

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045272**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.10
- (21) Номер заявки
201991007
- (22) Дата подачи заявки
2017.11.01
- (51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) **ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОХЛОРИДА
ЛУРАЗИДОНА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

- (31) **2016/15609**
- (32) **2016.11.02**
- (33) **TR**
- (43) **2019.08.30**
- (86) **PCT/EP2017/077960**
- (87) **WO 2018/083117 2018.05.11**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САНОВЕЛЬ ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.Ш. (TR)**
- (72) Изобретатель:
**Тюркильмаз Али, Пехливан Акалын
Нур, Эргун Донмез Мерве (TR)**
- (74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)
- (56) WO-A1-2016012898
US-A1-2015157628
US-A1-2014343076
WO-A2-2014076712
WO-A1-2012156981
EP-A1-1884242

-
- (57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые обеспечивают лучший профиль растворения и распадаемости, содержащим гидрохлорид луразидона с по меньшей мере одним связующим веществом и одним или более другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

B1

045272

045272

B1

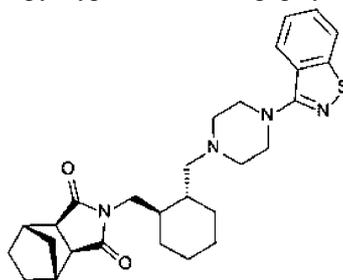
Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые обеспечивают лучший профиль растворения и распадаемости, содержащим гидрохлорид луразидона с по меньшей мере одним связующим веществом и одним или более другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Предпосылки создания изобретения

Атипичные антипсихотические средства являются более новыми антипсихотическими средствами, которые характеризуются фармакологическим профилем, отличным от более старых или типичных антипсихотических лекарственных средств. Их также называют антипсихотическими средствами второго поколения. Лекарственные средства данного класса антипсихотических средств действуют на многие типы рецепторов, включая дофамин и серотонин, однако они более селективны в отношении рецепторов дофамина. Они вызывают меньше экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с более старыми типичными антипсихотическими лекарственными средствами. Они более эффективны у не поддающихся лечению пациентов и обладают большей эффективностью при лечении негативных симптомов по сравнению с типичными антипсихотическими средствами.

Луразидон является атипичным антипсихотическим средством, которое относится к химическому классу производных бензизотиазола. Его химическим названием является (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)пиперазин-1-илметил]циклогексилметил}гексагидро-4,7-метано-2H-изоиндол-1,3-дион, и его химическая структура показана в формуле 1.



Формула 1. Луразидон

Гидрохлорид луразидона представляет собой соль луразидона, которая разработана Dainippon Sumitomo под торговым наименованием Latuda® и которая предназначена для лечения пациентов с шизофренией и с депрессивными эпизодами тяжелой степени, ассоциированными с биполярным расстройством I (биполярная депрессия).

Гидрохлорид луразидона представляет собой порошок от белого до серовато-белого цвета. Он очень малорастворим в воде, практически нерастворим или нерастворим в 0,1 н. HCl, малорастворим в этаноле, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим или нерастворим в толуоле и очень малорастворим в ацетоне.

В уровне техники раскрыта фармацевтическая композиция луразидона, которая не содержит связующего вещества и которая также может проявлять быструю распадаемость, а также эквивалентный профиль растворения *in vitro*. С другой стороны, указано, что фармацевтическая композиция содержит прежелатинизированный крахмал в соотношении, составляющем менее 10% по весу. В свете литературной информации, приведенной в Handbook of Pharmaceutical Excipients под редакцией Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey и Marian E. Quinn (шестое издание, стр. 692), известно, что прежелатинизированный крахмал может применяться в качестве связующего вещества и/или в качестве разрыхлителя в таблетированном составе в соотношениях, составляющих 5-10% по весу. Следовательно, понимают, что прежелатинизированный крахмал присутствует в качестве разрыхлителя в данной фармацевтической композиции.

В заявке на патент № WO2016012898A1 упоминается фармацевтическая композиция луразидона для перорального применения, содержащая один разрыхлитель, который не содержит крахмала и его производных. Также утверждается, что эта композиция проявляет эквивалентное растворение, даже в случае если содержание луразидона варьируется. Кроме того, моногидрат лактозы применяется в композиции в качестве связующего вещества вместо прежелатинизированного крахмала, и его соотношение в общем составе составляет приблизительно 24%, что может быть неудобным для пациентов с непереносимостью лактозы при длительном применении. С другой стороны, прежелатинизированный крахмал обычно рассматривается как нетоксичное и нераздражающее вспомогательное вещество на основании информации, приведенной в Handbook of Pharmaceutical Excipients (шестое издание, стр. 693), и известно, что применение прежелатинизированного крахмала в таблетированном составе заметно улучшает профили распадаемости и растворения фармацевтической композиции. Таким образом, в указанной заявке не упоминается о преимуществах, обеспечиваемых отсутствием производных крахмала.

В еще одной заявке на патент № US2015157628A1 заявлены фармацевтические композиции, содер-

жащие производные луразидона и крахмала в более низких соотношениях по сравнению с уровнем техники, и целью является уменьшение веса таблетки. Однако рекомендуемые количества производных луразидона и крахмала довольно высоки, соответственно от 20-50% до более 50% по весу композиции. Кроме того, в способе получения данной композиции для образования раствора связующего вещества/раствора для грануляции применяется только вода, что приводит к нежелательному длительному периоду времени высыхания.

Луразидон характеризуется низкой растворимостью в воде (0,00789 мг/мл в воде), и в случае применения в микронизированной форме, особенно в твердых фармацевтических композициях для перорального применения, его трудно обрабатывать по причине его липкой природы. Таким образом, в уровне техники существует потребность в фармацевтической композиции, содержащей луразидон, обеспечивающей лучший профиль растворения и распадаемости посредством применения при правильных пропорциях тщательно выбранного разрыхлителя и связующих веществ, что обеспечивает снижение требуемого содержания производных луразидона и крахмала соответственно.

Цели и краткое описание изобретения

Основной целью настоящего изобретения является получение составов на основе гидрохлорида луразидона с устранением всех вышеупомянутых проблем и привнесением дополнительных преимуществ в соответствующий предшествующий уровень техники.

Другой целью настоящего изобретения является получение составов на основе гидрохлорида луразидона с высокой стабильностью и биодоступностью.

Еще одной целью настоящего изобретения является разработка твердых составов гидрохлорида луразидона для перорального применения, характеризующихся повышенным уровнем скорости растворения и растворимости.

В соответствии с этими целями, другой целью настоящего изобретения является получение твердой фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей гидрохлорид луразидона и по меньшей мере одно связующее вещество.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение таблетки на основе гидрохлорида луразидона, содержащей по меньшей мере одно покрытие в виде пленки для защиты фармацевтической композиции от влаги для поддержания стабильности.

Еще одной целью настоящего изобретения является усовершенствование способа получения указанной таблетки на основе гидрохлорида луразидона, включающего способ гранулирования распылением, который позволяет получать круглые и компактные гранулы, характеризующиеся высокой объемной плотностью и более узким диапазоном размеров частиц.

Подробное описание изобретения

В соответствии с вышеизложенными целями, в данном документе приведены подробные признаки настоящего изобретения.

Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения, соответствующая настоящему изобретению, по существу, содержит в качестве активного средства луразидон или его фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере одно связующее вещество.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления активное средство представляет собой гидрохлорид луразидона. Количество гидрохлорида луразидона составляет 1-60% по весу всей композиции. Предпочтительно количество гидрохлорида луразидона составляет 5-30% по весу всей композиции. Более предпочтительно количество гидрохлорида луразидона составляет 10-20% по весу всей композиции.

В соответствии с данным вариантом осуществления гидрохлорид луразидона присутствует в количестве, составляющем от 1 до 300 мг, предпочтительно от 10 до 240 мг и более предпочтительно от 20 до 120 мг.

В соответствии с этими вариантами осуществления композиция находится в форме таблетки, покрытой оболочкой, трехслойной таблетки, двухслойной таблетки, многослойной таблетки, таблетки, диспергируемой в полости рта, мини-таблетки, пеллеты, сахарной пеллеты, буккальной таблетки, сублингвальной таблетки, шипучей таблетки, таблетки с немедленным высвобождением, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, таблетки, распадающейся в желудке, пилюли, капсулы, гранулы для перорального применения, порошка, системы гранул с покрытием, микросферы, таблетки в таблетке, таблетки-вкладыша, драже, саше, пленки для перорального применения.

Композиция предпочтительно находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

В соответствии с одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере два связующих вещества, которые выбраны из группы, включающей коповидон, кополивидон, поливинилпирролидон (PVP), повидон К30, карнаубский воск, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), пуллулан, полиметакрилат, глицирилбегенат, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), метилцеллюлозу (МС), гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу (Na СМС), кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полиметакрилаты, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, поли-

карбофил, поливинилацетат и его сополимеры, желатин, крахмал, прежелатинизированный крахмал, ксантановую камедь, гуаровую камедь, альгинат, карраген, коллаген, агар, пектин, гиалуроновую кислоту, карбомер, ацетатфталат целлюлозы, гидроксипропилкрахмал, гидроксиэтилметилцеллюлозу, полксамер, полиэтиленгликоль (PEG), сахара, глюкозные сиропы, природные камеди, трагакантовую камедь, полиакриламид, гидроксид алюминия, бентонит, лапонит, сетостеариловый спирт, полиоксизетиленалкиловые эфиры, гуммиарабик, полидекстрозу или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит два связующих вещества, которые представляют собой прежелатинизированный крахмал и поливинилпирролидон.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение прежелатинизированного крахмала и общего веса гидрохлорида луразидона находится в диапазоне от 1:1 до 1:5, предпочтительно от 1:1 до 1:4 и более предпочтительно от 1:2 до 1:3.

Количество прежелатинизированного крахмала составляет 1-15%, предпочтительно 5-10% по весу всей композиции. Из-за своего количества в композиции прежелатинизированный крахмал также участвует в распадаемости таблетки, покрытой пленочной оболочкой, даже если он применяется в качестве связующего вещества.

Соотношение прежелатинизированного крахмала и луразидона и соотношение прежелатинизированного крахмала в общей композиции снижено, и даже в этом случае, по сравнению с предыдущим уровнем техники, достигаются лучший профиль растворения и распадаемости и лучшая стабильность.

Количество поливинилпирролидона составляет 1-10%, предпочтительно 3-7% по весу всей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, разрыхлителей, смазывающих средств или их смесей.

В соответствии с этим вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один разбавитель, который выбран из группы, включающей моногидрат лактозы, лактозу, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, высушенный распылением маннит, крахмал, декстрозу, сахарозу, фруктозу, мальтозу, сорбит, ксилит, инозит, каолин, неорганические соли, соли кальция, полисахариды, дикальцийфосфат, хлорид натрия, декстраты, лактит, мальтодекстрин, смесь сахарозы-мальтодекстрина, трегалозу, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат кальция или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит два разбавителя, которые представляют собой маннит и микрокристаллическую целлюлозу.

Количество маннита составляет 5-60%, предпочтительно 15-40% и более предпочтительно 25-35% по весу всей композиции.

Количество микрокристаллической целлюлозы составляет 5-60%, предпочтительно 15-40% и более предпочтительно 20-30% по весу всей композиции. В соответствии с этим предпочтительным выбором соотношения можно улучшить эффект связывания микрокристаллической целлюлозы, которая применяется в качестве разбавителя.

В соответствии с этими вариантами осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один разрыхлитель, который выбран из группы, включающей кроскармеллозу натрия, карбонат натрия, гидроксипропилцеллюлозу (НРС), сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), коповидон, поликарбофил, полксамер с низким содержанием заместителей, крахмалгликолят натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгиновую кислоту и альгинаты, ионообменные смолы, алюмосиликат магния, додецилсульфат натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, докузат натрия, гуаровую камедь, полиакрилин калия, альгинат натрия, глицинкарбонат натрия, лаурилсульфат натрия или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия. Количество кроскармеллозы натрия составляет 1-15%, предпочтительно 5-10% по весу всей композиции.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса гидрохлорида луразидона находится в диапазоне от 1:1 до 1:5, предпочтительно от 1:1 до 1:4 и более предпочтительно от 1:2 до 1:3.

В соответствии с данным вариантом осуществления соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующего вещества находится в диапазоне от 1:0,5 до 1:10, и предпочтительно от 1:1 до 1:3, и более предпочтительно от 1:1 до 1:2.

Соотношения кроскармеллозы натрия и других вспомогательных веществ очень важны в отношении данного изобретения для улучшения качества таблетки, покрытой пленочной оболочкой, так как известно, что разрыхлители обладают свойствами, ухудшающими качество таблеток, такими как уменьшение твердости таблеток и шероховатость поверхности таблеток в результате поглощения влаги, а так-

же ухудшение ощущения во рту по причине чувства сухости в результате абсорбции слюны. Что касается этих сведений, согласно данному изобретению кроскармеллозу натрия применяют в минимальных соотношениях, как указано выше, в качестве единственного разрыхлителя.

В соответствии с этими вариантами осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит смазывающее средство, которое выбрано из группы, включающей лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция, минеральное масло, тальк, полиэтиленгликоль, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, лаурилсульфат магния, фумаровую кислоту, стеарат цинка, стеариновую кислоту, гидрогенизированные природные масла, диоксид кремния, парафин или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления смазывающее средство, применяемое в настоящем изобретении, представляет собой стеарат магния.

Количество стеарата магния составляет 0,1-5%, предпочтительно 0,1-2% по весу всей композиции.

В соответствии с этими вариантами осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один слой покрытия для защиты композиции от влаги и поддержания стабильности. Подходящие ингредиенты для покрытия выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), тальк, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR), дисперсии этилцеллюлозы (Surelease), сополимер поливинилпролидона и поливинилпролидон-винилацетата (PVP-VA) и все виды Opadry™, пигменты, красители, диоксид титана, оксид железа или сополимеры полиметилметакрилата (Eudragit) и их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления слой покрытия представляет собой опадрай белый, который содержит гипромеллозу, диоксид титана, тальк и полиэтиленгликоль.

В соответствии с другим вариантом осуществления слой покрытия представляет собой опадрай зеленый, который содержит гипромеллозу, диоксид титана, тальк, полиэтиленгликоль, оксид железа (желтый краситель), алюминиевый лак на основе индигокармина (синий краситель).

В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит гидрохлорид луразидона в качестве активного средства, прежелатинизированный крахмал и поливинилпирролидон в качестве связующих веществ, микрокристаллическую целлюлозу и маннит в качестве разбавителей, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, стеарат магния в качестве смазывающего средства и слой покрытия.

В соответствии с этим предпочтительным вариантом осуществления: количество гидрохлорида луразидона составляет 1-60%, количество прежелатинизированного крахмала составляет 1-15%,

количество поливинилпирролидона составляет 1-10%,

количество микрокристаллической целлюлозы составляет 5-60%,

количество кроскармеллозы натрия составляет 1-15%,

количество маннита составляет 5-60%,

количество стеарата магния составляет 0,1-5%,

количество слоя покрытия составляет 1-5% по весу всей композиции.

Эти аналитически выбранные соотношения обеспечивают получение необходимых эффективных доз для лечения и улучшения стабильности и профиля растворения таблетки, покрытой пленочной оболочкой, соответствующей настоящему изобретению.

В соответствии со всеми этим вариантами осуществления указанные ниже составы могут применяться в твердой фармацевтической композиции для перорального применения, соответствующей настоящему изобретению.

Пример 1. Таблетка с покрытием опадрай белый

Ингредиенты	Количество (%)
Гидрохлорид луразидона	10-20
Прежелатинизированный крахмал	5-10
Поливинилпирролидон (K25)	3-7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 101)	20-30
Кроскармеллоза натрия	5-10
Маннит (Pearlitol 200SD)	25-35
Стеарат магния	0,1-2
Покрытие	1-5
Ингредиенты материала покрытия (опадрай белый)	Количество (%)
Гипромеллоза (Methocel E5 LV)	60-80
Диоксид титана	15-25
Тальк	3-10
Порошок полиэтиленгликоля (PEG 8000)	2-5

Пример 2. Таблетка с покрытием опадрай зеленый

Ингредиенты	Количество (%)
Гидрохлорид луразидона	10-20
Прежелатинизированный крахмал	5-10
Поливинилпирролидон (K25)	3-7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 101)	20-30
Кроскармеллоза натрия	5-10
Маннит (Pearlitol 200SD)	25-35
Стеарат магния	0,1-2
Покрытие	1-5
Ингредиенты материала покрытия (опадрай зеленый)	Количество (%)
Гипромеллоза (Methocel E5 LV)	60-80
Диоксид титана	10-20
Тальк	3-10
Порошок полиэтиленгликоля (PEG 8000)	2-5
Оксид железа (желтый краситель)	1-3
Алюминиевый лак на основе индигокармина (синий краситель).	1-3

Пример 3. Предпочтительная таблетка с покрытием

Ингредиенты	Количество (%)
Гидрохлорид луразидона	18
Прежелатинизированный крахмал	8
Поливинилпирролидон (K25)	5,3
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 101)	24,8
Кроскармеллоза натрия	8
Маннит (Pearlitol 200SD)	33
Стеарат магния	0,5
Покрытие	2,4

Вышеупомянутые фармацевтические составы получают с помощью следующих данных стадий:

обеспечение набухания поливинилпирролидона в 70% спиртовом растворе, содержащем этанол и воду, с получением таким образом раствора для грануляции,

смешивание микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия и гидрохлорида луразидона в сушилке с псевдооживленным слоем в течение 10 минут с получением порошкообразной смеси,

гранулирование порошкообразной смеси с раствором для грануляции с применением способа распылительной грануляции,

высушивание гранул, предпочтительно пока они не будут характеризоваться показателем влажности, составляющим 3%,

просеивание гранул, предпочтительно с помощью сита 0,7 мм, и их измельчение,

смешивание измельченных гранул с маннитом в течение 15 минут в контейнерном смесителе,

добавление стеарата магния к гранулам, смешанным с маннитом, и перемешивание в течение еще 3 минут,

взвешивание конечной смеси и прессование в таблетки,

нанесение на эти таблетки слоя пленочного покрытия.

Способ грануляции распылением, который осуществляют для гранулирования порошкообразной смеси, приводит к получению гранул с круглой, компактной структурой, превосходными свойствами текучести, высокой объемной плотностью и более узким диапазоном размеров частиц. Такие свойства облегчают дальнейшую обработку. В дополнение к этому, грануляция распылением с технологией псевдооживленного слоя дает возможность выбирать остаточную влажность и размер частиц. В результате таких преимуществ композиция таблеток обладает повышенной стабильностью в течение срока годности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая гидрохлорид луразидона в количестве, составляющем 10-20% по весу, и два связующих вещества, которые представляют собой прежелатинизированный крахмал и поливинилпирролидон, а также один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия, при этом соотношение прежелатинизированного крахмала и общего веса гидрохлорида луразидона находится в диапазоне от 1:2 до 1:3 и соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса гидрохлорида луразидона находится в диапазоне от 1:1 до 1:4, и при этом композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, смазывающих средств или их смесей.

2. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, где композиция находится в форме таблетки, покрытой оболочкой, трехслойной таблетки, двухслойной таблетки, многослойной таблетки, таблетки, диспергируемой в полости рта, мини-таблетки, пеллеты, сахарной пеллеты, буккальной таблетки, сублингвальной таблетки, шипучей таблетки, таблетки с немедленным высвобождением, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, таблетки, распадающейся в желудке, пилюли, капсулы, гранулы для перорального применения, порошка, системы гранул с покрытием, микросферы, таблетки в таблетке, таблетки-вкладыша, драже, саше, пленки для перорального применения.

3. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.2, где композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

4. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, где соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса гидрохлорида луразидона находится в диапазоне от 1:2 до 1:3.

5. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по любому из предыдущих пунктов, где соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1:0,5 до 1:10, и предпочтительно от 1:1 до 1:3, и более предпочтительно от 1:1 до 1:2.

6. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит:

- 10-20% по весу гидрохлорида луразидона,
- 5-10% по весу прежелатинизированного крахмала,
- 1-10% по весу поливинилпирролидона,
- 5-60% по весу микрокристаллической целлюлозы,
- 5-10% по весу кроскармеллозы натрия,
- 5-60% по весу маннита,
- 0,1-1% по весу стеарата магния,
- 1-5% по весу влагозащитного покрытия.

7. Способ получения твердой фармацевтической композиции для перорального применения по п.6, включающий следующие стадии:

обеспечение набухания поливинилпирролидона в 70% спиртовом растворе, содержащем этанол и воду, с получением таким образом раствора для грануляции,

смешивание микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия и гидрохлорида луразидона в сушилке с псевдооживленным слоем в течение 10 минут с получением порошкообразной смеси,

гранулирование порошкообразной смеси с раствором для грануляции с применением способа распылительной грануляции,

высушивание гранул,

просеивание гранул и их измельчение,

смешивание измельченных гранул с маннитом в течение 15 минут в контейнерном смесителе,

добавление стеарата магния к гранулам, смешанным с маннитом, и перемешивание в течение еще 3 минут,

взвешивание конечной смеси и прессование в таблетки,

нанесение на эти таблетки слоя пленочного покрытия.

