

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392881** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.01

(22) Дата подачи заявки
2022.05.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/4965* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКСИПАГ

(31) **2021/008066**

(32) **2021.05.11**

(33) **TR**

(86) **PCT/TR2022/050408**

(87) **WO 2022/240379 2022.11.17**

(88) **2023.04.06**

(71) Заявитель:

**АБДЫ ИБРАХЫМ ИЛАДЖ САНАЙИ
ВЕ ТЫДЖАРЕТ АНОНЫМ
СЫРКЕТЫ (TR)**

(72) Изобретатель:

**Ескы Волкан, Алмаредди Сриниваса
Редди, Дуде Удайа Кумар (TR), Патил
Равиндра, Кумар Айуш (IN)**

(74) Представитель:

Абильманова К.С. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к стабильной твердой фармацевтической композиции, содержащей: а) селексипаг, б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции. Изобретение также относится к способу получения данной фармацевтической композиции и применению указанной фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства при лечении легочной артериальной гипертензии.

A1

202392881

202392881

A1

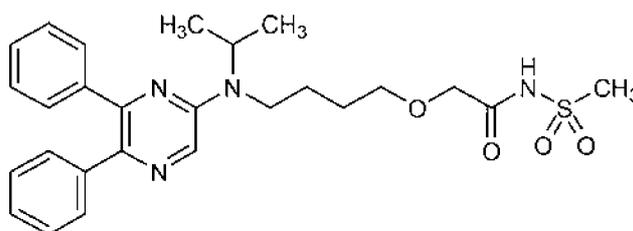
СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКСИПАГ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к стабильной твердой композиции, содержащей а) селексипаг, б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции. Изобретение также относится к способу получения указанной фармацевтической композиции и ее применению в качестве лекарственного средства при лечении легочной артериальной гипертензии.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Селексипаг имеет химическое название 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид формулы (I)



(I).

Селексипаг является селективным агонистом рецептора простаглицлина (PGI₂) (IP-рецептор), который отличается от других простаглицлинов и его аналогов. Селексипаг гидролизуется карбоксилэстеразами с образованием его активного метаболита, который примерно в 37 раз более эффективнее селексипага. Селексипаг и активный метаболит являются агонистами IP-рецепторов с высоким сродством и высокой селективностью в отношении IP-рецепторов по сравнению с другими простаноидными рецепторами (EP1-EP4, DP, FP и TP). Селективность в отношении рецепторов EP1, EP3, FP и TP важна, поскольку эти рецепторы ответственны за сократительную активность в желудочно-кишечном тракте и кровеносных сосудах. Селективность в отношении рецепторов EP2, EP4 и DP1 также важна, поскольку эти рецепторы опосредуют иммунодепрессивные эффекты. Стимуляция IP-рецептора селексипагом и активным метаболитом приводит к сосудорасширяющему, а также антипролиферативному и антифиброзному эффектам (SmPC).

Селексипаг реализуется компанией Янссен-Силаг (Janssen-Cilag) под торговой маркой Аптрави (Uptravi®) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Препарат Аптрави® содержит от

200 мкг до 1600 мкг селексипага, при этом терапия ЛАГ начинается с введения 200 мкг селексипага два раза в день с последующим увеличением суточной дозы до максимальной индивидуально переносимой дозы и доведением этой дозы до максимальной дозы 1600 мкг два раза в день, при этом доза селексипага увеличивается с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с еженедельными интервалами.

Таблетка препарата Uptravi®, покрытая пленочной оболочкой, представляет собой стандартную таблетку с немедленным высвобождением, содержащую D-маннит, кукурузный крахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и стеарат магния в ядре таблетки; а пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллоза/ГПМЦ), пропиленгликоль, диоксид титана, карнаубский воск, а также смеси оксидов железа для защиты ядра таблетки от света. Ядро таблетки получают методом влажной грануляции (см. Европейский отчет по оценке лекарственного препарата (EPAR) селексипага, апрель 2016 года).

По данным EPAR, препарат Uptravi® содержит очень низкую концентрацию активного вещества в таблетках (от 0,148 мас.% до 1,185 мас.% от массы ядра таблетки), что усложняет производственный процесс, особенно для достижения однородности состава смесей, используемых при изготовлении таблетки, и, следовательно, выбор вспомогательного вещества и оценка его влияния на однородность состава смесей очень важны.

Селексипаг считается препаратом II класса BCS (биофармацевтическая классификационная система), т.е. имеющим высокую проницаемость и низкую растворимость. Таким образом, из-за плохой растворимости лекарственного вещества контроль размера частиц представляется важнейшим показателем качества при изготовлении композиции селексипага.

Селексипаг, способ его получения, фармацевтическая композиция на его основе и их терапевтическое применение впервые раскрыты в PCT заявке, опубликованной под номером WO 2002088084.

Публикация WO 2010150865 A1 раскрывает кристаллические формы I, II и III селексипага, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции. По данным EPAR, реализуемая на рынке композиция селексипага приготовлена с использованием кристаллической формы I.

В патенте EP 3344607 B1 описываются кристаллическая форма селексипага, обозначенная как форма IV, способы ее получения и фармацевтические композиции, содержащие указанную кристаллическую форму.

В патенте EP 3481807 A1 раскрывается кристаллическая форма селексипага, обозначенная как форма P, способы ее получения и фармацевтические композиции, содержащие указанную кристаллическую форму.

В патенте EP 3384911 A1 описан твердый препарат, содержащий селексипаг и D-маннит, имеющий удельную поверхность $1,0 \text{ м}^2/\text{г}$ или менее. Согласно патенту EP'911, при удельной поверхности используемого D-маннита, составляющей $1,0 \text{ м}^2/\text{г}$ или менее, получаемые композиции являются стабильными по сравнению с композициями, полученными с использованием D-маннита, имеющего удельную поверхность более $1,0 \text{ м}^2/\text{г}$. С целью подчеркнуть важность использования маннита с указанной удельной площадью поверхности для придания стабильности твердому препарату селексипага, один из изобретателей (патента EP'911) представил в Европейское патентное ведомство, при проведении ведомством экспертизы заявки по патенту EP'911, декларацию, в которой сообщалось, что при замене маннита с указанной удельной поверхностью на лактозу получаемая в итоге композиция не удовлетворяла установленным критериям стабильности. Другими словами, по мнению изобретателя по патенту EP'911, использование лактозы в твердом препарате селексипага не обеспечивает стабильную композицию с предписанными критериями стабильности.

Публикация WO 2019163822 A1 раскрывает композицию в виде частиц, включая способ изготовления гранулированной композиции, содержащей селексипаг. Эта публикация также относится к способу улучшения растворимости, который повышает растворение селексипага, содержащегося в гранулированной композиции.

В патенте EP 2893922 A1 описана композиция, содержащая полимерные наночастицы, инкапсулированные в микрочастицы сшитого полимерного гидрогеля, в которой полимерные наночастицы являются носителем терапевтического агента, подходящего для лечения ЛАГ, включающего в себя синтетические аналоги простациклина, агонисты PPAR- β (бета-рецептор, активирующий пролифератор пероксисомы) и доноры NO (оксида азота).

В публикации WO 2020255157 A1 раскрыты стабильные твердые лекарственные формы селексипага, в которых лекарственная форма содержит незначительную часть активного ингредиента и гораздо большую часть неактивного ингредиента. Характерно, что в композиции используется соотношение внутригранулярных и внегранулярных

вспомогательных веществ для обеспечения более быстрого растворения и более высокого профиля биодоступности лекарственной формы. Эта публикация также относится к способу оптимизации наиболее подходящего профиля высвобождения активного агента путем использования соотношения связующего и разрыхлителя во внутригранулярной и внегранулярной частях дозированных форм.

В патенте CN 112220770 описывается фармацевтическая композиция и препарат на ее основе, содержащий двухслойное покрытие, в котором слой покрытия 1 содержит пленкообразующий агент I и пластификатор I; и слой покрытия 2 содержит пленкообразующий агент II, пластификатор II, экранирующий свет (защищающий от воздействия света) агент и краситель. В предпочтительном варианте осуществления в патенте CN770 раскрывается применение комбинации крахмала и маннита для приготовления фармацевтической композиции.

Публикация WO 2018015975 A1 раскрывает аморфную твердую дисперсию, содержащую селексипаг и кукурузный крахмал, и способ ее получения.

Публикация WO 2021206159 A1 описывает твердый препарат, содержащий А) селексипаг, В) крахмал и С) гранулированное вещество, содержащее, по меньшей мере, один тип связующего вещества, выбранного из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы и гипромеллозы, в котором соотношение содержания компонента (В) на 100 массовых частей гранулированного вещества составляет не менее 20 массовых частей (но исключая 30,2-30,4 массовых частей), а соотношение содержания компонента (С) на 100 массовых частей гранулированного вещества составляет не более 4 массовых частей.

Из приведенного выше обсуждения уровня техники становится очевидно, что получение стабильной композиции селексипага с желаемыми параметрами требует предварительно обдуманых усилий.

Несмотря на различные подходы, раскрытые в данной области техники, все еще существует потребность в разработке фармацевтической композиции селексипага, которая обеспечивает желательную стабильность, однородность состава смеси, профиль растворения, биодоступность, биоэквивалентность и т.д., поскольку все они играют важную роль в определении приемлемости/востребованности лекарственного средства на рынке. В дополнение к этому целесообразно разработать способ приготовления фармацевтической композиции селексипага, пригодной для производства в промышленных масштабах.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что тщательный выбор параметров процесса и использование моногидрата лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции позволяют получить стабильную композицию с лучшим профилем растворения.

ОБЪЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Основной задачей изобретения является создание стабильной твердой композиции селексипага.

Другой задачей настоящего изобретения является создание стабильной твердой композиции селексипага путем использования моногидрата лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции.

Следующей задачей настоящего изобретения является создание стабильной твердой композиции селексипага, которая позволяет преодолеть проблемы известного уровня техники.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание коммерчески масштабируемого, экономически эффективного, экологически чистого и надежного способа получения композиции селексипага.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение раскрывает стабильную твердую композицию, содержащую:

- а) селексипаг,
- б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает стабильную твердую композицию, содержащую:

- а) селексипаг,
- б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции,
- в) крахмал в количестве от 30 мас.% до 40 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

В еще одном аспекте настоящее изобретение раскрывает стабильную твердую композицию, содержащую:

- а) селексипаг,
- б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции,

в) крахмал в количестве от 30 мас.% до 40 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции, причем крахмал выбирается из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, рисового крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, крахмала 1500 и крахмала 1500 LM.

В другом аспекте настоящее изобретение может дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, помимо моногидрата лактозы и крахмала.

В одном аспекте настоящее изобретение раскрывает стабильную твердую композицию, содержащую:

а) селексипаг,

б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции,

при этом указанная композиция содержит менее примерно 2% родственных веществ при хранении композиции при температуре примерно 40°C и относительной влажности примерно 75% в течение, по меньшей мере, 3 месяцев, более предпочтительно 6 месяцев.

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает способ получения указанной фармацевтической композиции в форме таблетки посредством влажной грануляции.

В еще одном аспекте настоящее изобретение раскрывает традиционный способ приготовления указанной фармацевтической композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает применение такой фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства при лечении легочной артериальной гипертензии.

Подробное раскрытие одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения осуществлено в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения станут очевидными из настоящего описания изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Более подробно настоящее изобретение раскрыто и проиллюстрировано ниже.

Термин «%», используемый в данном описании, означает процентное содержание по массе, если не оговорено иное.

Термин «примерно» может обозначать разницу в 10 процентов от указанного значения. Используемые в данном описании числовые диапазоны подразумевают включение каждого числа и подмножества чисел, заключенных в пределы этого диапазона, независимо от того, раскрыты они конкретно или не раскрыты. Кроме того,

эти числовые диапазоны следует рассматривать как обеспечивающие подтверждение указания, направленного на любое число или подмножество чисел в этом диапазоне.

Термин «твердая композиция», используемый в настоящем изобретении, означает твердую фармацевтическую композицию, включающую, помимо прочего, капсулы, таблетки, капли, порошки, пеллеты, гранулы, жидкие дисперсии, шарики и т.д.

Термин «селексипаг», используемый в настоящем изобретении, включает, без ограничения, селексипаг как таковой, его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, фармацевтически приемлемые гидраты, фармацевтически приемлемые энантиомеры, фармацевтически приемлемые производные, фармацевтически приемлемые полиморфы и фармацевтически приемлемые пролекарства, а также его различные кристаллические и аморфные формы.

Термин «стабильный», используемый здесь, предназначен для обозначения того, что композиция фармацевтического продукта или способа настоящего изобретения по существу не разлагается с образованием одного или нескольких продуктов разложения при хранении в герметичной упаковке при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение, по меньшей мере, 3 месяцев. Например, фармацевтический продукт может содержать не более 2% продуктов разложения, например родственных веществ, более предпочтительно менее 1,5%, при хранении композиции по настоящему изобретению в герметичной упаковке при температуре примерно 40°C и относительной влажности примерно 75% в течение, по меньшей мере, 3 месяцев, более предпочтительно в течение 6 месяцев.

Используемый в настоящем изобретении термин «коэффициент сходства» или фактор f_2 относится к одному из способов сравнения профилей растворения двух разных продуктов. (Фармацевтические продукты из нескольких источников: Руководство по регистрационным требованиям для установления взаимозаменяемости, обеспечения качества и безопасности: Лекарственные средства, основные лекарственные средства и политика в области лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария) Этот независимый от модели математический подход сравнивает профиль растворения двух продуктов: тестового и эталонного (или двух концентраций, или продуктов, прошедших предварительное и последующее одобрение, от одного и того же производителя). Испытания рекомендуется проводить в одинаковых условиях исследования. Точки отсчета и интервалы времени растворения для обоих профилей должны быть одинаковыми, например, для продуктов с немедленным высвобождением, например, 10, 15, 30, 45, 60 минут, а для продуктов с

продолжительным высвобождением, например, 1, 2, 3, 5 и 8 часов. Следует учитывать только одну точку во (по) времени после 85% растворения эталонного препарата. Значение f_2 , равное 50 или больше (50-100), обеспечивает сходство или эквивалентность двух кривых и, следовательно, производительность двух продуктов. Коэффициент подобия f_2 следует рассчитывать по уравнению: $f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\}$, где R_t и T_t — суммарный процент растворенного лекарственного средства в каждую из выбранных n точек во времени препарата сравнения (эталонного) и (испытуемого), соответственно.

Согласно Европейскому отчету по оценке лекарственного препарата (EPAR), при разработке препарата Аптрави® изучалась совместимость действующего вещества с различными вспомогательными веществами, проводились дальнейшие исследования, которые привели к выбору связующего, разрыхлителя и разбавителей, а также к оптимизации состав препарата.

По причине очень низкого содержания активного вещества в реализуемых на рынке композициях (от 0,148 мас.% до 1,185 мас.% от ядра таблетки) возникают проблемы в производственном процессе. Учитывая это, а также тип лекарственной формы, было признано разумным, что критическими показателями качества являются однородность смесей при изготовлении, однородность содержимого таблеток (как покрытых, так и непокрытых) и сопоставимость поведения таблеток при растворении. История развития в настоящем реализуемой композиции селексипага, т.е. Аптрави®, показывает, что выбор вспомогательных веществ для этого продукта является весьма сложной задачей.

Согласно Европейскому отчету по оценке лекарственного препарата (EPAR), таблетки Аптрави упакованы в алюминиевые (Alu/Alu) блистеры со встроенным осушителем. Выбранная первичная упаковка является обычной для данной лекарственной формы, а входящий в ее состав осушитель защищает активное вещество от разложения, в частности гидролиза, что было подтверждено в исследованиях стабильности.

Неожиданно было обнаружено, что твердая композиция, содержащая а) селексипаг, б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции, преодолевает проблемы, с которыми сталкивались в известном уровне техники. В дополнение к этому, полученные стабильные композиции способны имитировать профиль растворения таблеток Аптрави®.

В вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит активный ингредиент селекспаг в диапазоне от 0,1 мас.% до 2 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В других вариантах осуществления твердая композиция по настоящему изобретению содержит моногидрат лактозы в пределах 60 мас.% или менее, а более предпочтительно от 60 мас.% до 50 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

В вариантах реализации твердая композиция по настоящему изобретению содержит крахмал в количестве от 30 мас.% до 40 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции. Более предпочтительно, количество крахмала в расчете на общую массу твердой композиции находится в пределах от 35 мас.% до 40 мас.%. Предпочтительно крахмал выбирают из кукурузного крахмала, предварительно желатинизированного крахмала и крахмала 1500. Более предпочтительно в качестве крахмала используют кукурузный крахмал.

Без отнесения к какой-либо теории, заявитель полагает, что использование определенного количества лактозы может быть решающим в сохранении стабильности композиции.

В вариантах реализации твердая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Наполнители, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и представляют собой те наполнители, которые обычно используются специалистом в данной области. В зависимости от лекарственной формы, выбранной для фармацевтической композиции, специалист в данной области сможет выбрать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители. Фармацевтический наполнитель, помимо крахмала и моногидрата лактозы, может быть выбран из разбавителя, связующего вещества, разрыхлителя и смазывающего вещества.

Разбавитель включает, помимо прочего, маннит, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, карбонат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, сахара, такие как сахароза; сахарные спирты, такие как сорбит, эритрит; крахмал и его смеси.

Количество разбавителя, не считая моногидрат лактозы, предпочтительно составляет от 2 мас.% до 20 мас.%, более предпочтительно от 2 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

Разрыхлитель включает, без ограничения, кармеллозу, кармеллозу кальция, кармеллозу натрия, кроскармеллозу натрия, гликоляткарахмал натрия, предварительно

желатинизированный крахмал, карбоксиметилцеллюлозу натрия, катионообменную смолу, частично предварительно желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, в низкосамещенную гидроксипропилцеллюлозу и их смеси.

Количество разрыхлителя предпочтительно составляет от 0,1 мас.% до 10 мас.%, более предпочтительно от 1 мас.% до 8 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

Связующее включает, помимо прочего, каррагинан, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбомеры, карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрин, декстран, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, шеллак, зеин, желатин, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, предварительно желатинизированный крахмал, альгинат натрия, макрогол, пуллулан, камеди, синтетические смолы и тому подобное.

Количество связующего предпочтительно составляет от 0,1 мас.% до 10 мас.%, более предпочтительно от 1 мас.% до 8 мас.%, еще более предпочтительно от 1 мас.% до 5 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

Смазывающее вещество включает, без ограничения, стеараты металлов, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка; стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, глицерилпальмитостеарат, глицерилбегенат, полиэтиленгликоли, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, бензоат натрия, минеральное масло, тальк, воски, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, макрогол, легкую безводную кремниевую кислоту и их смеси.

Количество смазывающего вещества предпочтительно составляет от 0,15 мас.% до 10 мас.%, более предпочтительно от 0,2 мас.% до 5 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.

Твердая композиция по настоящему изобретению может быть получена с использованием известных традиционных способов, т.е. грануляции или прямого прессования. Способ получения гранулята включает, помимо прочего, влажную грануляцию, грануляцию в псевдооживленном слое, распылительную сушку или сухую грануляцию.

Подходящие растворители, используемые при влажной грануляции, выбирают из группы, включающей метиловый спирт, этиловый спирт, изопропиловый спирт, н-бутиловый спирт, ацетон, ацетонитрил, хлороформ, метилхлорид, воду или их смеси.

Твердая композиция по настоящему изобретению предназначена для перорального применения и может быть изготовлена в форме таблеток, капсул, мини-таблеток, гранул или пеллет, причем композиция может быть дополнительно покрыта пленкой.

Предпочтительно твердая композиция имеет форму таблетки. Наиболее предпочтительными являются таблетки с немедленным высвобождением.

Твердая композиция по настоящему изобретению может быть дополнительно покрыта пленкообразующим полимером и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с использованием методов, хорошо известных в данной области техники, например, нанесение покрытия распылением в обычной емкости для нанесения покрытия, или в аппарате с псевдооживленным слоем, или нанесение покрытия погружением. Альтернативно, покрытие также может быть выполнено с использованием технологии горячего расплава. Пленочное покрытие может содержать один или несколько пленкообразующих полимеров и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Подходящий пленкообразующий полимер выбирают из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, ацетат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, сополимеры метакриловой кислоты, например, Eudragit®, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль или их смеси. Предпочтительным пленкообразующим полимером является гидроксипропилметилцеллюлоза. Также можно использовать другие подходящие пленкообразующие полимеры, известные в данной области техники. Пленочное покрытие может также содержать экранирующие свет агенты, такие как диоксид титана, добавки, повышающие текучесть, такие как тальк, и пигмент, такой как желтый оксид железа.

Очевидно, что растворимость и растворение лекарственного средства в желудке и тонком кишечнике часто имеют решающее значение для биодоступности после перорального введения. В связи с этим желательно протестировать растворимость и растворение препаратов классов 2 и 4 по BCS в средах, имитирующих эти области, чтобы оценить, в какой степени их пероральная абсорбция будет ограничена плохой растворимостью/растворением. В фармацевтической промышленности общепринятой практикой является проверка растворимости в биорелевантных средах. Биорелевантные

среды предназначены для воспроизведения условий в желудочно-кишечном (ЖК) тракте *in vitro*, чтобы можно было изучать поведение лекарственных средств и лекарственных форм в ЖК тракте в лаборатории. Обычно их используют для исследований растворимости и растворения *in vitro*, но они также могут быть применены для изучения разложения в условиях ЖК тракта или для определения характеристик проницаемости лекарственного средства. Биорелевантные среды, как правило, содержат растворы поверхностно-активных веществ, которые естественным образом встречаются в желудочно-кишечном тракте и регулируются до значений pH, характерных для моделируемого локального региона. По большей части биорелевантные среды предназначены для воспроизведения желудочной и кишечной жидкости, выделяемой натощак или после еды.

Кроме того, твердая композиция в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует скорость растворения, по меньшей мере, 75% за 15 минут и, по меньшей мере, 85% за 45 минут при тестировании в фосфатном буфере с pH 6,8 в аппарате USP II при скорости вращения 50-100 об/мин. и температуре 37°C. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения демонстрирует превосходную ускоренную стабильность. Таблетки по настоящему изобретению имитируют профиль растворения таблеток Uptravi®.

Твердая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть использована в качестве лекарственного средства. Фармацевтическую композицию, как правило, можно использовать при лечении легочной артериальной гипертензии.

Более того, твердая композиция по настоящему изобретению на удивление пригодна для производства в промышленных масштабах с использованием оборудования и технологий, обычно используемых в промышленности.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации объема настоящего изобретения, но не для того, чтобы ограничивать его этим.

Примеры:

Пример 1: Композиция таблетки, содержащая селексилаг и моногидрат лактозы.

Таблица 1

Устойчивость		0,4 мг
№	Компонент	мг/таблетка
1.	Селексипаг	0,40
2.	Кукурузный крахмал	48,35
3.	Моногидрат лактозы	74,80
4.	Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	6,75
5.	Гидроксипропилцеллюлоза	4,00
6.	Стеарат магния	0,70
7.	Очищенная вода	необходимое
Всего (масса в мг)		135,00

Процесс приготовления:

1. Селексипаг, моногидрат лактозы, кукурузный крахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, стеарат магния просеивают через сито с подходящим размером ячеек для деагломерации и смешивают в подходящем барабанном смесителе.

2. Очищенную воду и гидроксипропилметилцеллюлозу (НПС) добавляют при непрерывном перемешивании верхнеприводной мешалкой до образования прозрачного раствора. Процесс влажной грануляции проводят с использованием связующего раствора.

3. После сушки и измельчения к гранулам добавляют стеарат магния и перемешивают.

4. Порошок, полученный на этапе 3, загружают в машину для прессования таблеток.

Пример 2: Тестирование стабильности продукта примера 1

Таблетку, приготовленную согласно примеру 1, помещают в пластиковую бутылку вместе с осушителем и герметично закрывают, а затем оставляют на хранение в течение 3 месяцев при температуре 40°C/75% относительной влажности (ОВ) (ускоренный тест). Результаты измерения стабильности таблетки через 3 месяца представлены в таблице 2 ниже. Содержание родственных веществ соединения (I), т.е. селексипага, в таблетке измеряют до и после хранения с использованием высокоэффективной жидкостной

хроматографии, и оценивают количество родственных веществ с начала испытания. Результаты проведенного тестирования стабильности показаны ниже таблицы 2.

Таблица 2

Пример 1	Количество родственных веществ (%)		
	Начальное	40°C/75% ОВ, герметично закрыто 1 месяц	40°C/75% ОВ, герметично закрыто 3 месяца
Родственное вещество	0,055	0,099	0,184

Из приведенной выше таблицы можно заметить, что, при использовании лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции, произведенное количество родственных веществ в таблетках примера 1 составляет менее 2%.

Пример 3: Композиция таблетки, содержащая селексипаг и моногидрат лактозы.

Таблица 3

Устойчивость		0,4 мг
№	Компонент	мг/таблетка
Внутригранулярный		
1.	Селексипаг	0,40
2.	Кукурузный крахмал	48,35
3.	Моногидрат лактозы	74,80
4.	Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	6,75
5.	Гидроксипропилцеллюлоза	4,00
6.	Очищенная вода	необходимое
Внегранулярный		
7.	Стеарат магния	0,70
Всего (масса в мг)		135,00

Процесс приготовления:

1. Селексипаг, моногидрат лактозы, кукурузный крахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу просеивают через сито с

подходящим размером ячеек для деагломерации и смешивают в подходящем барабанном смесителе.

2. Очищенную воду и НРС добавляют при непрерывном перемешивании верхнеприводной мешалкой до образования прозрачного раствора. Процесс влажной грануляции проводят с использованием связующего раствора.

3. После сушки и измельчения к гранулам добавляют стеарат магния и перемешивают.

4. Порошок с этапа 3 загружают в машину для прессования таблеток.

Пример 4: Тестирование стабильности продукта примера 3

Таблетку, приготовленную согласно примеру 3, помещают в пластиковую бутылку вместе с осушителем и герметично закрывают, а затем хранят в течение 6 месяцев при температуре 40°C/75% относительной влажности (ускоренный тест). Результаты измерения стабильности таблетки через 6 месяцев представлены в таблице 4 ниже. Содержание родственных веществ соединения (I), т.е. селексипаг, в таблетке измеряют до и после хранения с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, и оценивают количество родственных веществ от начала испытания. Результаты проведенного тестирования стабильности показаны ниже таблицы-4.

Таблица 4

Пример 1	Количество родственных веществ (%)			
	Начальное	40°C/75% ОВ, герметично закрыто 1 месяц	40°C/75% ОВ, герметично закрыто 3 месяца	40°C/75% ОВ, герметично закрыто 6 месяцев
Родственное вещество	0,072	0,116	0,272	0,739

Из приведенной выше таблицы можно видеть, при использовании лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции, произведенное количество родственных веществ в таблетках примера 3 составляет менее 2%.

Пример 5: Сравнительные исследования растворения примера 3 и эталонного лекарственного средства (RLD) после приема пищи (FeSSIF)

Время (мин.)	Таблетки Uptravi® 0,4 мг (RLD)		Пример 3	
		RSD* %		RSD* %
5	37	19,31	23	56,52
10	67	10,76	55	22,99
15	78	9,47	73	15,52
20	84	10,05	83	10,08
30	88	9,24	89	4,57
45	91	8,42	93	1,17
Бессрочно	100	1,28	98	2,52
f2			56	

*RSD - относительное стандартное отклонение, %

Растворение тестируемого продукта (примера 3) и эталонного лекарственного средства Uptravi® проводят с использованием стандартного аппарата II USP, лопасти, при 50 об/мин. в 500 мл при pH = 5,8. Высвобождение лекарственного средства определяют с использованием метода ВЭЖХ. Из приведенных выше табличных данных о растворении можно сказать, что более высокое значение f2 для тестируемого продукта, т.е. более 50, определяет сходство или эквивалентность тестируемого продукта с эталонным лекарственным средством с точки зрения его растворения и эксплуатационных характеристик.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая композиция, содержащая:
 - а) селексипаг и
 - б) моногидрат лактозы в количестве 60 мас.% или менее в расчете на общую массу твердой композиции.
2. Твердая композиция по п.1, дополнительно содержащая крахмал в количестве от 30 мас.% до 40 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.
3. Твердая композиция по п.1, в которой селексипаг находится в кристаллическом состоянии.
4. Твердая композиция по п.1, в которой селексипаг присутствует в количестве от 0,1 мас.% до 2 мас.% в расчете на общую массу твердой композиции.
5. Твердая композиция по п.1, дополнительно содержащая связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.
6. Твердая композиция по п.5, в которой связующее выбрано из желатина, пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, макрогола, гуммиарабика, декстрана, поливинилового спирта, предварительно желатинизированного крахмала и гипромеллозы.
7. Твердая композиция по п.5, в которой разрыхлитель выбран из кармеллозы, кармеллозы кальция, кармеллозы натрия, кроскармеллозы натрия, гликоляткрахмал натрия, кросповидона, катионообменной смолы, частично предварительно желатинизированного крахмала и низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы.
8. Твердая композиция по п.5, в которой смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, талька, восков, DL-лейцина, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, макрогола и легкой безводной кремниевой кислоты.
9. Твердая композиция по любому из пп.1-8, которую применима для лечения легочной артериальной гипертензии.
10. Твердая композиция по любому из пп.1-9, которая находится в форме таблетки.
11. Твердая композиция по любому из пп.1-10, которая содержит менее примерно 2% родственных веществ при хранении композиции при температуре примерно 40°C и относительной влажности примерно 75% в течение, по меньшей мере 3, месяцев.