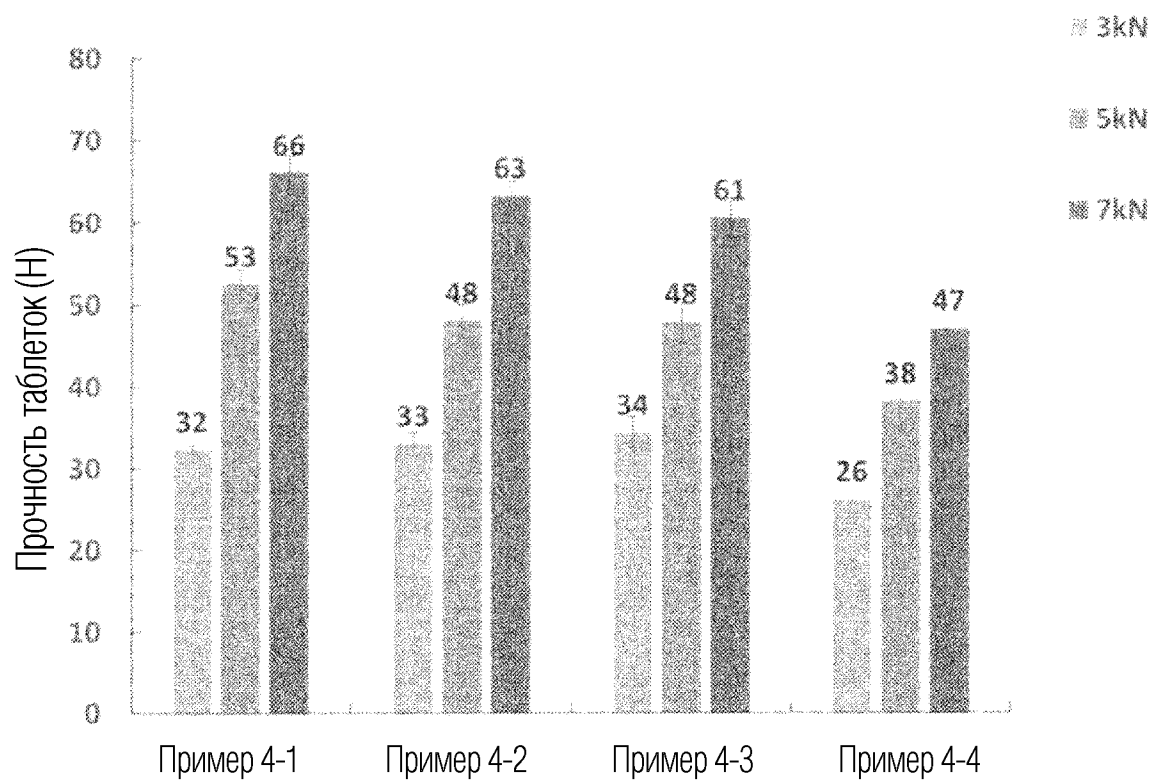
ФИГ. 2б



ФИГ. 3

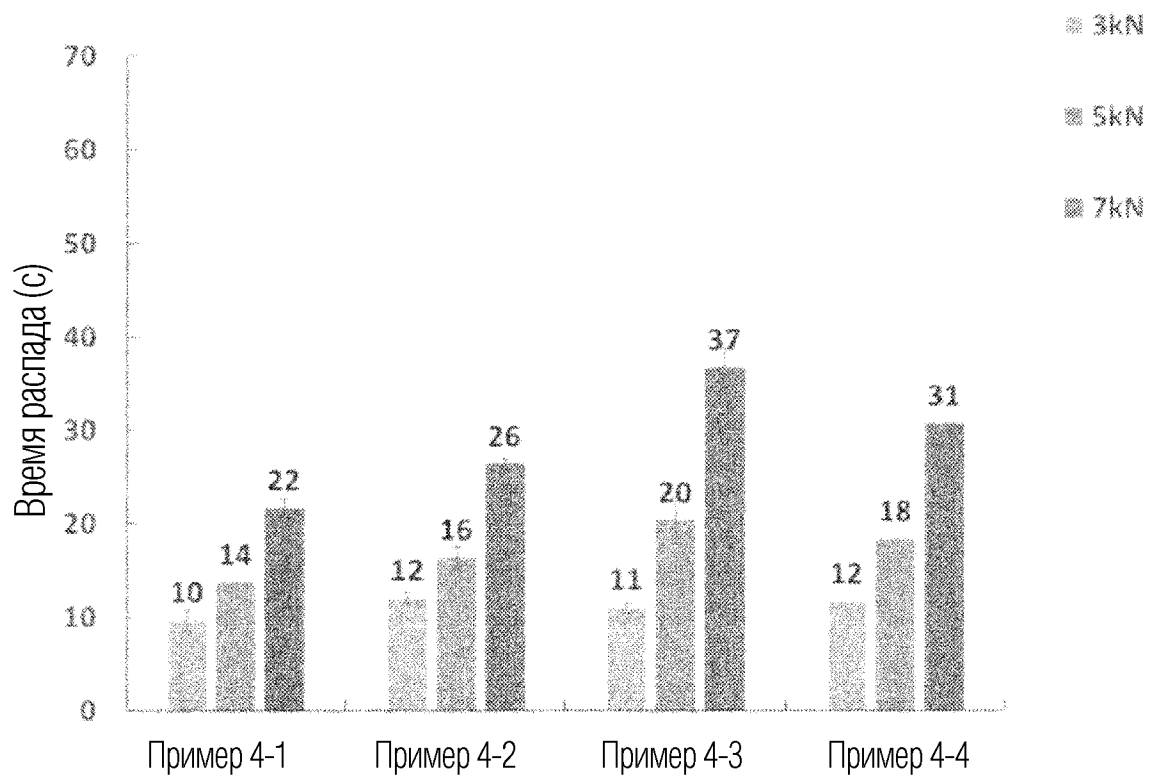


ФИГ. 4а

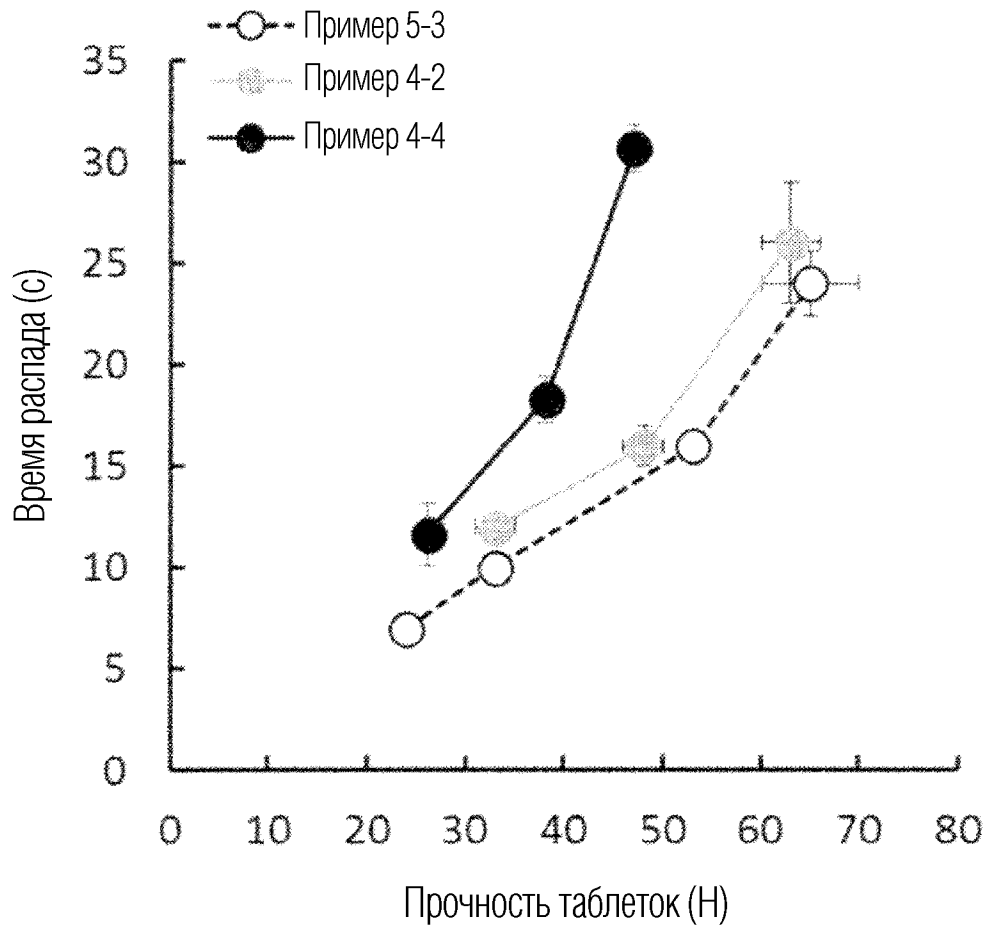




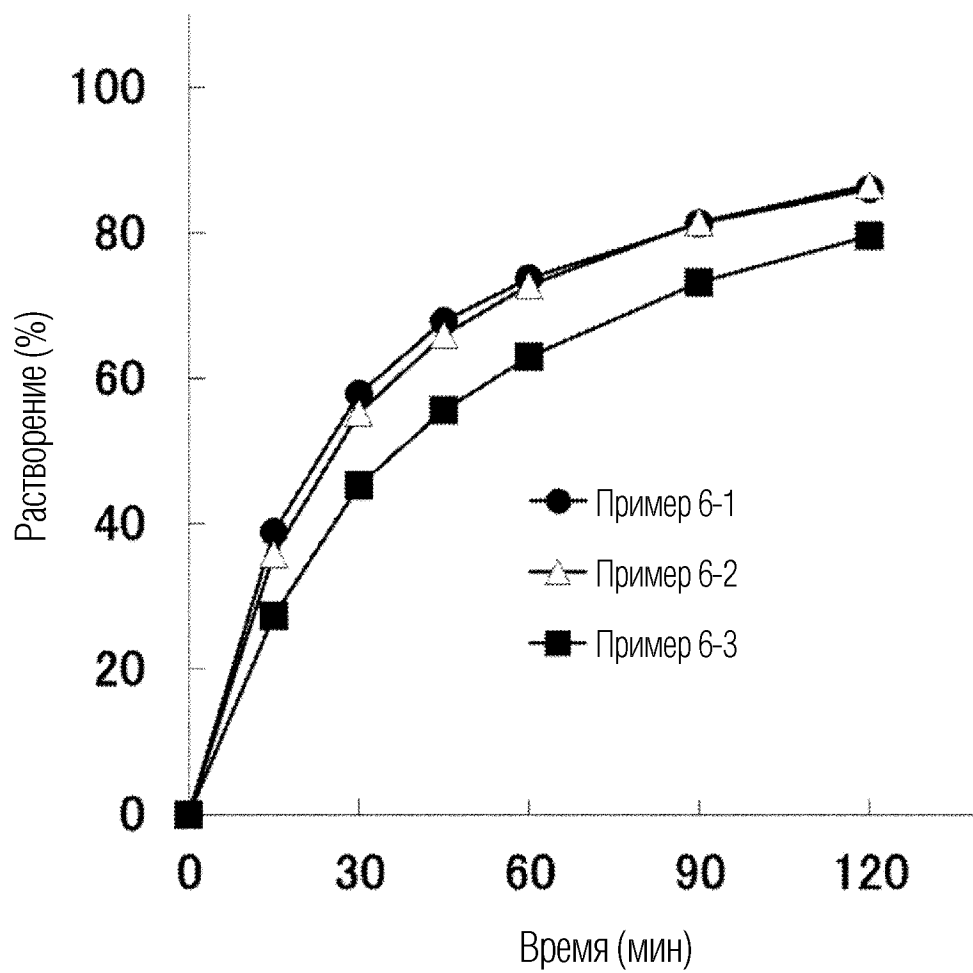
ФИГ. 4б



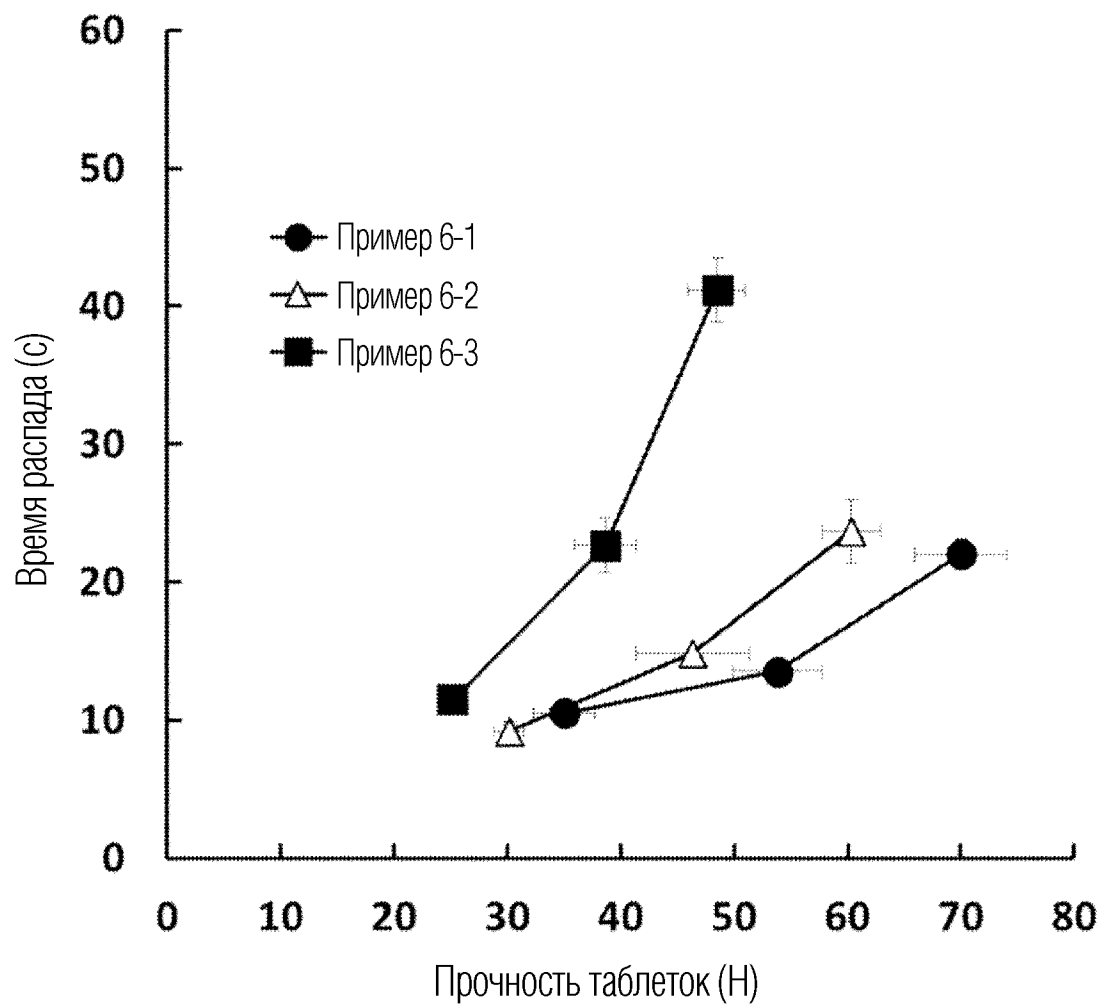
ФИГ. 5





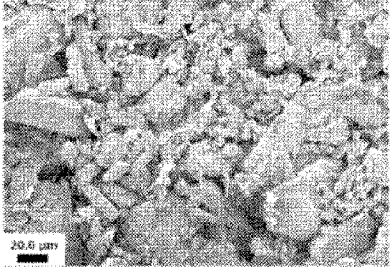
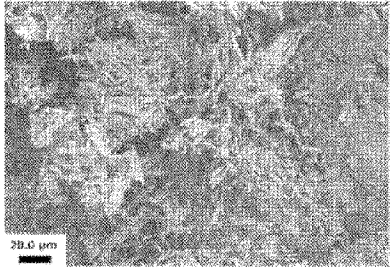
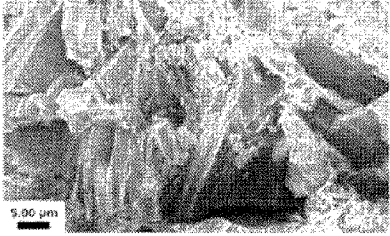





ФИГ. 6а



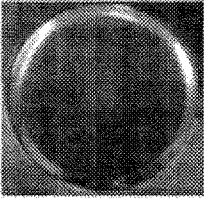
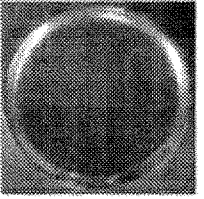
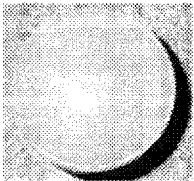
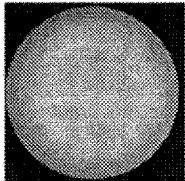
ФИГ. 6b



## ФИГ. 7а

|   | Пример 7-1  | Пример 7-2   |
|---|---|--|
| Форма кристаллов до гранулирования            |    |    |
| Форма кристаллов после гранулирования         |   |   |
| Поперечное сечение таблетки после прессования | <br><br> | <br><br> |

## ФИГ. 7b

|  |  | Пример 7-1  |                      |
|--|--|---|----------------------|
|  |  | 5 минут прессования   | 30 минут прессования |
| Наличие или отсутствие пленкообразования (фотография поверхности пуансона) |   |  |                      |
|  | Отсутствие пленкообразования   | Отсутствие пленкообразования  |                      |
| Внешний вид таблетки (фотография поверхности таблетки)                     |  |  |                      |
|  | (Цифровая камера)  | (Цифровой микроскоп)  |                      |
|  |  | Глянцевая   |                      |