

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490003 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.04

(22) Дата подачи заявки
2022.08.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТ БРЕКСПИПРАЗОЛА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202111043276.4

(32) 2021.09.07

(33) CN

(86) PCT/CN2022/115484

(87) WO 2023/036003 2023.03.16

(71) Заявитель:

СЫЧУАНЬ КЭЛУНЬ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ КО., ЛТД. (CN)

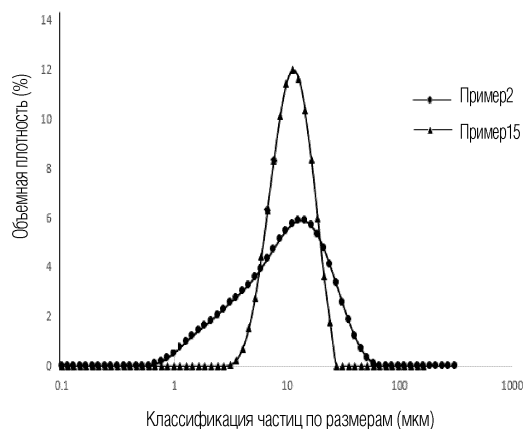
(72) Изобретатель:

Ли Мин, Вэй Вэй, Су Чжэнсин, И Цун,
Ли Дань, Лян Сянюн, Кэ До, Чжао
Дун, Ван Цзини, Лю Сычуань (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Препарат брекспипразола пролонгированного действия для инъекций и способ его получения. Способ его получения включает: (a) растворение брекспипразола в органическом растворителе с образованием раствора брекспипразола; (b1) перекачивание раствора брекспипразола в растворитель для осаждения при сдвиговом или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола или (b2) перекачивание растворителя для осаждения в раствор брекспипразола при сдвиговом или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола; (c) фильтрование и необязательно применение воды для промывания полученного твердого вещества и (d1) сушка полученного твердого вещества и соответственно упаковка высушенного твердого вещества и раствора вспомогательного материала для получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций или (d2) диспергирование полученного твердого вещества в растворе вспомогательного материала для получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций.



A1

202490003

202490003

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579342EA/10

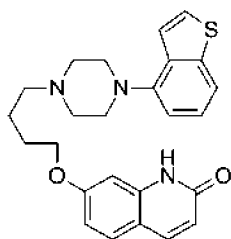
ПРЕПАРАТ БРЕКСИПРАЗОЛА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических препаратов и относится к препарату брекспипразола пролонгированного действия и способу его получения. В частности, настоящее изобретение относится к препарату брекспипразола пролонгированного действия для инъекций и способу его получения.

Уровень техники

Брекспипразол, продукт модификации арипипразола, представляет собой противошизофренический препарат второго поколения и имеет следующую структурную формулу:



brexpiprazole

CAS Number: 913611-97-9

Molecular Formula: C₂₅H₂₇N₃O₂S

Molecular Weight: 433.57

В качестве частичного агониста 5-HT_{1A}-рецептора и рецептора дофамина D₂ и антагониста 5-HT_{2A}-рецептора брекспипразол клинически используется для адьювантного лечения шизофрении или большого депрессивного расстройства у взрослых. По сравнению с арипипразолом брекспипразол обладает более низкой внутренней активностью в отношении дофаминовых рецепторов D₂, более высокой способностью связывания с 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторами, меньшими экстрапирамидными побочными эффектами и меньшими побочными эффектами акатизии и, таким образом, является препаратом первой линии для лечения шизофрении. Однако в настоящее время продаваемые продукты брекспипразола представляют собой только таблетки для перорального введения один раз в день, и при клиническом применении все еще существует множество проблем. Например, шизофрения имеет относительно длительное течение, и пациенты склонны прятать лекарственные средства, пропускать прием лекарственных средств и подобное, поскольку продаваемые в настоящее время таблетки брекспипразола необходимо часто принимать. Для улучшения приверженности к лечению и долгосрочной приверженности пациентов к лечению, повышения эффективности лечения, и предотвращения рецидивов, и ухудшения заболевания большое клиническое значение имеет разработка препарата брекспипразола пролонгированного действия (>7 дней).

В CN 107536802A раскрыта водная суспензия брекспипразола для инъекций, с помощью которой можно добиться замедленного высвобождения брекспипразола в течение, по меньшей мере, одной недели. Однако, хотя водная суспензия, раскрытая в CN

107536802А, обладает характеристикой замедленного высвобождения, ее тест на концентрацию лекарственного средства в плазме на крысах показывает, что раннее высвобождение лекарственного средства происходит медленно и концентрация лекарственного средства в плазме сильно колеблется, что затрудняет поддержание мягкой эффективной концентрации лекарственного средства в плазме. Поэтому его клиническое преимущество является незначительным. Кроме того, получение этого препарата основано на добавлении связующего вещества для образования вторичных частиц, которые затем суспендируются в водном растворе. На ранней стадии необходимо использовать такие способы, как измельчение в шаровой мельнице, для уменьшения размера частиц с целью образования первичных частиц. Таким образом, способ получения является сложным.

Таким образом, по-прежнему существует необходимость в предоставлении препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, который может начать быстро высвобождаться и достигать эффективного терапевтического уровня после инъекции (например, после внутримышечной инъекции) и продолжать высвобождаться медленно для поддержания эффективного терапевтического уровня в течение 30 дней или более, тем самым максимально улучшая приверженность пациента к лечению.

Настоящее изобретение предоставляет препарат брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, обладающий вышеуказанными преимуществами, и способ его получения. В частности, способ получения настоящего изобретения является простым и удобным в применении, и полученная таким образом суспензия брекспипразола для инъекций обладает преимуществами контролируемого размера частиц, хорошей воспроизводимости и высокой стабильности.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, включающий следующие стадии:

(а) растворение брекспипразола в органическом растворителе с образованием раствора брекспипразола, в котором органический растворитель выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, дихлорметана, дихлорметана-метанола, диметилформамида, диметилформамида-изопропанола, диметилформамида-воды, тетрагидрофурана-воды, тетрагидрофурана-изопропанола, этанола и ледяной уксусной кислоты-воды;

(b1) перекачивание раствора брекспипразола в растворитель для осаждения при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола или (b2) перекачивание растворителя для осаждения в раствор брекспипразола при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола, в котором растворитель для осаждения выбран из группы, состоящей из воды, органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола и диметилсульфоксида, и их смеси, и необязательно содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из Твина 20, Твина 80, Спана 20, Спана 40, Спана 60, Спана 80, сукцината и глицерилмоностеарата;

(с) фильтрацию и необязательно промывание полученного твердого вещества водой в количестве не менее 5-кратного, предпочтительно 8-20-кратного и более предпочтительно 10-15-кратного объема раствора брекспипразола на стадии (b1) или (b2) и (d1) сушка твердого вещества и упаковка высушенного твердого вещества и раствора эксципиента по отдельности с получением препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций или (d2) диспергирование твердого вещества в растворе эксципиента после сушки или непосредственно без сушки с получением препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций.

В частности, стадии способа настоящего изобретения описаны ниже.

Стадия (а). Растворение брекспипразола в органическом растворителе с получением раствора брекспипразола

На стадии (а) органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, дихлорметана, дихлорметана-метанола, диметилформамида, диметилформамида-изопропанола, диметилформамида-воды, тетрагидрофурана-воды, тетрагидрофурана-изопропанола, этанола и ледяной уксусной кислоты-воды. Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, дихлорметана, дихлорметана-метанола, этанола и ледяной уксусной кислоты-воды и более предпочтительно диметилсульфоксида.

На стадии (а) растворимость брекспипразола в органическом растворителе можно повысить путем нагревания и/или перемешивания, таким образом облегчая процесс растворения. Предпочтительно, растворение проводят при перемешивании при температуре от 40°C до 80°C, предпочтительно от 50°C до 70°C, более предпочтительно от 60°C до 70°C и более предпочтительно от приблизительно 60°C до 65°C.

Необязательно, азот вводится для защиты в течение всего процесса растворения брекспипразола, чтобы эффективно предотвратить образование неизвестных технологических примесей.

Стадия (b1). Перекачивание раствора брекспипразола в растворитель для осаждения при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола или стадия (b2). Перекачивание растворителя для осаждения в раствор брекспипразола при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола

На стадии (b1) и стадии (b2) растворитель для осаждения может представлять собой воду, органический растворитель или их смесь, предпочтительно воду, или этанол, или воду-этанол, или воду-диметилсульфоксид в объемном соотношении от 20:1 до 1:20, предпочтительно от 10:1 до 1:10 и более предпочтительно от 5:1 до 1:5.

На стадии (b1) и стадии (b2) растворитель для осаждения может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество для облегчения диспергирования. Поверхностно-активное вещество может находиться в количестве от 0,1% до 3%, предпочтительно от 0,5% до 2% исходя из массы брекспипразола в полученной системе после завершения перекачивания. Поверхностно-активное вещество включает, но не ограничивается ими, полисорбат 20 (Твин 20), полисорбат 80 (Твин 80), сложные эфиры

сорбитана и жирных кислот (Спан 20, 40, 60 или 80), сукцинат и глицерилмоностеарат. Предпочтительно, растворитель для осаждения содержит Твин 80 в количестве от 0,1% до 3%, предпочтительно от 0,5% до 2% массы брекспипразола в полученной системе после завершения перекачивания. Поверхностно-активное вещество может содержаться в выпавшем осадке брекспипразола и может быть по существу удалено промыванием водой на последующей стадии.

На стадии (b1) и стадии (b2) цель контроля размера частиц продукта может быть достигнута, например, с помощью перистальтического насоса для управления скоростью перекачивания раствора. Перекачивание может осуществляться с помощью одной головки насоса. Чтобы ускорить получение образца, можно дополнительно использовать несколько головок насоса для одновременного перекачивания. Предпочтительно, каждая головка насоса имеет скорость перекачивания от 70 мл/мин до 300 мл/мин, предпочтительно от 70 мл/мин до 220 мл/мин и более предпочтительно от 100 мл/мин до 200 мл/мин, такую как 150 мл/мин.

На стадии (b1) и стадии (b2) объемное соотношение перекачиваемого раствора брекспипразола к растворителю для осаждения может составлять от 2:1 до 1:10, предпочтительно от 2:1 до 1:5 и более предпочтительно от 1:1 до 1:4, такое как 1:2.

На стадии (b1) и стадии (b2) цель контроля размера частиц продукта может быть достигнута путем управления процессом охлаждения. В общем, чем выше скорость охлаждения, тем меньше размер частиц продукта. Обычно размер частиц осажденного образца контролируют, контролируя температуру растворителя для осаждения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура растворителя для осаждения составляет от -20°C до 25°C . Более конкретно, когда в качестве растворителя для осаждения используют воду, его температура составляет от 1°C до 25°C ; когда в качестве растворителя для осаждения используют органический растворитель, температура растворителя для осаждения составляет от -20°C до 0°C ; и когда в качестве растворителя для осаждения используют смесь воды и органического растворителя, температура растворителя для осаждения составляет от -10°C до 25°C . Предпочтительно, температура растворителя для осаждения составляет от 0°C до 20°C .

На стадии (b1) и стадии (b2) размер частиц продукта можно контролировать путем регулирования скорости сдвига или скорости перемешивания. Например, интенсивное перемешивание осуществляется со скоростью от 200 об/мин до 2000 об/мин, предпочтительно от 500 об/мин до 1000 об/мин и сдвиг происходит с линейной скоростью от 1,57 м/с до 15,7 м/с. В частности, на стадии (b1) сдвиг осуществляется с линейной скоростью от 1,57 м/с до 15,7 м/с, предпочтительно от 1,57 до 4,71 м/с и на стадии (b2) сдвиг осуществляется с линейной скоростью от 7,85 м/с до 12,56 м/с.

Используемый в настоящем описании термин «линейная скорость» относится к скорости, при которой любая точка объекта совершает круговое движение вокруг фиксированной оси, и обычно определяется как мгновенная скорость, при которой материальная точка (или каждая точка объекта) совершает криволинейное движение

(включая круговое движение). Линейная скорость находится в тангенциальном направлении траектории движения и поэтому также называется тангенциальной скоростью. Это физическая величина, описывающая скорость и направление движения материальной точки, совершающей криволинейное движение.

Размер частиц брекспипразола, осажденных при вышеуказанных контролируемых условиях, можно контролировать в пределах диапазона от 3 мкм до 100 мкм. Размер частиц, описанный в настоящей заявке, относится к размеру частиц, соответствующему 50% объемного распределения, т. е. Dv_{50} , который получают измерением мокрым способом с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern), и предпочтительно составляет от 5 мкм до 30 мкм и более предпочтительно от 7 мкм до 20 мкм.

Стадия (с). Фильтрация и необязательно промывание полученного твердого вещества водой

На стадии (с) полученное твердое вещество отделяют фильтрацией и необязательно промывают большим количеством воды для удаления небольшого количества поверхностно-активного вещества, которое может в нем присутствовать, так что полученное твердое вещество не содержит поверхностно-активного вещества. Количество воды, используемой для промывания, обычно составляет не менее 5-кратного, предпочтительно 8-20-кратного и более предпочтительно 10-15-кратного объема раствора брекспипразола на стадии (b1) или (b2).

Предпочтительно, твердое вещество, полученное на стадии (с), не содержит связующего вещества, такого как хлорид натрия.

Стадия (d1). Сушка твердого вещества и упаковка высушенного твердого вещества и раствора эксципиента по отдельности для получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций или (d2). Диспергирование твердого вещества в растворе эксципиента для получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций

На стадии (d1) сушка может осуществляться способами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, тепловую сушку или вакуумную тепловую сушку; и перемешивание может осуществляться во время сушки, чтобы предотвратить комкование. Стерильное сырье, полученное после сушки, может быть упаковано в соответствии с предварительно определенной дозой с единичной дозой, которая может находиться в диапазоне от 50 мг до 400 мг, и упаковано отдельно от раствора эксципиента. Перед применением раствор эксципиента смешивают со стерильным сырьем с помощью способов, таких как встряхивание, вихревое перемешивание или ультразвуковая обработка, так что концентрация брекспипразола составляет от 5 масс.% до 40 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% и более предпочтительно от 7 масс.% до 17 масс.%.

На стадии (d2) твердое вещество может быть диспергировано в растворе эксципиента после сушки таким же образом, как описано на стадии (d1), или

непосредственно без сушки. Диспергирование может быть осуществлено путем перемешивания, сдвига, ультразвуковой обработки или их комбинации. Получают суспензию, имеющую концентрацию брекспипразола от 5 масс.% до 40 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% и более предпочтительно от 7 масс.% до 17 масс.%, и ее разливают в продукты с различными характеристиками.

Вышеупомянутый раствор эксципиента может содержать:

- 1) один или более суспендирующих агентов;
- 2) один или более смачивающих агентов;
- 3) один или более регуляторов pH;
- 4) один или более регуляторов осмотического давления и/или
- 5) диспергирующий агент.

В качестве суспендирующего агента можно использовать те, которые хорошо известны специалисту в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоли (например, полиэтиленгликоль 4000), карбоксиметилцеллюлозу или ее натриевую соль, поливинилпирролидон (например, ПВП К12 или ПВП К30), гипромеллозу, метилцеллюлозу, полоксамер (например, полоксамер 188 или 407) или поливиниловый спирт. Предпочтительно, суспендирующий агент представляет собой карбоксиметилцеллюлозу или ее натриевую соль. Для способа с вышеуказанной стадией (d1) суспендирующий агент предпочтительно находится в концентрации от 0,01% до 20% (масс./об.), более предпочтительно от 0,05% до 10% (масс./об.) и наиболее предпочтительно от 0,2% до 5% (масс./об.) к объему раствора эксципиента. Для способа с вышеуказанной стадией (d2) суспендирующий агент предпочтительно находится в концентрации от 0,01% до 20% (масс./об.), более предпочтительно от 0,05% до 10% (масс./об.) и наиболее предпочтительно от 0,2% до 5% (масс./об.) к объему полученного препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций (суспензии).

В качестве смачивающего агента можно использовать обычные поверхностно-активные вещества в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, полисорбаты (Твин 20, 40, 60 или 80), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (Спан 20, 40, 60 или 80), полоксамер, додецилсульфат натрия (ДСН), моноглицерид жирной кислоты, полиоксиэтиленовое касторовое масло или лецитин. Предпочтительно, смачивающий агент представляет собой Твин, такой как Твин 80. Для способа с вышеуказанной стадией (d1) смачивающий агент предпочтительно находится в концентрации от 0,01% до 20% (масс./об.), более предпочтительно от 0,05% до 10% (масс./об.) и наиболее предпочтительно от 0,2% до 5% (масс./об.) к объему раствора эксципиента. Для способа с вышеуказанной стадией (d2) смачивающий агент предпочтительно находится в концентрации от 0,01% до 20% (масс./об.), более предпочтительно от 0,05% до 10% (масс./об.) и наиболее предпочтительно от 0,1% до 2% (масс./об.) к объему полученного препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций (суспензии).

В качестве регулятора pH можно использовать фосфат натрия, гидрофосфат

динатрия, дигидрофосфат натрия, фосфат калия, гидрофосфат дикалия, дигидрофосфат калия, трометамол, карбонат натрия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, меглумин, аргинин, триэтаноламин, лимонную кислоту и/или уксусную кислоту. Предпочтительно, регулятор рН представляет собой гидрофосфат динатрия и/или дигидрофосфат натрия. Предпочтительно, значение рН раствора эксципиента составляет от 4 до 9, более предпочтительно от 6 до 8 и наиболее предпочтительно от 6,5 до 7,5.

В качестве регулятора осмотического давления можно использовать хлорид натрия, глюкозу и/или маннит. Предпочтительно, регулятор осмотического давления представляет собой маннит или хлорид натрия.

В качестве диспергирующего агента можно использовать водный наполнитель, предпочтительно воду для инъекций.

Во втором аспекте настоящее изобретение предоставляет препарат брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, который представляет собой суспензию или может быть получен в виде суспензии путем смешивания твердого вещества и раствора эксципиента, содержащихся в препарате, в котором суспензия содержит от 5 масс.% до 40 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% и более предпочтительно от 7 масс.% до 17 масс.% брекспипразола.

В некоторых вариантах осуществления частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: не менее 3% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм и не менее 15% частиц имеют размер частиц более 20 мкм. Предпочтительно, частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: от 3% до 25% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм; от 50% до 75% частиц имеют размер частиц от 5 мкм до 20 мкм; от 10% до 15% частиц имеют размер частиц от 20 мкм до 30 мкм и остальные частицы имеют размер частиц более 30 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: не менее 5% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм и не менее 15% частиц имеют размер частиц более 20 мкм. Предпочтительно, частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: от 15% до 25% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм; от 20% до 30% частиц имеют размер частиц от 5 мкм до 10 мкм; от 25% до 30% частиц имеют размер частиц от 10 мкм до 20 мкм; от 10% до 15% частиц имеют размер частиц от 20 мкм до 30 мкм и остальные частицы имеют размер частиц более 30 мкм. Более предпочтительно, частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: от 20% до 23% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм; от 23% до 27% частиц имеют размер частиц от 5 мкм до 10 мкм; от 27% до 29% частиц имеют размер частиц от 10 мкм до 20 мкм; от 13% до 15% частиц имеют размер частиц от 20 мкм до 30 мкм и остальные частицы имеют размер частиц более 30 мкм.

Препарат во втором аспекте настоящего изобретения можно получить или получают способом, описанным в первом аспекте настоящего изобретения.

Препарат брекспипразола пролонгированного действия для инъекций настоящего

изобретения получают с использованием способа осаждения растворителем, и размер частиц брекспипразола можно контролировать путем регулирования параметров процесса, в котором брекспипразол в безводной форме может начать быстро высвобождаться и достигать эффективный терапевтический уровень после внутримышечной инъекции и продолжает медленно высвобождаться для поддержания концентрации лекарственного средства в плазме на эффективном терапевтическом уровне в течение 30 дней или дольше. После исследования азотная защита в процессе растворения брекспипразола в органическом растворителе может эффективно предотвратить образование специфической неизвестной примеси и повысить чистоту образца.

Кроме того, эффект замедленного высвобождения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций настоящего изобретения может быть достигнут путем контроля размера частиц и дозировки брекспипразола независимо от эксципиентов и без каких-либо полимерных эксципиентов, таких как поли(молочная-со-гликолевая) кислота или полимолочная кислота. Таким образом, потенциал содержания лекарственного средства максимально увеличивается, объем инъекции сокращается и приверженность пациента к лечению улучшается в наибольшей степени.

Краткое описание чертежей

На ФИГ. 1 показаны кривые концентрации лекарственного средства в плазме суспензии брекспипразола в качестве контрольного препарата и суспензий брекспипразола Примера 2 и Примера 15 у крыс.

На ФИГ. 2 показано распределение частиц по размерам частиц лекарственного средства в суспензиях брекспипразола Примера 2 и Примера 15.

На ФИГ. 3А-3Д показаны высокоэффективные жидкостные хроматограммы родственных веществ порошков брекспипразола Примера 16 и Примера 17.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже со ссылкой на примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 10 г брекспипразола (безводного, собственного приготовления) добавляли 100 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды и 0,1 г Гвина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 3,14 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 36 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре

промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 2,5 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,2 г дигидрофосфата натрия и 12,5 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл, добавляли 249 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 3,639 мкм.

Пример 2. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 10 г брекспипразола добавляли 100 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды и 0,1 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 0,1 г Твина 80, 0,1 г гидрофосфата динатрия, 0,06 г дигидрофосфата натрия и 0,9 г хлорида натрия помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 99 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 10,617 мкм.

Пример 3. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 20 г брекспипразола добавляли 200 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

400 мл чистой воды и 0,2 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 1000 мл.

Получение образца:

Лопатку для перемешивания помещали в растворитель для осаждения и скорость вращения регулировали до 500 об/мин. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 70 мл/мин (при времени закачки 120 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 2000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 0,1 г Твина 80, 0,1 г гидрофосфата динатрия, 0,06 г дигидрофосфата натрия и 0,9 г хлорида натрия помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 10,848 мкм.

Пример 4. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 4,71 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при комнатной температуре со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и сливали для дальнейшего применения.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента 1: 0,2 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 60 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование суспензии образца интермедиата: осадок на фильтре,

полученный на стадии получения образца, добавляли к диспергирующему агенту 1 и диспергировали с помощью стригальной машины с линейной скоростью 1,57 м/с для получения суспензии образца интермедиата, в которой было обнаружено содержание лекарственного средства 133,3%.

(iii) Получение диспергирующего агента 2 и равномерное перемешивание образца: 0,6 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,3 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,1 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 50 мл, добавляли 20 мл воды и перемешивали до полного растворения с получением диспергирующего агента 2. Затем диспергирующий агент 2 добавляли к суспензии образца интермедиата, полученной на стадии (ii), и перемешивали до однородного смешивания.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 19,495 мкм.

Пример 5. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 4,71 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при 4°C со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 17,021 мкм.

Пример 6. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при

60°C для растворения.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 10,99 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при комнатной температуре со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с). Полученную суспензию дополнительно измельчали при линейной скорости сдвига 10,99 м/с в течение 20 мин, и затем подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 15,184 мкм.

Пример 7. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 30 г брекспипразола добавляли 300 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

100 мл чистой воды, 100 мл диметилсульфоксида и 0,1 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(i) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(ii) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 11,678 мкм.

Пример 8. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

0,7 г Твина 80 несколько раз промывали 1400 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 15°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 3,14 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 2 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 4000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 7,968 мкм.

Пример 9. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

0,7 г Твина 80 несколько раз промывали 1400 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 5°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 2 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 3,025 мкм.

Пример 10. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 4 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 9,120 мкм.

Пример 11. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 8,785 мкм.

Пример 12. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл безводного этанола в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до -20°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 17,856 мкм.

Пример 13. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

960 мл чистой воды и 240 мл безводного этанола помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,6 г Твина 80 и охлаждали до -10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 15,346 мкм.

Пример 14. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 30 г брекспипразола добавляли 300 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения.

Получение растворителя для осаждения:

120 мл чистой воды и 80 мл диметилсульфоксида помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,1 г Твина 80 и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 8,577 мкм.

Пример 15 (Сравнительный пример). Получение суспензии брекспипразола способом измельчения в шаровой мельнице

Получение образца, предварительно измельченного в шаровой мельнице:

К 2,5 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г дигидрофосфата натрия и 25,0 г маннита добавляли 201 г воды и перемешивали до полного растворения. Затем к ней добавляли 68,4 г брекспипразола и равномерно перемешивали так, чтобы лекарственное средство полностью смачивалось, таким образом получая образец, предварительно измельченный в шаровой мельнице.

Получение образца суспензии:

Образец, предварительно измельченный в шаровой мельнице, добавляли в шаровую мельницу для шарового измельчения. Шаровую мельницу использовали при следующих условиях: размер циркониевых шариков представлял собой 2,2 мм, степень заполнения представляла собой 60%, скорость вращения шаровой мельницы представляла собой 1500 об/мин и скорость потока представляла собой 600 мл/мин, при этом использовали водопроводную воду в качестве охлаждающей воды. После завершения измельчения раствор лекарственного средства вынимали, дважды разбавляли водой и затем разливали по бутылкам.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 11,678 мкм.

Пример 16. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 20 г брекспипразола добавляли 200 мл диметилсульфоксида и перемешивали при

60°C для растворения (без барботирования азота).

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,1 г Твина 80 и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

После полного растворения брекспипразола сдвиговую головку немедленно помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 2,35 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка Примера 16-1.

После 4 часов полного растворения брекспипразола сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 2,35 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка Примера 16-2.

Определение родственных веществ:

Определение проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве наполнителя использовали октадецилсилановый химически связанный диоксид кремния (YMC-Pack Pro C18, 4,6 мм × 150 мм, 3 мкм или хроматографическую колонку с эквивалентной эффективностью); 0,02 моль/л раствор дигидрофосфата калия (с значением pH, доведенным до 6,5 с помощью 10% раствора гидроксида калия) использовали в качестве подвижной фазы А и ацетонитрил-воду (90:10) использовали в качестве подвижной фазы В.

Пример 17. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 20 г брекспипразола добавляли 200 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота для полного удаления воздуха.

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,1 г Твина 80 и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

После полного растворения брекспипразола сдвиговую головку немедленно помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 2,35 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и

полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка Примера 17-1.

Под защитой азота, после 4 часов полного растворения брекспипразола сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 2,35 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка Примера 17-2.

Определение родственных веществ:

Определение проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве наполнителя использовали октадецилсилановый химически связанный диоксид кремния (YMC-Pack Pro C18, 4,6 мм × 150 мм, 3 мкм или хроматографическую колонку с эквивалентной эффективностью); 0,02 моль/л раствор дигидрофосфата калия (с значением рН, доведенным до 6,5 с помощью 10% раствора гидроксида калия) использовали в качестве подвижной фазы А и ацетонитрил-воду (90:10) использовали в качестве подвижной фазы В.

В Таблице 1 и на ФИГ. 3А-3D показаны результаты исследований родственных веществ для четырех образцов в Примерах 16 и 17. Было обнаружено, что введение азотной защиты в процессе растворения брекспипразола может эффективно предотвращать образование неизвестной примеси (ОВУ0,59). (ОВУ: относительное время удерживания)

Таблица 1. Результаты по родственным веществам в порошках брекспипразола

Наименование образца	Содержание %					
	Известная примесь A414S-Z6 (ОВУ0,54)	Неизвестная примесь 1 (ОВУ0,59)	Неизвестная примесь 2 (ОВУ0,68)	Неизвестная примесь 3 (ОВУ1,38)	Общее количество примесей %	Число примесей
Пример 16-1	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0,05	0,05	1
Пример 16-2	Не обнаружено	0,07	Не обнаружено	0,05	0,12	2
Пример 17-1	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0	0
Пример 17-2	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0,05	0,05	1

Пример 18. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 10 г брекспипразола (безводного, собственного приготовления) добавляли 100 мл

диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды и 0,1 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 3,14 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 36 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 2,5 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,2 г дигидрофосфата натрия и 12,5 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл, добавляли 249 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 3,578 мкм.

Пример 19. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 10 г брекспипразола добавляли 100 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

200 мл чистой воды и 0,1 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 60 с) и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 0,1 г Твина 80, 0,1 г гидрофосфата

динатрия, 0,06 г дигидрофосфата натрия и 0,9 г хлорида натрия помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 99 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 10,586 мкм.

Пример 20. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 20 г брекспипразола добавляли 200 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

400 мл чистой воды и 0,2 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 1000 мл.

Получение образца:

Лопатку для перемешивания помещали в растворитель для осаждения и скорость вращения регулировали до 500 об/мин. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 70 мл/мин (при времени закачки 120 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 2000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 0,1 г Твина 80, 0,1 г динатрия гидрофосфата, 0,06 г дигидрофосфата натрия и 0,9 г хлорида натрия помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 10,294 мкм.

Пример 21. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при

60°C для растворения после барботирования азота.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 4,71 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при комнатной температуре со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и сливали для дальнейшего применения.

Получение суспензии:

(iv) Получение диспергирующего агента 1: 0,2 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 60 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(v) Диспергирование суспензии образца интермедиата: осадок на фильтре, полученный на стадии получения образца, добавляли к диспергирующему агенту 1 и диспергировали с помощью стригальной машины с линейной скоростью 1,57 м/с для получения суспензии образца интермедиата, в которой было обнаружено содержание лекарственного средства 133,3%.

(vi) Получение диспергирующего агента 2 и равномерное перемешивание образца: 0,6 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,3 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,1 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 50 мл, добавляли 20 мл воды и перемешивали до полного растворения с получением диспергирующего агента 2. Затем диспергирующий агент 2 добавляли к суспензии образца интермедиата, полученной на стадии (v), и перемешивали до однородного смешивания.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 19,418 мкм.

Пример 22. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 4,71 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при 4°C со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 17,127 мкм.

Пример 23. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 15 г брекспипразола добавляли 150 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в раствор брекспипразола и линейную скорость сдвига регулировали до 10,99 м/с. В раствор брекспипразола закачивали воду при комнатной температуре со скоростью 150 мл/мин (при времени закачки 60 с). Полученную суспензию дополнительно измельчали при линейной скорости сдвига 10,99 м/с в течение 20 мин, и затем подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1500 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 15,035 мкм.

Пример 24. Получение суспензии брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 30 г брекспипразола добавляли 300 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

100 мл чистой воды, 100 мл диметилсульфоксида и 0,1 г Твина 80 помещали в лабораторный стакан емкостью 500 мл и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 60 с), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Получение суспензии:

(iii) Получение диспергирующего агента: 1,7 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,4 г Твина 80, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 8,3 г маннита помещали в лабораторный стакан емкостью 250 мл, добавляли 170 мл воды и перемешивали до полного растворения.

(iv) Диспергирование образца: к 5,7 г сухого порошка, полученного на стадии получения образца, добавляли 44,3 г диспергирующего агента и вручную встряхивали вверх и вниз в течение приблизительно 5 мин для равномерного перемешивания с получением суспензии.

Измерение размера частиц:

Размер частиц в суспензии измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 11,766 мкм.

Пример 25. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

0,7 г Твина 80 несколько раз промывали 1400 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 15°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 3,14 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 2 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 4000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 7,796 мкм.

Пример 26. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при

60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

0,7 г Твина 80 несколько раз промывали 1400 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 5°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 2 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 3,134 мкм.

Пример 27. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 4 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 9,021 мкм.

Пример 28. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл воды в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до 10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 8,702 мкм.

Пример 29. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

0,6 г Твина 80 несколько раз промывали 1200 мл безводного этанола в стальной стакан с рубашкой и охлаждали до -20°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 17,742 мкм.

Пример 30. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 50 г брекспипразола добавляли 500 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

960 мл чистой воды и 240 мл безводного этанола помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,6 г Твина 80 и охлаждали до -10°C с помощью циркуляционного охлаждающего устройства.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость

сдвига регулировали до 7,85 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 200 мл/мин (при времени закачки 1,5 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 3000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 15,468 мкм.

Пример 31. Получение порошка брекспипразола

Получение раствора брекспипразола:

К 30 г брекспипразола добавляли 300 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 60°C для растворения после барботирования азота.

Получение растворителя для осаждения:

120 мл чистой воды и 80 мл диметилсульфоксида помещали в стальной стакан с рубашкой, добавляли 0,1 г Твина 80 и охлаждали до 20°C на бане с ледяной водой.

Получение образца:

Сдвиговую головку помещали в растворитель для осаждения и линейную скорость сдвига регулировали до 1,57 м/с. Раствор брекспипразола закачивали в растворитель для осаждения со скоростью 100 мл/мин (при времени закачки 1 мин), и подвергали фильтрованию с отсасыванием, и последующий фильтрат удаляли. Осадок на фильтре промывали 1000 мл чистой воды и полученное твердое вещество переносили в сушильный шкаф при 40°C для сушки с получением сухого порошка.

Измерение размера частиц:

Размер частиц измеряли с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц MasterSizer 3000 (Malvern) с водой в качестве измерительного наполнителя, и средний размер частиц $Dv50$ составляет 8,321 мкм.

Пример 32. Концентрация брекспипразола в плазме крыс SD после внутримышечного введения суспензий брекспипразола

Экспериментальные животные: 12 крыс SD (самцы) были случайным образом разделены на 3 группы (n=4) в зависимости от массы тела, обозначенные как группа А, группа В и группа С.

Контрольный препарат: суспензия брекспипразола (2 мг/мл), которую готовили добавлением 20 г воды к 0,4 г карбоксиметилцеллюлозы натрия, перемешиванием до растворения, затем добавлением 0,04 г брекспипразола и перемешиванием до равномерного диспергирования лекарственного средства.

Способ введения и дозы:

Группа А: Контрольный препарат суспензии брекспипразола, 10 мг/кг, перорально через желудочный зонд.

Группа В: Суспензия брекспипразола Примера 2, 30 мг/кг, внутримышечная

инъекция в боковую поверхность бедра.

Группа С: Суспензия брекспипразола Примера 15, 30 мг/кг, внутримышечная инъекция в боковую поверхность бедра.

Отбор образцов и обнаружение: 0,25 мл крови (с антикоагуляцией ЭДТА-К2) отбирали из хвостовых вен перед введением (0 ч), через 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч и 8 ч в день введения, в День 1 (24 ч), в День 2 (48 ч), в День 3 (72 ч), в День 4 (96 ч), в День 5 (120 ч), в День 6 (144 ч), в День 7 (168 ч), в День 9 (216 ч), в День 11 (264 ч), в День 13 (312 ч), в День 15 (360 ч), в День 17 (408 ч), в День 19 (456 ч), в День 21 (504 ч), в День 25 (600 ч), в День 29 (696 ч), в День 36 (864 ч), в День 42 (1008 ч), в День 49 (1176 ч), в День 56 (1344 ч) и в День 63 (1512 ч) после введения для группы В и группы С и 0,25 мл крови (с антикоагуляцией ЭДТА-К2) брали из вен перед введением (0 ч), через 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч и 8 ч в день введения, в День 1 (24 ч) и в День 2 (48 ч) после введения для группы А. Собранную цельную кровь временно хранили при комнатной температуре и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин в пределах 1 ч для отделения плазмы (4°C). Собранную плазму хранили в холодильнике при -80°C в холодильнике для последующего обнаружения. Образцы плазмы после введения детектировали и кривую зависимости лекарственного средства от времени строили с учетом измеренной концентрации лекарственного средства в плазме для расчета фармакокинетических параметров.

На ФИГ. 1 показана кривая изменения концентрации брекспипразола в плазме крыс с течением времени. Из ФИГ. 1 можно видеть, что оба образца в Примере 2 и Примере 15 могли достичь эффекта замедленного высвобождения в течение 30 дней. Однако суспензия, полученная способом в шаровой мельнице в Примере 15, медленно высвобождалась у крыс на ранней стадии и имела большие колебания концентрации лекарственного средства в плазме, и с трудом можно было поддерживать равномерную и эффективную концентрацию лекарственного средства в плазме. Напротив, суспензия, полученная способом осаждения растворителем в Примере 2, имела быстрый эффект и стабильное высвобождение и имела плавный характер изменения концентрации лекарственного средства в плазме, что более благоприятно для клинического применения.

Пример 33. Исследование распределения частиц по размерам и удельной площади поверхности суспензий брекспипразола

Измеряли удельные площади поверхности частиц в суспензиях Примера 2 и Примера 15 (прибор: полностью автоматический анализатор удельной площади поверхности и пористости BET, модель: Micromeritics ASAP2460). Результаты показали, что удельная площадь поверхности частиц в суспензии Примера 2 составляла 2,0 м²/г и удельная площадь поверхности частиц в суспензии Примера 15 составляла 1,0 м²/г. Благодаря большей удельной площади поверхности частицы в суспензии Примера 2 высвобождались быстрее на ранней стадии.

Кроме того, распределения частиц лекарственного средства по размерам в суспензиях брекспипразола Примера 2 и Примера 15 показаны на ФИГ. 2 и в Таблице 2.

Можно видеть, что частицы в суспензии Примера 15 имели очень узкое распределение частиц по размерам, причем размер частиц преимущественно концентрировался в пределах 5-20 мкм, и отсутствовали частицы с небольшим размером частиц и частицы с большим размером частиц по сравнению с Примером 2. Это было причиной медленного высвобождения на ранней стадии и быстрого высвобождения на более поздней стадии *in vivo* для Примера 15. Между тем, результаты распределения частиц по размерам образцов в Примере 3, Примере 6, Примере 23 и Примере 24 также перечислены в следующей таблице. Можно видеть, что образцы, полученные способом осаждения растворителем, имели более широкое распределение частиц по размерам и могли быстро высвобождаться *in vivo*, поскольку имели передние края пиков; и при этом содержащиеся частицы с большим размером могут медленно высвобождаться для поддержания эффективной концентрации лекарственного средства в плазме *in vivo*.

Таблица 2. Распределение частиц лекарственного средства по размерам в суспензиях брекспипразола

	0-5 (мкм)	5-10 (мкм)	10-20 (мкм)	20-30 (мкм)	>30 (мкм)
Пример 2	21,77%	25,05%	28,7%	14,26%	10,22%
Пример 15	1,01%	33,6%	53,92%	11,46%	0,01%
Пример 3	16,18%	28,12%	38,64%	10,3%	6,76%
Пример 6	13,59%	22,34%	37,25%	13,87%	12,95%
Пример 23	13,93%	23,78%	39,05%	12,14%	11,1%
Пример 24	18,44%	23,54%	35,17%	13,68%	9,17%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, включающий следующие стадии:

(а) растворение брекспипразола в органическом растворителе с образованием раствора брекспипразола, в котором органический растворитель выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, дихлорметана, дихлорметана-метанола, диметилформамида, диметилформамида-изопропанола, диметилформамида-воды, тетрагидрофурана-воды, тетрагидрофурана-изопропанола, этанола и ледяной уксусной кислоты-воды, предпочтительно выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, дихлорметана, дихлорметана-метанола, этанола и ледяной уксусной кислоты-воды;

(b1) перекачивание раствора брекспипразола в растворитель для осаждения при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола или (b2) перекачивание растворителя для осаждения в раствор брекспипразола при сдвиге или интенсивном перемешивании для осаждения брекспипразола, в котором растворитель для осаждения выбран из группы, состоящей из воды, органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола и диметилсульфоксида, и их смеси, и необязательно содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из Твина 20, Твина 80, Спана 20, Спана 40, Спана 60, Спана 80, сукцината и глицерилмоностеарата;

(с) фильтрование и необязательно промывание полученного твердого вещества водой в количестве не менее 5-кратного, предпочтительно 8-20-кратного и более предпочтительно 10-15-кратного объема раствора брекспипразола на стадии (b1) или (b2) и

(d1) сушка твердого вещества и упаковка высушенного твердого вещества и раствора эксципиента по отдельности с получением препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций или (d2) диспергирование твердого вещества в растворе эксципиента после сушки или непосредственно без сушки с получением препарата брекспипразола пролонгированного действия для инъекций.

2. Способ по п.1, в котором стадию (а) проводят под азотной защитой.

3. Способ по п.1 или 2, в котором органический растворитель на стадии (а) представляет собой диметилсульфоксид и растворение проводят при перемешивании при температуре от 40°C до 80°C, предпочтительно от 50°C до 70°C, более предпочтительно от 60°C до 70°C и более предпочтительно от приблизительно 60°C до 65°C.

4. Способ по любому одному из пп.1-3, в котором на стадии (b1) или (b2) растворителем для осаждения является вода, или этанол, или вода-этанол, или вода-диметилсульфоксид в объемном соотношении от 20:1 до 1:20, предпочтительно от 10:1 до 1:10 и более предпочтительно от 5:1 до 1:5 и растворитель для осаждения содержит Твин 80 в количестве от 0,1% до 3%, предпочтительно от 0,5% до 2% массы брекспипразола в полученной системе после завершения перекачивания.

5. Способ по любому одному из пп.1-4, в котором на стадии (b1) или (b2) перекачивание осуществляют с помощью одной головки насоса или множества головок насоса; при этом каждая головка насоса имеет скорость перекачивания от 70 мл/мин до 300

мл/мин, предпочтительно от 70 мл/мин до 220 мл/мин и более предпочтительно от 100 мл/мин до 200 мл/мин, такую как 150 мл/мин; и объемное соотношение раствора брекспипразола и растворителя для осаждения составляет от 2:1 до 1:10, предпочтительно от 2:1 до 1:5 и более предпочтительно от 1:1 до 1:4, такое как 1:2.

6. Способ по любому одному из пп.1-5, в котором на стадии (b1) или (b2) растворитель для осаждения находится при температуре от -20°C до 25°C , предпочтительно от 0°C до 20°C .

7. Способ по любому одному из пп.1-6, в котором на стадии (b1) или (b2) интенсивное перемешивание осуществляют со скоростью от 200 об/мин до 2000 об/мин, предпочтительно от 500 об/мин до 1000 об/мин; и сдвиг происходит при линейной скорости от 1,57 м/с до 15,7 м/с.

8. Способ по п.7, в котором на стадии (b1) сдвиг происходит при линейной скорости от 1,57 м/с до 15,7 м/с, предпочтительно от 1,57 м/с до 4,71 м/с и на стадии (b2) сдвиг происходит при линейной скорости от 7,85 м/с до 12,56 м/с.

9. Способ по любому одному из пп.1-7, в котором твердое вещество, полученное на стадии (c), не содержит связующего вещества для частиц, такого как хлорид натрия.

10. Препарат брекспипразола пролонгированного действия для инъекций, который представляет собой суспензию или может быть получен в виде суспензии путем смешивания твердого вещества, содержащегося в препарате, и раствора эксципиента, в котором суспензия содержит от 5 масс.% до 40 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% и более предпочтительно от 7 масс.% до 17 масс.% брекспипразола.

11. Препарат по п.10, в котором частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: не менее 3% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм и не менее 15% частиц имеют размер частиц более 20 мкм.

12. Препарат по п.11, в котором частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: от 3% до 25% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм; от 50% до 75% частиц имеют размер частиц от 5 мкм до 20 мкм; от 10% до 15% частиц имеют размер частиц от 20 мкм до 30 мкм и остальные частицы имеют размер частиц более 30 мкм.

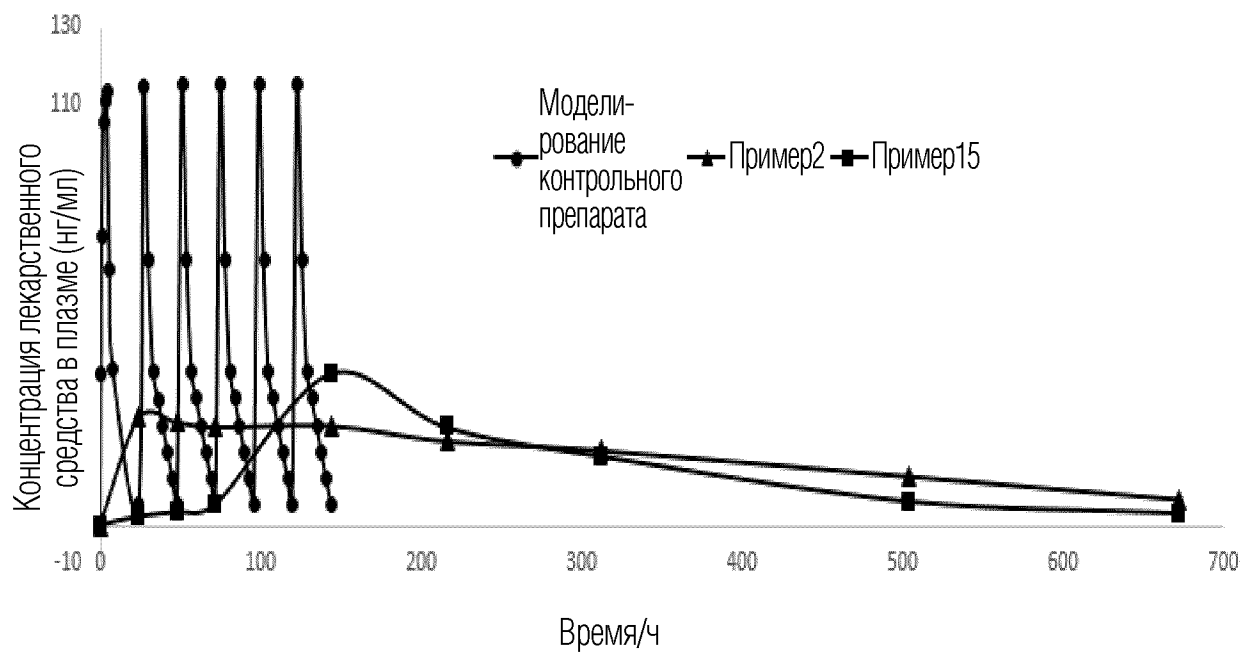
13. Препарат по п.10, в котором частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: не менее 5% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм и не менее 15% частиц имеют размер частиц более 20 мкм.

14. Препарат по п.13, в котором частицы в суспензии имеют распределение частиц по размерам следующим образом: от 15% до 25% частиц имеют размер частиц менее 5 мкм; от 20% до 30% частиц имеют размер частиц от 5 мкм до 10 мкм; от 25% до 30% частиц имеют размер частиц от 10 мкм до 20 мкм; от 10% до 15% частиц имеют размер частиц от 20 мкм до 30 мкм и остальные частицы имеют размер частиц более 30 мкм.

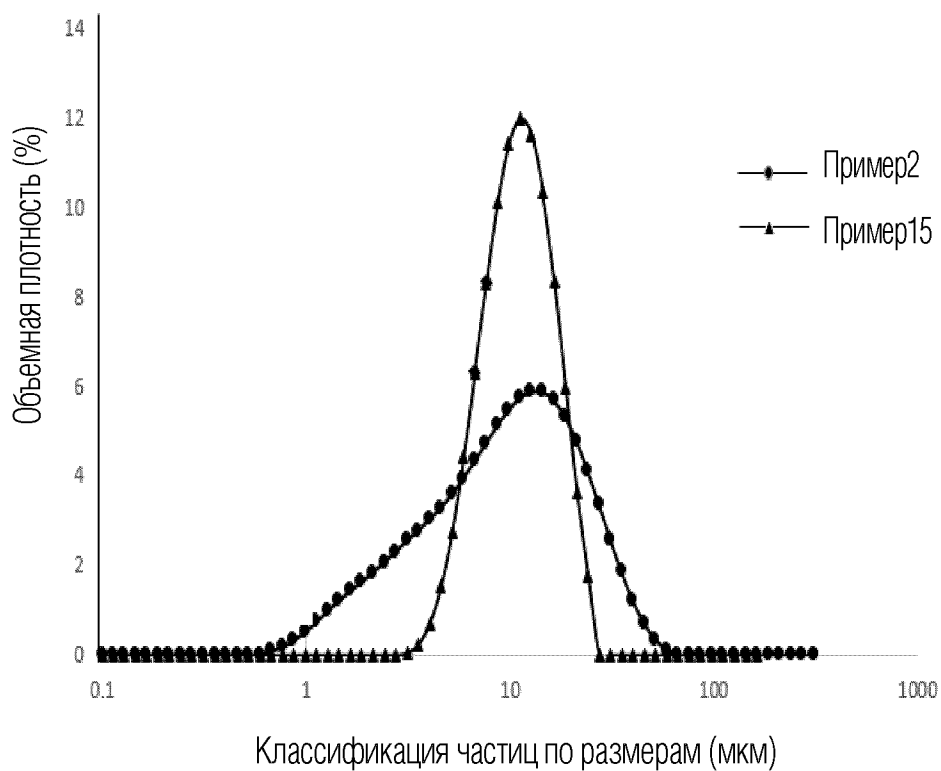
15. Препарат по любому одному из пп.10-14, который можно получить или получают способом по любому одному из пп.1-9.

По доверенности

1/5

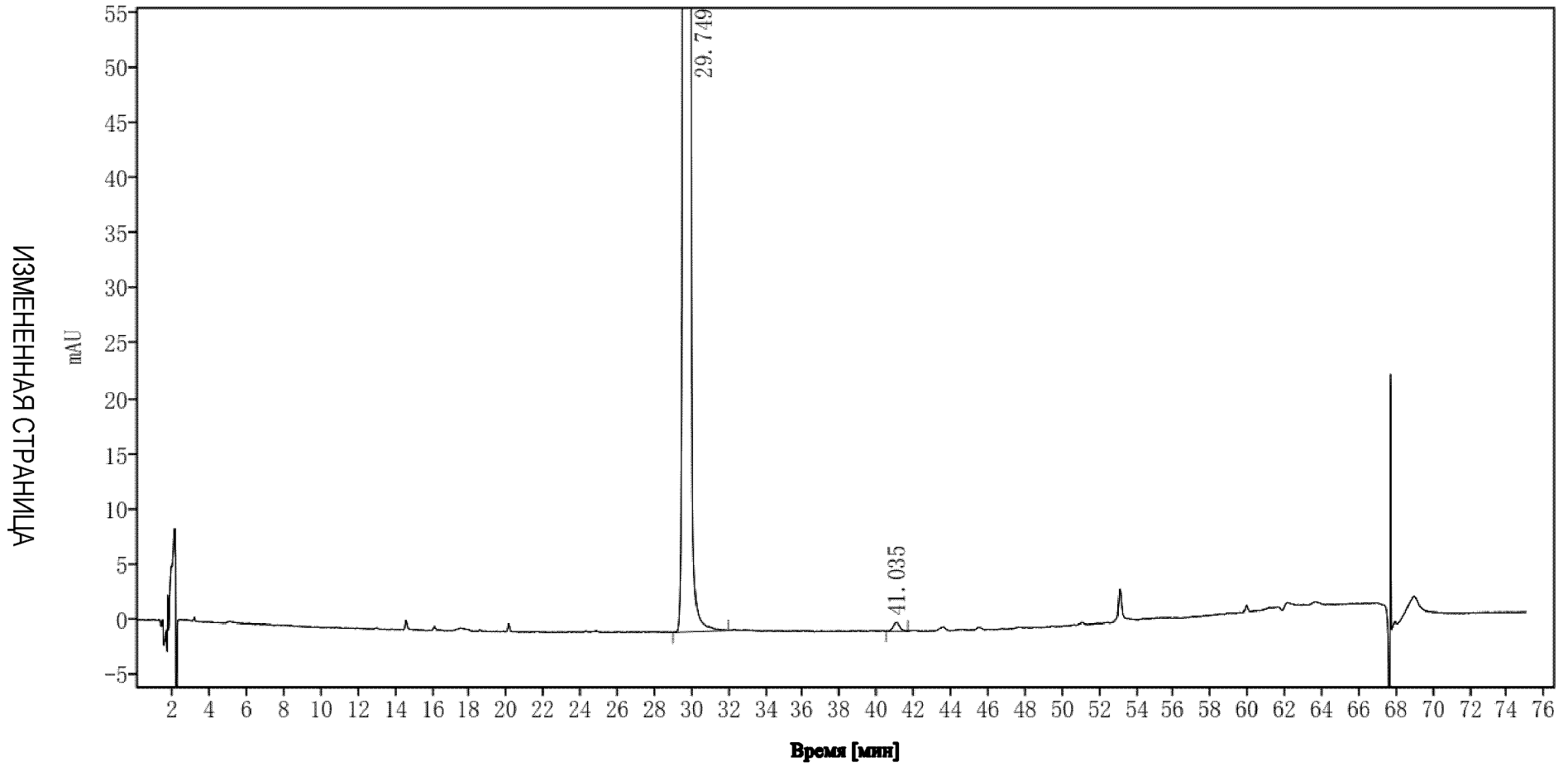


ФИГ. 1



ФИГ. 2

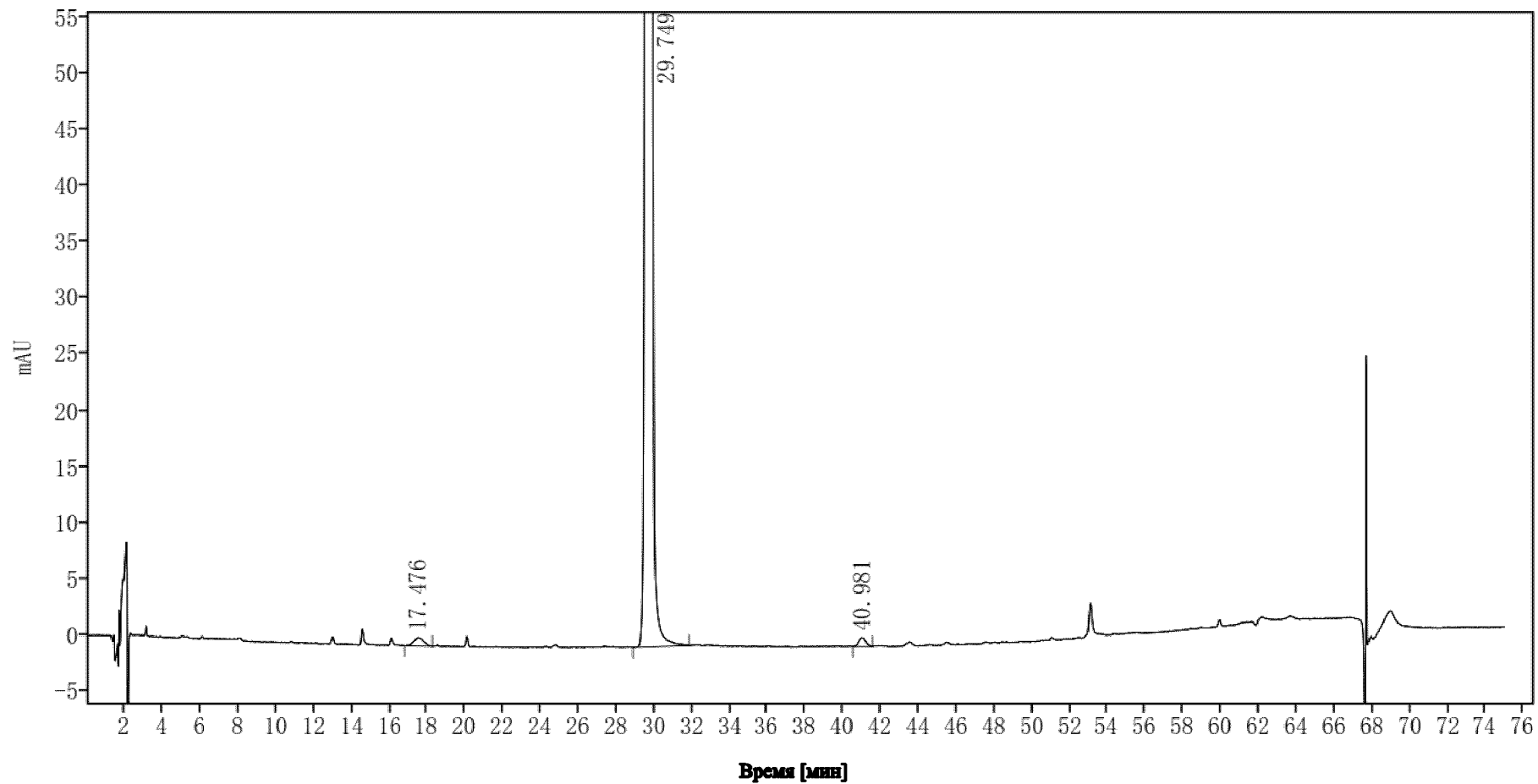
Пример 16-1



ФИГ. 3А

Пример 16-2

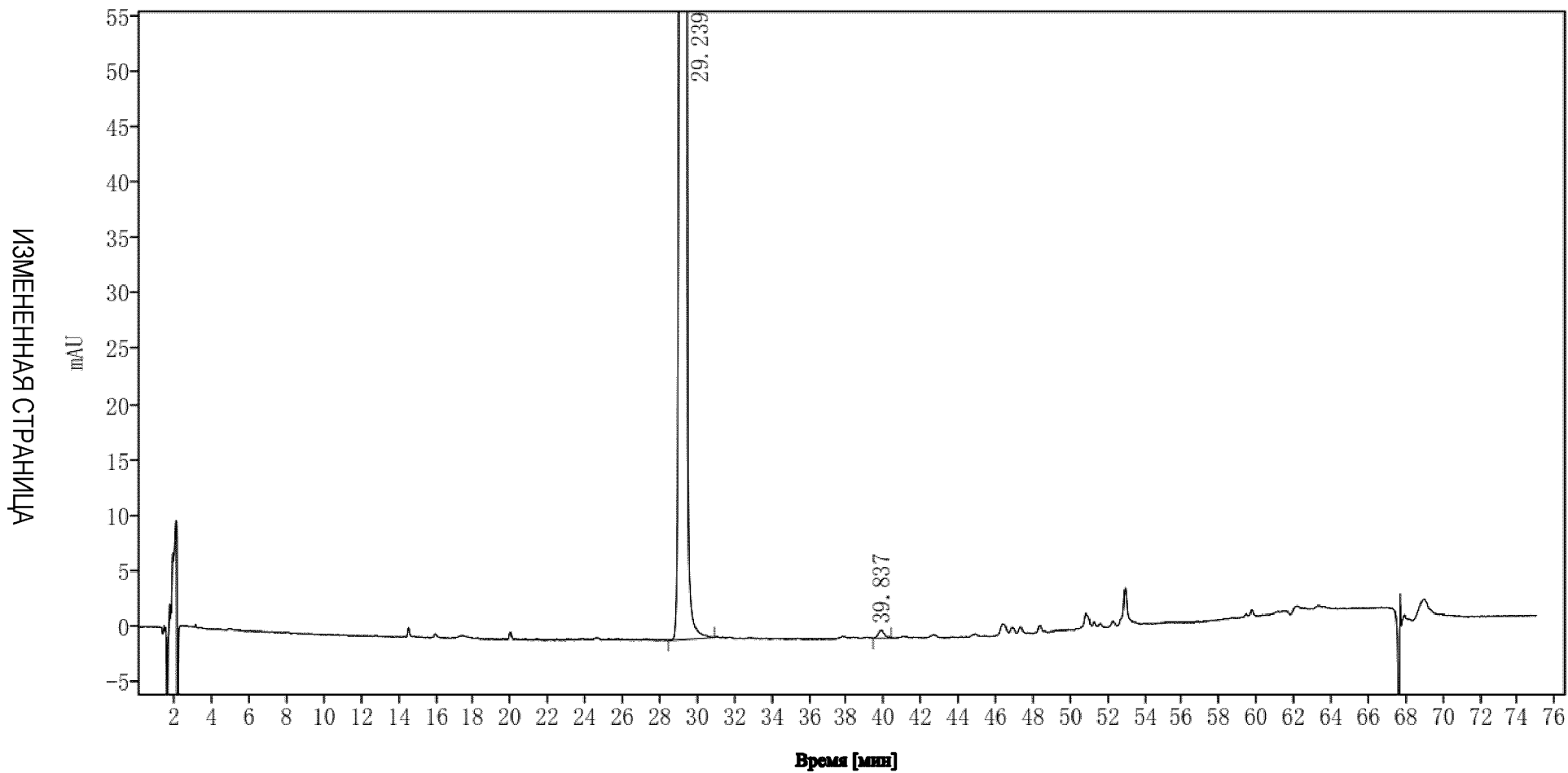
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



3/5

ФИГ. 3В

Пример 17-1

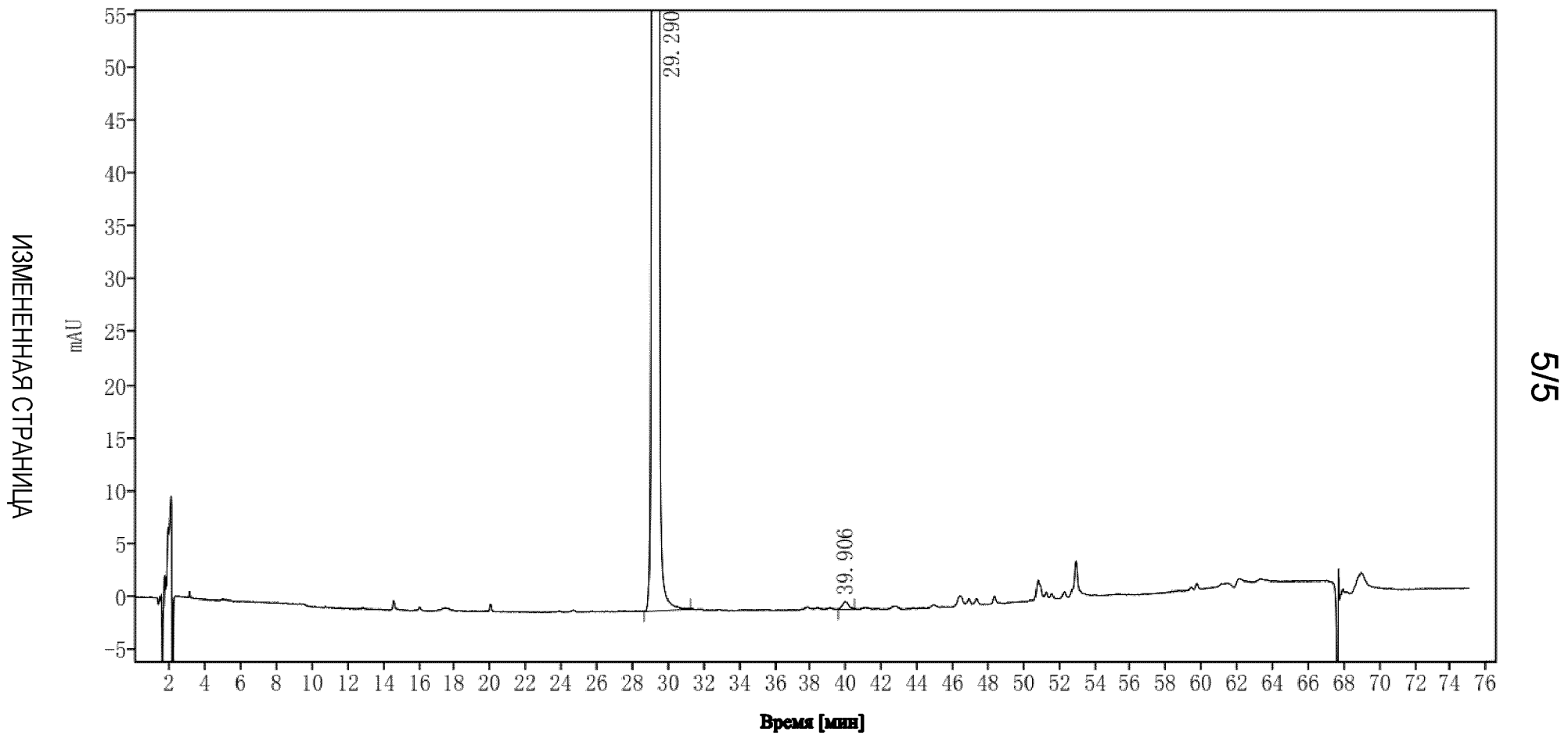


ФИГ. 3С

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

4/5

Пример 17-2



ФИГ. 3D