



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112855

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09355	(72) Винахідник(и):	Мека Лінгам (IN), Редді Срініваса Алмаредді (IN), Сінха Вагіша (IN), Джоджия Хітеш (IN), Арутла Срінівас (IN), Піллай Равірадж (IN), Гаванде Рахул Судхакар (IN), Вуре Прасад (IN), Вобалабоіна Венкатесварлу (IN)
(22) Дата подання заявки:	29.12.2011	(73) Власник(и):	ДР. РЕДДІ'С ЛАБОРАТОРІС ЛТД., 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Andhra Pradesh, Hyderabad 500 034, India (IN), ДР. РЕДДІ'С ЛАБОРАТОРІС, ІНК., 200 Somerset Corporate Boulevard, 7th Floor, Bridgewater, New Jersey 08807, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.11.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	4013/CHE/2010, 61/447,759	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 20060013868 A1, 19.01.2006 US 2008095853 A1, 24.04.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.12.2010, 01.03.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.11.2016, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/067868, 29.12.2011		

(54) КОМПОЗИЦІЇ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної композиції, яка включає, в комбінації: а) частинки, які містять омепразол або його сіль і мають контролююче вивільнення полімерне покриття, що містить комбінацію щонайменше одного рН-незалежного полімеру і щонайменше одного рН-залежного полімеру, при цьому покриття є розчинним при значеннях рН від 5 до 7,5; і б) частинки, які містять омепразол або його сіль і мають полімерне покриття, розчинне при значеннях рН від 5 до 6.

UA 112855 C2

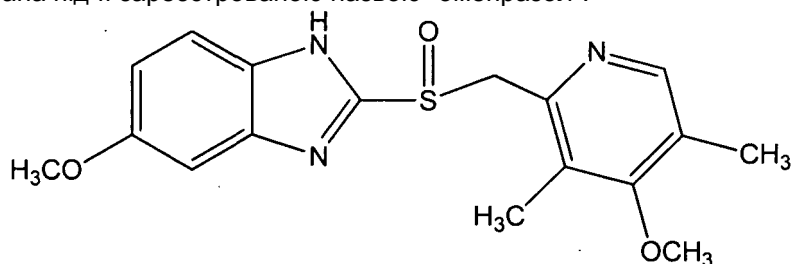
Аспекти даної заявки стосуються фармацевтичних композицій, що включають лікарський засіб на основі заміщеного бензімідазолу, і способів отримання таких композицій. Конкретні аспекти стосуються композицій, що включають омепразол. Аспекти, крім того, стосуються терапевтичних застосувань і способів лікування з використанням композицій, що включають

омепразол, включаючи способи лікування розладів, пов'язаних з секрецією шлункової кислоти. Деякі заміщені бензімідазольні похідні, включаючи рабепразол, омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол і їх суміші, відомі як корисні для інгібування секреції шлункової кислоти у ссавців і людини шляхом контролювання секреції шлункової кислоти на кінцевій стадії шляху секреції кислоти. Ці активні інгредієнти є кислотно-лабільними, створюючи деякі

проблеми при формулюванні таких кислотно-лабільних сполук в пероральні лікарські форми, через кислотне середовище шлунка. Зокрема, ці лікарські засоби будуть швидко розкладатися і змінювати колір в умовах вологості або у водному розчині від кислотного до нейтрального. Коли ці сполуки складають в фармацевтичні препарати для перорального введення, необхідні спеціальні технічні прийоми, щоб уникнути контактування лікарського засобу з шлунковою кислотою шлунка. Один технічний прийом, який використовують, включає покриття кислотно-лабільної сполуки або гранул або пелет (твердих шароподібних частинок з покриттям), що містить таку сполуку, ентросолюбільним покриттям, яке нерозчинне у воді в кислотних умовах і розчинне у воді в умовах від нейтральних до лужних. Однак речовина, що використовується в ентросолюбільних покриттях, сама по собі є кислотною, яка може викликати розкладання кислотно-лабільної сполуки. Таке розкладання відбувається навіть в процесі нанесення ентросолюбільного покриття, що приводить до знебарвлення поверхні ядер, які містять лікарський засіб. Для уникнення таких проблем, може бути забезпечене інертне покриття у вигляді підшару, який не є кислотним, між ядром, яке містить лікарський засіб, і ентросолюбільним покриттям.

Для речовин, які є лабільними в кислотному середовищі, але мають кращу стабільність в середовищі від нейтрального до лужного, може бути вигідним додавання лужних неактивних ексципієнтів для підвищення стабільності активної сполуки в процесі виготовлення і зберігання. Зокрема, заміщені бензімідазольні похідні, такі як омепразол, езомепразол і т. п., не тільки нестабільні в кислотних умовах, але також не є стабільними в нейтральному твердому стані. Таким чином, з метою підвищення стабільності при зберіганні лужна основа, така як бікарбонат натрію або карбонат магнію, може бути додана до композицій, і/або заміщених бензімідазольні похідні можна перетворити в їх солі з лужними основами, які звичайно більш стабільні, ніж вільні сполуки.

З активних інгредієнтів, що використовуються в даному винаході, може бути указано заміщена бензімідазольна сполука, яка має хімічну назву 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1H-бензімідазол, і представлена структурною формулою I, далі в даній заявці указана під її зареєстрованою назвою "омепразол".



Формула I

Омепразол є активним інгредієнтом в продуктах, що продаються у вигляді капсул пролонгованої дії PRILOSEC®, що містять 10 мг, 20 мг або 40 мг омепразолу в формі гранул з ентросолюбільним покриттям, і постачається на ринок компанією Astra-Zeneca. Капсули пролонгованої дії PRILOSEC містять наступні неактивні інгредієнти: целюлоза, динатрій гідрофосфат, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, лактоза, маніт, лаурилсульфат натрію і інші інгредієнти. Оболонки капсул містять наступні неактивні інгредієнти: желатин-NF, FD&C синій #1, FD&C червоний #40, D&C червоний #28, діоксид титану, синтетичний чорний залізооксидний пігмент, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт, FD&C синій #2, D&C червоний #7 кальцієвий лак і, крім того, 10 мг і 40 мг оболонки капсул також містять D&C жовтий #10.

Патент США № 7790755 розкриває препарат контрольованого вивільнення, зокрема капсулу, що включає таблетку, гранулу або дрібну частинку, де вивільнення активного інгредієнта контролюється, і гелеутворювальний полімер, який сповільнює швидкість міграції в шлунково-кишковому тракті. Це забезпечує препарат контрольованого вивільнення, де вивільнення активного інгредієнта лікарського засобу контролюється, який вивільняє активний

інгредієнт протягом тривалого періоду часу із зупинкою або повільною міграцією в шлунково-кишковому тракті.

Патент США № 5175003 розкриває подвійний механізм вивільнення лікарського засобу з використанням полімерної суміші, що складається з рН-чутливих ентросолюбільних речовин і плівкоутворювальних пластифікаторів, здатних надавати проникності ентросолюбільній речовині, для використання в системах доставки лікарських засобів; матричну гранулу, яка складається з полімерної суміші з подвійним механізмом, яка просочена лікарським засобом і іноді покриває фармацевтично нейтральне ядро; покриту оболонкою гранулу, що включає матричну гранулу, покриту полімерною сумішшю з подвійним механізмом у вигляді оболонки, що має таку ж або відмінну композицію; і фармацевтичну лікарську форму, що містить матричні гранули. Матрична гранула вивільняє кислотну-розчинні лікарські засоби шляхом дифузії в умовах кислотного рН і шляхом розкладання при рівнях рН номінально близько 5,0 або вище.

Патент США № 7635490 розкриває лікарську форму, яка включає щонайменше один активний інгредієнт і перше ядро і друге ядро, які оточені і розділені оболонкою. Така лікарська форма забезпечує відстрочку, щонайменше на 1 годину, між початковим вивільненням активного інгредієнта, що міститься у вказаному першому ядрі, і початковим вивільненням активного інгредієнта, що міститься у вказаному другому ядрі, після контактування лікарської форми з рідким середовищем.

Публікація патентної заявки США № 2009/0214599 розкриває фармацевтичну композицію, що включає щонайменше один інгібітор протонного насоса, структуровану і організовану таким чином, щоб забезпечити початкове рН-залежне вивільнення із затримкою у часі і рН-залежне тривале вивільнення щонайменше одного інгібітору протонного насоса. Ці системи доставки сконструйовані для забезпечення унікальних швидкостей вивільнення PPI, і особливо для композицій, призначених для лікування станів, пов'язаних з шлунковою кислотою, зокрема, для протидії нічним різким викидам кислоти. Композиції, зокрема, містять композиції інгібітору протонного насоса, які включають рН-залежний захисний шар, і демонструють рН-залежну пролонговану дію.

Публікація патентної заявки США № 2009/0028941 розкриває лікарські форми для уповільненого і імпульсного вивільнення терапевтичних засобів в шлунку. Такі лікарські форми є лікарськими формами, що затримуються в шлунку, які досягають вивільнення терапевтичного засобу в шлунок і верхній шлунково-кишковий тракт після введення лікарської форми. Ці лікарські форми знаходять конкретне застосування для введення кислотно-лабільних активних засобів, таких як інгібітори протонного насоса, і для лікування розладів секреції шлункової кислоти, таких як гастро-езофагеальний рефлюкс (GERD) і нічні різкі викиди кислоти (NAB).

Патент США № 6013281, повний зміст якого включений за допомогою посилання, розкриває, що розділювальний шар утворюється *in situ* шляхом безпосереднього нанесення кислотної ентросолюбільної речовини на лужне ядро, що містить бензімідазоли.

Публікація патентної заявки США № 2007/0141137 описує препарат в формі капсули, який включає лікарський засіб, який є нестабільним при впливі вологості, є стабільним в стані низької вологості і має незалежне від рН властивості розкладання.

Існує необхідність забезпечення фармацевтичних композицій, що включають омепразол або його езомепразольне похідне або фармацевтично прийнятну сіль, для забезпечення ефективних концентрацій в плазмі активної речовини протягом тривалого періоду часу.

Короткий опис винаходу

Аспекти даного розкриття стосуються композицій модифікованого вивільнення лікарського засобу, що включають щонайменше одну бензімідазольну сполуку, таку як омепразол, для перорального введення, разом з одним або декількома ексципієнтами.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує лікарські форми, які включають першу частину лікарського засобу, що має вивільнення із затримкою у часі з лікарської форми після перорального введення, і другу частину лікарського засобу, що має тривале вивільнення з лікарської форми після перорального введення.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції модифікованого вивільнення омепразолу, які знаходяться в формі твердих мультичастинок або твердих мультичастинок, які поміщені в капсули.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 представляє профіль розчинення композиції, отриманої в прикладі 3.

Фіг. 2 представляє профіль розчинення композиції, отриманої в прикладі 13, з використанням 0,1 н HCl протягом перших 2 годин, потім рН 6,5 FaSSIF буфера, з 900 мл середовища і перемішуванням з використанням лопатевого змішувача при 75 об./хв.

Докладний опис винаходу

Аспекти даного розкриття стосуються композицій модифікованого вивільнення лікарського засобу, що включають щонайменше один бензімідазольний лікарський засіб, такий як омепразол, разом з одним або декількома ексципієнтами, для перорального введення.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує лікарські форми, що включають першу частину лікарського засобу, яка має вивільнення із затримкою у часі з лікарської форми після перорального введення, і другу частину лікарського засобу, яка має тривале вивільнення з лікарської форми після перорального введення.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції модифікованого вивільнення омепразолу, які мають форму твердих мультичастинок або тверду мультичастинок, які поміщені в капсули.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції модифікованого вивільнення, де бензімідазольний лікарський засіб являє собою інгібітор протонного насоса, такий як омепразол, езомепразол, лансопразол або декслансопразол.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує стабілізовані композиції омепразолу з модифікованим вивільненням лікарського засобу, що включають щонайменше дві фракції твердих мультичастинок, де щонайменше одна фракція знаходиться в формі негайного вивільнення, вивільнення із затримкою у часі, тривалого вивільнення, постійного вивільнення протягом тривалого періоду часу, імпульсного вивільнення або пролонгованого вивільнення.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції омепразолу з модифікованим вивільненням лікарського засобу, що включають щонайменше дві фракції, де масові співвідношення першої і другої фракцій твердих мультичастинок варіюють від близько 1:9 до близько 9:1.

У деяких варіантах втілення винаходу, забезпечуючий доставку носій включає компонент, який захищає щонайменше частину дози від інактивації внаслідок впливу кислотного середовища шлунка.

У деяких варіантах втілення винаходу, дане розкриття стосується композицій омепразолу з подвійним типом вивільнення, що включає, в комбінації: (а) омепразол; і (b) полімерний ексципієнт; де полімерний ексципієнт діє таким чином, щоб забезпечити початкове рН-залежне вивільнення із затримкою у часі і рН-залежне тривале вивільнення лікарського засобу.

У деяких варіантах втілення винаходу, перша частина лікарського засобу вивільняється з лікарської форми менше ніж приблизно протягом 60 хвилин після прийому лікарської форми. У деяких варіантах втілення винаходу, друга частина лікарського засобу вивільняється з лікарської форми протягом від близько 2 годин до близько 6 годин після прийому лікарської форми.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції модифікованого вивільнення, що включають омепразол, езомепразол, лансопразол або декслансопразол. Омепразол використовують в наступному обговоренні як репрезентативний представник цілого класу заміщених бензімідазольних лікарських засобів, але дана заявка не обмежується використанням цього конкретного лікарського засобу.

У деяких варіантах втілення, дана заявка включає способи отримання лікарських форм омепразолу, що включають:

а) нанесення шару суспензії, дисперсії або розчину омепразолу і щонайменше одного водорозчинного ексципієнта на частинки фармакологічно інертної речовини;

б) необов'язково, нанесення проміжного покриття;

с) нанесення ентросолюбильного покриття, яке оточує ядро а) або проміжний шар б);

д) необов'язково, нанесення контролюючого вивільнення шару покриття зверху с), де контролюючий вивільнення шар покриття являє собою контролюючий дифузійний шар, гелеутворювальний полімерний шар, рН-залежний розчинний шар, шар покриття для тривалого вивільнення або будь-яку їх комбінацію; і

е) об'єднання композиції щонайменше з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

У деяких варіантах втілення винаходу, стабілізатор лікарського засобу може бути присутнім в підшарі покриття.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується стабілізованих композицій модифікованого вивільнення, які містять омепразол і водорозчинний ексципієнт, такий як полівінілпіролідон.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує способи отримання композицій омепразолу, що включають:

а) нашарування суспензії, дисперсії або розчину омепразолу, водорозчинного ексципієнта і агента, що підвищує розчинення, разом з одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами на частинки фармакологічно інертної речовини;

b) необов'язково, нанесення проміжного покриття і сушіння;

c) нанесення ентросолюбільного покриття, яке оточує ядро a) або проміжний шар b);

d) необов'язково, нанесення контролюючого вивільнення шару покриття зверху c), де контролюючий вивільнення шар покриття являє собою контролюючий дифузійний шар, гелеутворювальний полімерний шар, рН-залежний розчинний шар, що забезпечує тривале вивільнення шару покриття або будь-яку їх комбінацію; і

e) об'єднання отриманої композиції щонайменше з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

Композиції модифікованого вивільнення, розкриті в даній заявці, призначені для забезпечення ефективних концентрацій в плазмі активного засобу, що міститься в них протягом тривалого періоду часу після введення.

У деяких варіантах втілення винаходу, омепразол, що використовується для отримання композицій або що міститься в композиціях, присутній в аморфній формі або в одній або декількох кристалічних формах або у вигляді суміші таких форм. У деяких варіантах втілення винаходу, омепразол, що використовується як активний засіб, присутній в по суті аморфній формі, при цьому така форма по суті зберігається в процесі отримання композиції, а також в процесі зберігання композиції протягом прийнятних, з комерційної точки зору, періодів часу. У деяких варіантах втілення винаходу, омепразол, що використовується як активний засіб, присутній в по суті кристалічній формі, при цьому така форма по суті зберігається в процесі отримання композиції, а також в процесі зберігання композиції протягом прийнятних, з комерційної точки зору, періодів часу.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує композиції модифікованого вивільнення омепразолу, які мають форму твердих мультичастинок або твердих мультичастинок, поміщених в капсули.

У деяких варіантах втілення винаходу, композиції омепразолу, розкриті в даній заявці, знаходяться в формі пелет або міні-таблеток, поміщених в капсули.

У деяких варіантах втілення винаходу, композиції омепразолу, розкриті в даній заявці, включають тільки одну фракцію твердих мультичастинок, таких як пелети або міні-таблетки, поміщених в капсули, де фракція твердих мультичастинок включає ядра, які містять лікарський засіб для тривалого вивільнення, що мають нанесений на них шар покриття, який містить лікарський засіб для негайного вивільнення. На них може бути нанесене додаткове покриття з ентросолюбільного полімеру, де на такі тверді мультичастинки необов'язково наносять покриття для утворення підшару перед нанесенням ентросолюбільного покриття.

У деяких варіантах втілення винаходу, композиції омепразолу, розкриті в даній заявці, включають щонайменше дві фракції твердих мультичастинок, таких як міні-таблетки або пелети, поміщеної в капсули, де одна фракція твердих мультичастинок має покриття з ентросолюбільного полімеру, яке розчиняється при рН в межах від близько 3 до 7 з вивільненням активної речовини, і де інша фракція твердих мультичастинок має покриття з ентросолюбільного полімеру, яке розчиняється при рН в межах від близько 4 до 8 з вивільненням активної речовини, і де тверді мультичастинки в кожній з цих двох фракцій необов'язково мають покриття, нанесене для утворення підшару перед нанесенням ентросолюбільного покриття.

У деяких варіантах втілення винаходу, композиції, розкриті в даній заявці, отримують з використанням омепразолу або фармацевтично прийнятної форми омепразолу, що має наступний розподіл розміру частинок: D_{90} від близько 1 мкм до близько 1000 мкм, або від близько 1 мкм до близько 500 мкм, або від близько 10 мкм до близько 250 мкм; і D_{50} від близько 1 мкм до близько 500 мкм, або від близько 1 мкм до близько 250 мкм, або від близько 1 мкм до 100 мкм. Величина D_x представляє максимальний розмір частинок, де "x" представляє процент частинок в зразку.

У деяких варіантах втілення, дана заявка включає композиції модифікованого вивільнення, що включають омепразол або його фармацевтично прийнятні солі, що вивільняють менше ніж близько 10 % активного інгредієнта, що міститься в них, протягом близько 120 хвилин після занурення в 750 або 1000 мл розчинювального середовища з 0,1 н хлористоводневої кислоти (рН 1,2), з використанням методу випробування 711 "Розчинення" в Фармакопеї США 29, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, 2005 ("USP") і пристроями 2 типу. Подальше вивільнення лікарського засобу відбувається після подальшого занурення у водне середовище з нейтральним або лужним рН, при цьому в межах від близько 10 % до близько 45 % лікарського засобу розчиняється протягом близько 90 хвилин, і від близько 50 % до близько 100 % лікарського засобу розчиняється протягом близько 300 хвилин.

Середовище, з яким ймовірно контактування лікарської форми при введенні людині (in vivo), може бути порівнянне з in vitro дослідженнями розчинення, здійснюваними з використанням різних розчинювальних середовищ, таких як імітація шлункового рідкого середовища (SGF) з або без пепсину, імітація кишкового рідкого середовища (SIF) з або без панкреатину, 0,01 н розчин хлористоводневої кислоти (HCl), pH 1,2, 4,5, 5,5, 6,0, 6,8, 7,0, 7,2 і 7,4 буфери, pH 2,1 SGF, pH 5,0 і 4,5 ацетатні буфери, pH 4,5 амоніацетатний буфер, pH 5,0 імітація кишкового рідкого середовища після їди (FeSSIF), pH 6,5 імітація кишкового рідкого середовища натще (FaSSIF), pH 6,8 фосфатний буфер з або без лаурилсульфату натрію (SLS), pH 1,5 HCl буфер і подібні. Багато які корисні розчинювальні середовища описані в USP.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, що включає, в комбінації: (а) омепразол або його фармацевтично прийнятну сіль; і (b) водорозчинний ексципієнт.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, що включає, в комбінації: (а) омепразол або його фармацевтично прийнятну сіль; і (b) водорозчинний ексципієнт; де водорозчинний ексципієнт діє як стабілізатор для лікарського засобу.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, що має концентрації підвищуючого розчинення агента в межах від близько 0,1 % до 5 % з розрахунку на загальну масу композиції.

Різні лужні неорганічні солі, які є корисними в композиціях, включають, але не обмежуються цим, лужні неорганічні солі натрію, калію, магнію і кальцію. Приклади лужних неорганічних солей натрію включають карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію і подібні. Приклади лужних неорганічних солей калію включають карбонат калію, гідрокарбонат калію, гідроксид калію і подібні. Приклади лужних неорганічних солей магнію включають карбонат магнію, оксид магнію, гідроксид магнію, магній метасилікат алюмінат, силікат магнію, алюмінат магнію, синтетичний гідротальцит $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$, гідроксид алюмінію-магнію $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ і подібні. Приклади лужних неорганічних солей кальцію включають осадовий карбонат кальцію, гідроксид кальцію і подібні.

Органічні основи, які можна використовувати в даній заявці, включають фармацевтично прийнятні органічні основи, включаючи, наприклад, меглумін, лізин, N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, прокаїн і суміші двох або більше таких речовин.

У деяких варіантах втілення даний винахід стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, де концентрації лужних сполук знаходяться в межах від близько 0,1 % до 10 % з розрахунку на загальну масу композиції.

У деяких варіантах втілення даний винахід стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, де масові співвідношення омепразолу до лужної сполуки знаходяться в межах від близько 1:0,01 до 1:5.

У деяких варіантах втілення даний винахід стосується композиції модифікованого вивільнення, що містить близько 20-60 мг омепразолу в капсулі.

У деяких варіантах втілення даний винахід включає композиції і/або склади, де омепразол залишається в його початковій фізичній формі в композиції в процесі впливу умов зберігання у випробуванні стабільності, таких як, але не обмежуючись цим, 40°C і 75 % відносній вологості (RH) протягом близько трьох місяців.

Композиції за даним винаходом після їх отримання можна далі переробляти в різні фармацевтичні лікарські форми або можна об'єднувати з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Різні фармацевтичні лікарські форми, які включають фармацевтичні композиції, розкриті в даній заявці, включають тверді пероральні лікарські форми, такі як, але не обмежуючись цим, порошки, гранули, пелети, таблетки і капсули. Композиції модифікованого вивільнення можуть включати гідрофільні, ліпофільні або гідрофобні речовини, контролюючи швидкість вивільнення, або комбінації таких речовин з утворенням матриці або резервуара або комбінацій матричних і резервуарних систем. Композиції можна отримати з використанням будь-яких способів, таких як безпосереднє змішування, сухе гранулювання, мокре гранулювання (водне або неводне, або частково водне і частково неводне або водно-спиртове) або шляхом екструзії і сферонізації. Композиції можуть бути представлені як композиції без покриття, композиції з плівковим покриттям; з цукровим покриттям, нанесеним шляхом пресування, з порошковим покриттям і з ентросолубільним покриттям, або у вигляді форм модифікованого вивільнення, які мають покриття.

У деяких варіантах втілення, дана заявка включає пероральні фармацевтичні композиції в твердій лікарській формі, що включають: (а) ядро, що містить омепразол, нерозчинний у воді ексципієнт і, необов'язково, лужну сполуку; (b) покриття у вигляді підшару, нанесеного на ядро; і

(с) ентeросолюбильне покpиття, нанесене на підшар. У деяких варіантах втілення, покpиття у вигляді підшару є хімічно інертним.

У деяких варіантах втілення даний винахід включає пероральні фармацевтичні композиції в твердій лікарській формі, що включають: (а) ядро, що містить омепразол, нерозчинний у воді експіцієнт, агент, що підвищує розчинення, і, необов'язково, лужну сполуку; (b) необов'язково, покpиття у вигляді підшару, нанесеного на ядро; і (с) ентeросолюбильне покpиття. У деяких варіантах втілення винаходу, ентeросолюбильне покpиття наносять безпосередньо на ядро. У деяких варіантах втілення винаходу, пероральні фармацевтичні композиції додатково включають покpиття у вигляді підшару, нанесеного на ядро, при цьому ентeросолюбильне покpиття наносять на підшар.

Ядра можуть включати фармацевтично прийнятні експіцієнти, такі як будь-які один або декілька розріджувачів або наповнювачів, поверхнево-активних речовин, розпушувачів, стабілізаторів, рН-залежних або рН-незалежних полімерів, зв'язуючих і інших речовин. Ядра відповідно до даної заявки можна отримати шляхом гомогенного змішування омепразолу і одного або декількох фармацевтично прийнятних експіцієнтів, такого як будь-які з речовин, вказаних вище. У деяких варіантах втілення винаходу, ядра відповідно до даної заявки включають інертні речовини в формі частинок, такі як розріджувач або цукрові сферичні частинки, на які розбризкують або нашаровують розчин, що містить омепразол. Суміш потім можна формулювати у вигляді невеликих сферичних частинок, пелет, гранул, тонкозернистих частинок або міні-таблеток і вміщувати в тверді желатинові капсули або м'які желатинові капсули з використанням традиційних процедур.

Інертний підшар може відділяти ядро від створюючого ентeросолюбильне покpиття полімеру, який містить вільні карбоксильні групи, які можуть викликати розкладання і/або знебарвлення лікарського засобу. Інертний підшар також може служити як рН-буферна зона, в якій водневі іони, дифундуючі зовні в напрямку лужного ядра, можуть взаємодіяти з гідроксильними іонами, дифундуючими від лужного ядра до поверхні маючих покpиття виробів. Покpиття, яке утворює підшар, може включати один або декілька шарів.

Інертне покpиття у вигляді підшару можна наносити на складові ядро пелети або міні-таблетки з використанням будь-яких способів, включаючи традиційні процедури нанесення покpиття у відповідному резервуарі для нанесення покpиття або в пристрої з псевдозрідженим шаром, з використанням води і/або органічних розчинників для розчинів або дисперсій, які наносяться у вигляді покpиття. Водорозчинні або нерозчинні у воді полімери, які можна використовувати для інертного підшару, включають, наприклад, цукри, зеїн, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, полівінілові спирти, поліетиленгліколи, полуксамери (наприклад, Pluronic™ продукти), етилцелюлози, желатин, поліаргініни, полігліцини, полівінілпіролідони, вінілацетатні співполімери і будь-які суміші таких речовин.

У випадку міні-таблеток, покpиття також можна наносити з використанням методу сухого покpиття. Інертне покpиття у вигляді підшару також може включати фармацевтично прийнятні водорозчинні експіцієнти для таблеток, які швидко розкладаються у воді. Традиційні пластифікатори, пігменти, діоксид титану, тальк і інші добавки також можуть бути включені в інертний підшар. У випадку желатинових капсул, желатинова капсула сама служить як підшар. Кількість інертного підшару відповідно до даної заявки може варіюватися приблизно від 0,1 % до 10 % або приблизно від 0,5 до 4 %, з розрахунку на загальну масу ядра.

Корисні водорозчинні експіцієнти включають будь-які фармацевтично прийнятні водорозчинні полімери, такі як, але не обмежуючись цим, полівінілпіролідони або повідони (такі як K25, K29, K30 і K90 класи), гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, полівінілові спирти, натрій карбоксиметилцелюлозу і будь-які суміші таких речовин. Інші водорозчинні експіцієнти відповідно до даної заявки включають цукри і цукрові спирти, переважно з низькою гігроскопічністю, і включають, наприклад, маніт, лактозу, фруктозу, сорбіт, ксилит, мальтодекстрин, декстрати, декстрини, лактит і суміші двох або більше таких речовин.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується композиції модифікованого вивільнення омепразолу, де концентрації водорозчинного експіцієнта знаходяться в межах від близько 0,001 % до близько 10 % з розрахунку на загальну масу композиції.

Речовини в формі твердих мультичастинок необов'язково можуть включати агент, що підвищує розчинення. Агенти, що підвищують розчинення, підвищують швидкість розчинення лікарського засобу з носія. Як правило, агенти, що підвищують розчинення, являють собою амфіфільні сполуки і, як правило, є більше гідрофільними, ніж носій. Приклади агентів, що підвищують розчинення, включають: солі, такі як хлорид натрію, хлорид калію, хлорид літію,

хлорид кальцію, хлорид магнію, сульфат натрію, сульфат калію, карбонат натрію, сульфат магнію і фосфат калію; спирти, такі як стеариловий спирт, цетиловий спирт і поліетиленгліколь; поверхнево-активні речовини, такі як полуксамери (такі як полуксамер 188, полуксамер 237, полуксамер 338 і полуксамер 407), докузатні солі, алкілові ефіри поліоксіетилену, похідні модифікованої поліоксіетиленом рицинової олії, полісорбати, складні алкілові ефіри поліоксіетилену, лаурилсульфат натрію і складні монефіри сорбітану; цукри, такі як глюкоза, сахароза, ксиліт, сорбіт і маніт; амінокислоти, такі як аланін і гліцин; і будь-які суміші таких речовин. Наприклад, агент, що підвищує розчинення, може являти собою сіль, таку як хлорид натрію.

У деяких варіантах втілення, дана заявка стосується композицій модифікованого вивільнення омепразолу, де концентрації агента, що підвищує розчинення, знаходяться в межах від близько 0,1 % до 5 % з розрахунку на загальну масу композиції.

Ентеросолюбильне покриття наносять або безпосередньо на ядра, або на ядра, що мають покриття у вигляді підшару, часто з використанням традиційних прийомів нанесення покриття, таких як, наприклад, використання резервуара або псевдозрідженого шару для нанесення покриття, використання розчинів рН-залежних полімерів у воді і/або відповідних органічних розчинниках або використання суспензій полімерів, зі забезпеченням модифікованого вивільнення активної речовини. Полімери для ентеросолюбильних покриттів, які можна використовувати, наприклад, включають ацетофталати целюлози (CAP), фталати гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), полівініл ацетофталати (PVAP), ацетосукцинати гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), триметилати ацетилцелюлози, сукцинати гідроксипропілметилцелюлози, ацетосукцинати целюлози, гексагідрофталати ацетилцелюлози, пропіонофталати целюлози, співполімери метилметакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімери метилакрилату, метилметакрилату і метакрилової кислоти, співполімери метилвінілового ефіру і малеїнового ангідриду (наприклад, серії Gantrez™ ES), співполімери етилметакрилату-метилметакрилату-етилакрилу хлортриметиламонію, природні смоли, такі як зеїн, шелак і камедь colophonium, карбоксиметилетилцелюлози, співполімеризовані метакрилова кислота/метилові складні ефіри метакрилової кислоти, такі як, наприклад, речовини, відомі під торговою маркою Eudragit® L12,5, L100 або Eudragit® S12,5, S100, і деякі комерційно доступні ентеросолюбильні дисперсійні системи (наприклад, Eudragit® L30D55, Eudragit® FS30D, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100 (всі від Evonik Industries), Kollicoat® MAE30D і 30DP (від BASF), Estacryl® 30D (від Eastm Chemical), Aquateric® і Aquacoat® CPD30 (від FMC), і будь-які суміші таких речовин.

Шар ентеросолюбильного покриття, необов'язково, може містити фармацевтично прийнятний пластифікатор, такий як, наприклад, цетанол, триацетин, ефір лимонної кислоти, такий як, наприклад, відомі під торговою маркою Citroflex® (Pfizer, New York), ефір фталевої кислоти, дибутилсукцинат або подібні пластифікатори. Кількість пластифікатора звичайно є оптимізованою для кожного полімеру ентеросолюбильного покриття, і використовують кількість в межах близько 1-40 % полімеру ентеросолюбильного покриття. Диспергуючі речовини, такі як тальк, барвники і пігменти, також можуть бути включені в шар ентеросолюбильного покриття. Маса ентеросолюбильного покриття, що наноситься, складає близько 0,5-20 % або близько 2-10 % від маси речовини ядра або речовини ядра з покриттям, яке утворює підшар.

У деяких варіантах втілення винаходу, покриття наносять або безпосередньо на ядра, або на ядра, що мають покриття у вигляді підшару, з використанням прийомів нанесення покриття, таких як, наприклад, використання резервуара або псевдозрідженого шару для нанесення покриття, використання незалежних від рН полімерів, розчинених або диспергованих у воді і/або органічних розчинниках, або використання суспензій полімерів, із забезпеченням модифікованого вивільнення активної речовини.

У деяких варіантах втілення винаходу, ядра містять один або декілька модифікуючих вивільнення полімерів в суміші з омепразолом, з утворенням матриці. У деяких варіантах втілення винаходу, матриця модифікованого вивільнення, крім того, має покриття з рН-залежного полімеру або рН-незалежного полімеру або їх комбінацій.

Один або декілька полімерів, які можна використовувати в забезпечую чому контрольоване вивільнення шарі покриття відповідно до даного винаходу, для модифікованого вивільнення включають гідрофільні, гідрофобні і ліпофільні речовини і їх комбінації. Приклади полімерів включають, без обмеження, прості ефіри целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелоза або HPMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), гідроксіетилцелюлози, етилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідони, включаючи незшиті полівінілпіролідони, карбоксиметилкромалі, поліетиленгліколі, поліоксіетилену, полуксамери (співполімери поліоксіетилену-поліоксипропілену), полівінілові спирти, глюкани (глюкани), карагени,

склероглюкани (склероглюкани), манани, галактоманани, гелани, альгінову кислоту і її похідні (наприклад, альгінат натрію або кальцію, пропіленгліколь альгінат), поліамінокислоти (наприклад, желатин), співполімери метилвінілового ефіру/малеїнового ангідриду, полісахариди (наприклад, карраген, гуарова камедь, ксантанова камедь, трагакант і камедь річкового дерева), альфа-, бета- або гамма-циклодекстрини, похідні декстринів (наприклад, декстрин), фталати гідроксипропілметилцелюлози, ацетофталати целюлози, карбоксиметилетилцелюлози, співполімери метилметакрилату-метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти-етилакрилату, співполімери етилакрилату-метилметакрилату-етилметакрилату триметиламонійхлориду, співполімери метилметакрилату-етилакрилату, співполімери метакрилової кислоти-метилакрилату-метилметакрилату, ацетосукцинати гідроксипропілцелюлози, полівінілацетатфталати, поліметакрилати (наприклад, співполімери ефіру акрилової і метакрилової кислоти, що містять четвертинні амонієві групи), полімери акрилової кислоти (наприклад, карбомери), шелак і його похідні, ацетати целюлози, бутирати целюлози, діацетати целюлози, триацетати целюлози, пропіонати целюлози, ацетобутирати целюлози, інші ацетильовані похідні целюлоза і подібні, включаючи будь-які суміші таких речовин.

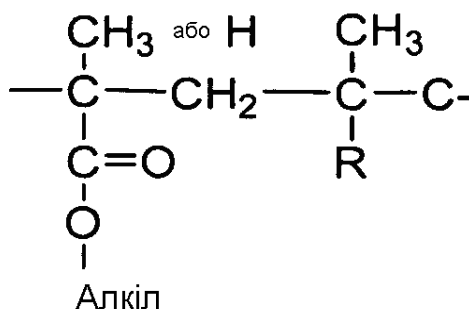
Приклади ліпофільних або гідрофобних речовин, які можна використовувати в даній заявці, включають, без обмеження, віск (наприклад, карнаубський віск, мікрокристалічний віск, бджолиний віск і поліетоксирований бджолиний віск), природні жири (кокосовий горіх, соя і какао), включаючи модифіковані форми, такі як повністю або частково гідровані, гідровану рицинову олію, гідровану рослинну олію, похідні жирних кислот, такі як моно-, бі- і тризаміщені гліцериди, фосфоліпіди, гліцерофосфоліпіди, гліцерилпальмітостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилмоностеарат, діетиленгліколь пальмітостеарат, поліетиленгліколь стеарат, поліетиленгліколь пальмітостеарат, поліоксietiленгліколь пальмітостеарат, гліцерилмонопальмітостеарат, цетилпальмітат, жирні спирти, асоційовані з поліетоксированими жирними спиртами, цетиловий спирт, стеаринову кислоту, насичені або ненасичені жирні кислоти і їх гідровані похідні, лецитин, цефаліни, хітозан і їх похідні, сфинголіпіди, стероли, таких як холестерин і його заміщені похідні, і т. п.

У деяких варіантах втілення винаходу, на тверді мультичастинки наносять регулюючий вивільнення шар гелеутворювального полімерного покриття, де регулюючий вивільнення шар гелеутворювального полімерного покриття являє собою шар, що містить один або декілька типів речовин, таких як поліетиленоксиди (PEO), наприклад, Polyox[®] WSR 303, молекулярна маса: 7000000, Polyox[®] WSR Коагулянт, молекулярна маса: 5000000, Polyox[®] WSR 301, молекулярна маса: 4000000, Polyox[®] WSR N-60K, молекулярна маса: 2000000 і Polyox[®] WSR 205, молекулярна маса: 600000, від компанії-виготовлювача Dow Chemical Co., Ltd., гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), таких як Metlose[®] 90SH10000, Metlose[®] 90SH50000 і Metlose[®] 90SH30000, від компанії-виготовлювача Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., карбоксиметилцелюлози (CMC-Na), таких як Sanlose F-1000MC, гідроксипропілцелюлози (HPC), наприклад, HPC-H, від компанії-виготовлювача Nippon Soda Co., Ltd., гідроксietiлцелюлози (HEC), карбоксивініловий полімер HIVISWAKO 103, 104 і 105 від компанії-виготовлювача Wako Pure Chemical Industries Ltd., карбомери, такі як CARBOPOL[®] 943 від компанії Lubrizol Corporation, хітозан, альгінат натрію, пектин і подібні. Ці речовини можна використовувати окремо або у вигляді будь-якої суміші щонайменше двох таких речовин шляхом змішування у відповідних пропорціях.

У деяких варіантах втілення винаходу, на тверді мультичастинки наносять шар покриття для контролюючого дифузії вивільнення, де шар покриття для контролюючого дифузії вивільнення являє собою шар, що містить один або декілька типів речовин, таких як співполімер етилакрилату-метилметакрилату- триметиламонійметилметакрилат хлориду (Eudragit[®] RS) (аміноалкілметакрилатний співполімер RS) або Eudragit[®] RL (аміноалкілметакрилатний співполімер RL), співполімер метилметакрилату-етилакрилату (Eudragit[®] NE30D), етилцелюлози і подібні. Крім того, ці речовини можна змішувати в бажаному співвідношенні і можна використовувати шляхом змішування з гідрофільними пороутворювальними речовинами, такими як гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), карбоксивінілові полімери, поліетиленгліколи (наприклад, PEG 6000), лактоза, маніт і органічні кислоти.

Eudragit[®] полімери являють собою продукти від компанії Evonik Industries AG, Essen, Germany. Комерційно доступні продукти включають, але не обмежуються цим, EUDRAGIT RL, EUDRAGIT RS, EUDRAGIT RL PO, EUDRAGIT RS PO, EUDRAGIT RD, EUDRAGIT L, EUDRAGIT S, EUDRAGIT L 100-5, EUDRAGIT NE 30D і EUDRAGIT E 100.

Полімери, комерційно доступні як EUDRAGIT[™], містять спільну повторювану ланку:



де R являє собою COOH для продуктів EUDRAGIT L, R являє собою COOCH₂N(CH₃)₂ для продуктів EUDRAGIT E, R являє собою COOCH₃ для продуктів EUDRAGIT NE 30 D, і R являє собою COOCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃Cl⁻ для продуктів EUDRAGIT E і для продуктів EUDRAGIT RS.

5 Алкільні групи варіюються в різних продуктах і містять 1-4 атомів вуглецю.

The United States Pharmacopoeia and National Formulary описує "співполімер метакрилової кислоти" як повністю полімеризований співполімер метакрилової кислоти і складного ефіру акрилової або метакрилової кислоти. У цій монографії визначені три типи співполімерів, а саме тип А, тип В і тип С. Вони відрізняються за вмістом в них метакрилової кислоти і по в'язкості розчину. Тип С може містити відповідні поверхнево-активні речовини. Полімери, тип А (наприклад, EUDRAGIT L) і тип В (наприклад, EUDRAGIT S), можуть бути вказані як "амоніометакрилатні співполімери", що складаються з повністю полімеризованих співполімерів складних ефірів акрилової і метакрилової кислоти з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп.

15 Подібні полімери доступні з інших джерел. Деякі з продуктів мають декілька застосувань, наприклад, для ентросолюбільних покриттів і/або проміжних покриттів, для цілей даної заявки.

У деяких варіантах втілення, дана заявка включає фармацевтичні композиції модифікованого вивільнення, що включають омепразол, необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами, де вказані композиції знаходяться в формі твердих мультичастинок.

20 У деяких варіантах втілення, дана заявка включає фармацевтичні композиції модифікованого вивільнення, що включають ядра, які включають омепразол, необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами, і що мають покриття, яке включає один або декілька полімерів, при цьому композиції знаходяться в формі твердих мультичастинок.

25 У деяких варіантах втілення винаходу, тверді мультичастинки з модифікованим вивільненням омепразолу включають ядра непарель, такі як цукор або подібні речовини, на які наносять омепразол, необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами, з використанням будь-яких технічних прийомів, таких як нашарування порошку, розбризкування розчину, розбризкування суспензії і будь-які інші технічні прийоми, відоме фахівцям в даній галузі.

У деяких варіантах втілення винаходу, композиції модифікованого вивільнення даної заявки включають навантажені омепразолом ядра непарель, які мають покриття, що включає один або декілька рН-незалежних полімерів, рН-залежних полімерів або їх комбінації.

35 У деяких варіантах втілення даний винахід включає фармацевтичні композиції, які включають тверді мультичастинки модифікованого вивільнення, що включають омепразолвмісні ядра і покриття, що включає один або декілька полімерів, і які необов'язково мають одне або декілька додаткових покриттів.

40 У деяких варіантах втілення винаходу, тверді мультичастинки, що включають омепразол, додатково містять одне або декілька нефункціональних або функціональних покриттів для забезпечення модифікованого вивільнення активної речовини.

Композиції в формі твердих мультичастинок відповідно до даної заявки можна отримати з використанням технічних прийомів, описаних в даній заявці, а також інших способів, відомих фахівцям в даній галузі.

45 У деяких варіантах втілення винаходу, фракції твердих мультичастинок, що включають омепразол, покривають різними концентраціями полімерів, з отриманням частин, що мають різні профілі вивільнення, і їх можна об'єднати з утворенням фармацевтичної композиції або лікарської форми для досягнення бажаних профілів модифікованого вивільнення.

50 У деяких варіантах втілення винаходу, фракції твердих мультичастинок, що включають омепразол, покривають різними типами полімерів, або ентросолюбільних полімерів (рН-залежні полімери), або полімерів для модифікованого вивільнення (рН-незалежні полімери), з

отриманням різних профілів вивільнення, і їх можна об'єднати з утворенням фармацевтичної композиції або лікарської форми для досягнення бажаних профілів модифікованого вивільнення.

У деяких варіантах втілення винаходу, тверді мультичастинки, що включають омепразол, можна об'єднати з фармацевтично прийнятними ексципієнтами і компаундувати з отриманням фармацевтичної композиції, яку можна пресувати в таблетки або вміщувати у відповідні оболонки у вигляді капсул, з використанням технічних прийомів, відомих фахівцям в даній галузі. У деяких варіантах втілення винаходу, композиціями, розкритими в даній заявці, заповнюють тверді желатинові капсули, де оболонки пустих твердих желатинових капсул включають одну або декілька речовин, таких як гідроксиметилцелюлози, караген, хлорид калію, вінілові полімери, такі як полівінілацетат і полівініловий спирт, і подібні.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти відповідно до даної заявки включають, наприклад, будь-який один або декілька розріджувачів, зв'язуючих, стабілізаторів, мастильних речовин, агентів ковзання, розпушувачів, антиоксидантів, поверхнево-активних речовин і інших добавок, які звичайно використовують для отримання твердих фармацевтичних лікарських форм.

Різні корисні наповнювачі або розріджувачі відповідно до даної заявки включають, але не обмежуються цим, крохмаль, лактозу, маніт (наприклад, Pearlitol™ SD200), похідні целюлози, кондитерський цукор і подібні речовини. Різні типи лактози включають, але не обмежуються цим, моногідрат лактози, лактозу DT (для прямого таблетування), безводну лактозу, Flowlac™ (доступну від Meggle Products), Pharmatose™ (доступну від DMV) і т. п. Різні крохмалі включають, але не обмежуються цим, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль, прежелатинізований крохмаль (наприклад, PCS PC10 від компанії Signet Chemical Corporation), крохмаль 1500, крохмаль 1500 LM сорту (сорт з низьким вмістом води) від компанії Colorcon, повністю прежелатинізований крохмаль (наприклад, National 78-1551 від компанії Essex Grain Products) і т. п. Різні сполуки целюлози, які можна використовувати, включають кристалічну целюлозу і порошкоподібну целюлозу. Приклади продуктів кристалічної целюлози включають, але не обмежуються цим, Ceolus™ KF801, Avicel™ PH101, PH102, PH301, PH302 і PH-F20, PH-112 мікрокристалічну целюлозу 114 і мікрокристалічну целюлозу 112. Інші корисні розріджувачі включають, але не обмежуються цим, кармелозу, цукрові спирти, такі як маніт (наприклад, Pearlitol™ SD200), сорбіт і ксиліт, карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроортофосфат кальцію і трикальційфосфат.

Різні корисні зв'язуючі для використання в даній заявці включають, але не обмежуються цим, гідроксипропілцелюлози, які також називаються як HPC (наприклад, Klucel™ LF, Klucel™ EXF) і корисні у вигляді різних сортів, гідроксипропілметилцелюлози, які також називаються як гіпромелоза або HPMC (наприклад, Methocel™ продукти) і корисні у вигляді різних сортів, полівінілпіролідони (PVP або повідон, такі як сорти K25, K29, K30 і K90), коповідони (наприклад, Plasdone™ S 630), порошкоподібну аравійську камедь, желатин, гуарову камедь, карбомери (наприклад, CARBOPOL® продукти), метилцелюлози, поліметакрилати і крохмаль.

Різні корисні розпушувачі включають, але не обмежуються цим, кальцій кармелозу (Gotoku Yakuhin Co., Ltd.), натрій карбоксиметилкрохмаль (Matsutani Kagaku Co., Ltd., Kimura Sangyo Co., Ltd. і т. п.), натрій кроскармеллозу (Ac-di-sol™ від компанії FMC-Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), кросповідони, приклади комерційно доступних продуктів кросповідонів включають, але не обмежуються цим, поперечно зшитий повідон, Kollidon™ CL (BASF, Germany), Polyplasdone™ XL, XI-10 і INF-10 (ISP Inc., USA) і низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу. Приклади низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози включають, але не обмежуються цим, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу LH11, LH21, LH31, LH22, LH32, LH20, LH30, LH32 і LH33 (всі від компанії Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Інші корисні розпушувачі включають натрій крахмалгліколят, колоїдний діоксид кремнію і крохмаль.

Корисні поверхнево-активні речовини відповідно до даної заявки включають неіонні, катіонні, аніонні і цвітер-іонні поверхнево-активні речовини. Корисні неіонні поверхнево-активні речовини включають етиленглікольстеарати, пропіленглікольстеарати, діетиленглікольстеарати, гліцеринстеарати, складні ефіри сорбіту (наприклад, Span™ продукти) і полігідроксietiлен-оброблений складні ефіри сорбіту (наприклад, Tween™ продукти), прості ефіри аліфатичних спиртів і полі(етиленгліколю), і прості ефіри фенолу і PEG. Корисні катіонні поверхнево-активні речовини включають четвертинні амонієві солі (наприклад, цетилтриметиламонійбромід) і солі амінів (наприклад, гідрохлорид октадециламіну). Корисні аніонні поверхнево-активні речовини включають стеарат натрію, стеарат калію, стеарат амонію і стеарат кальцію, стеарат триетаноламіну, лаурилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію і додецилбензолсульфонат натрію. Також можна використовувати природні поверхнево-активні речовини, такі як, наприклад, фосфоліпіди, наприклад, діацилфосфатидилгліцерини,

діацетилфосфатидилхоліні і діацетилфосфатидинові кислоти, попередники і їх похідні, такі як, наприклад, соєвий лецитин і яєчний жовток.

У деяких варіантах втілення винаходу, стабілізовані композиції, розкриті в даній заявці, містять щонайменше один антиоксидант. Антиоксидант може бути присутнім або як частина композиції, або як компонент упаковки. Таким чином, в одному конкретному варіанті втілення способу відповідно до даної заявки, антиоксидант вводять в композицію на стадії навантаження лікарського засобу на інертні ядра. Антиоксиданти присутні в кількості, ефективній для затримки розкладання омепразолу, оскільки він схильний до окислення.

У деяких варіантах втілення винаходу, вміст антиоксиданту в композиції знаходиться в межах від близько 0,001 до 10 процентів від кількості активної речовини.

З антиоксидантів, необмежувальні приклади, які можна використовувати, включають аскорбінову кислоту і її солі, токоферолі, сульфідні солі, такі як метабісульфіт натрію або сульфід натрію, сульфід натрію, dl-альфа-токоферол, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, аскорбілпальмітат і пропілгалат. Інші прийнятні антиоксиданти можуть легко визначити фахівці в даній галузі.

Корисні мастильні речовини включають стеарат магнію, гліцерилмоностеарати, пальмітинову кислоту, тальк, карнаубський віск, стеарат кальцію натрію, лаурилсульфат натрію або магнію, кальцієві мила, стеарат цинк, поліоксіетилен моностеарати, силікат кальцію, діоксид кремнію, гідровані рослинні олії і жири, стеаринову кислоту і будь-які комбінації таких речовин.

Можна використовувати один або декілька агентів ковзання, які поліпшують текучість порошкоподібних сумішей, пелет, міні-таблеток і т. п. і мінімізують варіювання маси лікарських форм. Корисні агенти ковзання включають, але не обмежуються цим, діоксид кремнію, тальк і комбінації таких речовин.

Барвники можна використовувати для кольорового маркування композицій, наприклад, для вказівки типу і дози терапевтичного засобу в композиціях. Барвники також можна використовувати для диференціювання різних фракцій твердих мультичастинок, що включають стандартну лікарську форму, таку як капсула. Прийнятні барвники включають, без обмеження, природні і/або штучні сполуки, такі як FD&C барвники, концентрати натурального соку, пігменти, такі як оксид титану, діоксид кремнію, оксиди заліза і оксид цинку, комбінації таких речовин і т. п.

У способах отримання фармацевтичних композицій відповідно до даної заявки можна використовувати різні розчинники, включаючи, але не обмежуючись цим, воду, метанол, етанол, підкислений етанол, ацетон, діацетон, поліоли, поліпрости ефіри, масла, складні ефіри, алкілкетони, метиленхлорид, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт, метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, рицинова олія, монетиловий ефір етиленгліколю, монобутиловий ефір діетиленгліколю, монетиловий ефір діетиленгліколю, диметилсульфоксид, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран і будь-які суміші таких речовин. Як правило, рідини, які використовують як розчинники і носії для різних технологічних операцій, не присутні в готовій композиції, оскільки їх випарюють, коли в них більше немає необхідності. Наприклад, рідку фазу рідкої композиції покриття потрібно випарювати в процесі сушіння, коли покриття вже нанесене.

Корисні рН-незалежні полімери відповідно до даної заявки включають, але не обмежуються цим, карбомери, поліаміди, полікарбонати, поліалкілени, поліалкіленгліколи, поліалкіленокси, поліалкілентерефталати, полівінілові спирти, прості полівінілові ефіри, складні полівінілові ефіри, полівінілгалогеніди, полівінілпіролідони, полівінілацетати, полівінілові спирти, полігліколіди, полісилоксани, поліуретани і їх співполімери, алкілцелюлози, гідроксіалкілцелюлози, прості ефіри целюлози, складні ефіри целюлози, нітроцелюлози, метилцелюлози, етилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксибутилметилцелюлози, природні полімери, такі як альгірати і інші полісахариди, які включають, але не обмежуються цим, арабірани, фруктани, фукани, галактани, галактуронани, глюкани, манани, ксилани (такі як, наприклад, інулін), леван, фукоідан, караген, галактокаролозу, пектинову кислоту, пектин, амілозу, пулулан, глікоген, амілопектин, декстран, пстулан, хітин, агарозу, кератан, хондроїтан, дерматан, гіалуринову кислоту, альгінову кислоту, ксантанову камедь, крохмаль і різні інші природні гомополімери або гетерополімери, такі як такі, що містять одну або декілька таких речовин, як альдози, кетози, кислоти або аміни, еритрозу, треозу, рибозу, арабінозу, ксилозу, ліксозу, алозу, алтрозу, глюкозу, манозу, гулозу, ідозу, галактозу, талозу, еритрулозу, рибулозу, ксилулозу, пасикозу, фруктозу, сорбозу, тагатозу, маніт, сорбіт, лактозу, сахарозу, трегалозу, мальтозу, целобіозу, гліцин, серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глутамін, аспарагінову кислоту, глутамінову кислоту, лізин, аргінін, гістидин, глюкуронову кислоту, глюконову кислоту, глюкарову кислоту, галактуронову кислоту, мануринову кислоту, глюкозамін, галактозамін і нейрамінову кислоту, і їх природні похідні, і включаючи декстран і целюлозу, колаген, їх хімічні похідні (наприклад, внаслідок заміщень і

приєднань хімічних груп, наприклад, алкільних, алкіленових, гідроксилювань, окислень і інших модифікацій, рутинно здійснюваних фахівцями в даній галузі), альбумін і інші гідрофільні білки, зеїн і інші проламіни і гідрофобні білки, синтетичні полімери, такі як полімери молочної кислоти і гліколевої кислоти, поліангідриди, полі(ортоєфіри), поліуретани, полі(масляна кислота), полі(валеріанова кислота), полі(капролактон), полі(гідроксибутират), співполімери полі(лактид-ко-гліколід), полі(лактид-ко-капролактон) і будь-які суміші таких речовин.

Різні pH-залежні полімери для використання в даній заявці включають, але не обмежуються цим, Eudragit® 100 і Eudragit® ND 40, полімери і співполімери акрилової і метакрилової кислот, ацетобутирати целюлози, ацетофталати целюлози, фталати гідроксипропілметилцелюлози, полі(метилметакрилат)ні полімери, полі(етилметакрилат)ні полімери, полі(бутилметакрилат)ні полімери, полі(ізобутилметакрилат)ні полімери, полі(гексилметакрилат)ні полімери, полі(ізодецилметакрилат)ні полімери, полі(лаурилметакрилат)ні полімери, полі(фенілметакрилат)ні полімери, полі(метилакрилат)ні полімери, полі(ізопропілакрилат)ні полімери, полі(ізобутилакрилат)ні полімери, полі(октадецилакрилат)ні полімери і будь-які суміші таких речовин.

У деяких варіантах втілення винаходу, для покриття композицій відповідно до даної заявки використовують один або декілька pH-незалежних або pH-залежних полімерів, включаючи, але не обмежуючись цим, Eudragit® RS PO і RL PO.

Корисні добавки для покриття включають, але не обмежуються цим, пластифікатори, агенти, перешкоджаючі прилипанню, речовини, що роблять композицію непрозорою, розчинники і, необов'язково, барвники, мастильні речовини, пігменти, антиспінювачі і поліруючі речовини.

Різні корисні пластифікатори включають, але не обмежуються цим, речовини, такі як рицинову олію, диацетиловані моногліцериди, дибутилсебаціат, діетилфталат, гліцерин, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, триацетин і триетилцитрат. Також можна використовувати суміші пластифікаторів. Тип пластифікатора залежить від типу речовини покриття. Речовина, що робить композицію непрозорою, така як діоксид титану, також може бути присутньою в кількостях, що знаходяться в межах від близько 0,5 % до близько 20 %, з розрахунку на загальну масу покриття.

Анти-адгезиви часто використовують в способах нанесення плівкового покриття, щоб уникнути ефектів прилипання в процесі плівкоутворення і сушіння. Прикладом корисного анти-адгезиву для цих цілей є тальк. Анти-адгезив часто присутній в плівковому покритті в кількості від близько 0,5 % (мас/мас) до 15 % (мас/мас) з розрахунку на загальну масу покриття.

Представлені вище описи ексципієнтів не треба розглядати як вичерпні. Фахівцям в даній галузі повинні бути відомі інші речовини, які є корисними для практичного здійснення даного винаходу, і використання таких речовин спеціально включене в дану заявку.

У одному аспекті, дане розкриття включає способи отримання фармацевтичних композицій відповідно до даної заявки.

У деяких варіантах втілення даний винахід включає фармацевтичні композиції омепразолу, які можна отримати шляхом розпилювального сушіння суспензії або розчину, які включають омепразол і водорозчинне похідне цукру, з або без органічної основи, і необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Альтернативно, композиції омепразолу можна отримати з використанням методів гранулювання в псевдозрідженому шарі, де розчин або суспензію омепразолу, з або без стабілізатора і необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами, розбризкують на фармакологічно інертні тверді частинки або нашаровують на інертні тверді частинки.

У окремих варіантах втілення, композиції відповідно до даного винаходу можна отримати способами, що включають: (a) розчинення омепразолу або його фармацевтично прийнятної солі в органічному розчиннику; (b) додавання водорозчинного ексципієнта, який діє як стабілізатор; (c) необов'язково, додавання одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, таких як лужна сполука, зв'язуюче, полімер і/або розпушувач, до розчину; (d) розбризкування розчину на субстрат, що включає щонайменше один розріджувач, необов'язково разом з розпушувачем, з отриманням гранульованої маси; (e) сушіння маси; (f) необов'язково, подрібнення маси; (g) змішування одного або декількох ексципієнтів, таких як розріджувач, розпушувач, мастильна речовина і/або агент ковзання, з висушеною масою (e) або подрібненою масою (f); (h) пресування речовини (g) з отриманням міні-таблеток; (i) необов'язково нанесення на міні-таблетки покриття у вигляді підшару; (j) покриття міні-таблеток (h) або (i) pH-залежним полімером або pH-незалежним полімером; і (k) поміщення міні-таблеток, які мають покриття, в капсулу. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві фракції міні-таблеток, які мають покриття, де одна фракція покрита одним або декількома pH-незалежними полімерами, а інша фракція покрита одним або декількома pH-залежними

полімерами. У інших варіантах, капсула включає щонайменше дві різні фракції міні-таблеток, які мають покриття, де фракції незалежно покриті одним або декількома рН-незалежними полімерами або одним або декількома рН-залежними полімерами.

У варіантах втілення композиції відповідно до даного винаходу можна отримати способами, що включають: (а) розчинення омепразолу або його фармацевтично прийнятної солі в органічному розчиннику; (b) додавання водорозчинного ексципієнта, який діє як стабілізатор; (c) додавання агента, що підвищує розчинення; (d) необов'язково, додавання одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, таких як лужна сполука, зв'язуюче, полімер і/або розпушувач, до розчину; (e) розбризкування розчину на субстрат, що включає щонайменше один розріджувач, необов'язково разом з розпушувачем, з отриманням гранульованої маси; (f) сушіння маси; (g) необов'язково, подрібнення маси; (h) змішування одного або декількох ексципієнтів, таких як розріджувач, розпушувач, мастильна речовина і/або агент ковзання, з висушеною масою (f) або подрібненою масою (g); (i) пресування речовини (h) з отриманням міні-таблеток; (j) необов'язково нанесення на міні-таблетки покриття у вигляді підшару; (k) покриття міні-таблеток (i) або (j) рН-залежним полімером або рН-незалежним полімером; і (l) поміщення міні-таблеток, які мають покриття, в капсулу. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві фракції міні-таблеток, які мають покриття, де одна фракція покрита одним або декількома рН-незалежними полімерами, а інша фракція покрита одним або декількома рН-залежними полімерами. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві різні фракції міні-таблеток, які мають покриття, при цьому фракції незалежно покриті одним або декількома рН-незалежними полімерами або одним або декількома рН-залежними полімерами.

У варіантах втілення композиції відповідно до даного винаходу можна отримати способами, що включають: (а) розчинення омепразолу або його фармацевтично прийнятної солі в органічному розчиннику; (b) додавання водорозчинного ексципієнта, який діє як стабілізатор; (c) додавання агента, що підвищує розчинення; (d) необов'язково, додавання одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, таких як лужна сполука, зв'язуюче, полімер і/або розпушувач, до розчину; (e) покриття цукрових сферичних частинок розчином лікарського засобу; (f) сушіння частинок; (g) необов'язково нанесення на покриті шаром лікарського засобу частинки покриття у вигляді підшару; (f) покриття частинок (f) або (g) рН-залежним полімером або рН-незалежним полімером; і (h) поміщення частинок, які мають покриття, в капсули. У деяких варіантах, капсула містить щонайменше дві фракції частинок, які мають покриття, де одна фракція покрита одним або декількома рН-незалежними полімерами, а інша фракція покрита одним або декількома рН-залежними полімерами. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві різні фракції частинок, які мають покриття, де фракції незалежно покриті одним або декількома рН-незалежними полімерами або одним або декількома рН-залежними полімерами.

У варіантах втілення винаходу композиції омепразолу можна отримати з використанням техніки нашарування порошку, де порошок, що включає омепразол, стабілізатор і агент, що підвищує розчинення, необов'язково разом з одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами, нашаровують на фармакологічно інертні частинки, з розбризкуванням при цьому на них розчину зв'язуючого. У окремих варіантах втілення, композиції, розкриті в даній заявці, можна отримати способами, що включають: (а) отримання порошку для нашарування лікарського засобу шляхом змішування лікарського засобу з водорозчинним ексципієнтом, агентом, що підвищує розчинення, і розріджувачем, необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як лужна сполука і/або розпушувач; (b) отримання розчину зв'язуючого; (c) покриття цукрових сферичних частинок порошком, що нашаровує лікарський засіб, з розбризкуванням при цьому розчину зв'язуючого з отриманням пелет з нашаруванням лікарського засобу; (d) сушіння пелет; (e) необов'язково, нанесення на пелети покриття у вигляді підшару; (f) покриття пелет (d) або (e) рН-залежним полімером або рН-незалежним полімером; і (g) поміщення пелет, які мають покриття, в капсули. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві фракції пелет, що мають покриття, де одна фракція покрита одним або декількома рН-незалежними полімерами, а інша фракція покрита одним або декількома рН-залежними полімерами. У деяких варіантах, капсула включає щонайменше дві різні фракції пелет, що мають покриття, де фракції незалежно покриті одним або декількома рН-незалежними полімерами або одним або декількома рН-залежними полімерами.

Обладнання, прийнятне для обробки фармацевтичних композицій відповідно до даної заявки, включає будь-який один або декілька пристроїв, таких як швидкісні змішувальні гранулятори, планетарні змішувачі, змішувачі для густої маси, стрічково-гвинтові мішалки, процесори з псевдозрідженням шаром, механічні просіювачі, блендери, роликові ущільнювачі,

екструзійно-сферонізуючі пристрої, пресувальні машини, машини для заповнення капсул, чаші центрифуги або резервуари для нанесення покриття, сушильні лотки, сушарки з псевдозрідженим шаром, ротаційні конічні вакуумні сушарки, мультиподрібнювачі, гідрозмішувачі, кульові млини, колоїдні млини, вальцьові млини, молоткові млини і подібні.

У варіантах втілення дане розкриття включає форми упаковки для композицій омепразолу для забезпечення стабільності в процесі зберігання і транспортування. Стабілізацію композицій омепразолу за даним винаходом можна поліпшити шляхом використання форм упаковки, таких як упаковки, переважні проникнення кисню і вологи, упаковки з атмосферою інертного газу (де повітря замінене газами, що не включають кисень), вакуумні упаковки і упаковки, що містять поміщений в них деоксидант. Стабілізацію поліпшують шляхом зменшення кількостей кисню, з яким тверді препарати безпосередньо контактують, з використанням цих форм упаковки. Коли деоксидант присутній в упаковці, фармацевтичний твердий препарат упаковують з киснепроникною речовиною, і він може міститися в іншій упаковці. Вбирачі кисню, такі як Stabilox® продукти, є корисними для зведення до мінімуму розкладання активної речовини в результаті окислення.

У варіантах втілення композиції відповідно до даного винаходу включають вологопоглинач і/або абсорбент кисню як компонент упаковки. Вологопоглинач являє собою гігроскопічну речовину, яка індукє або підтримує стан сухості (зневоднення) в близькій до нього області в герметично закритому контейнері. Звичайні вологопоглиначі, які попередньо упаковуються, являють собою тверді речовини в невеликих мішечках, і вони діють через абсорбцію або адсорбцію води або поєднання того і іншого. Вологопоглиначі для спеціальних цілей можуть бути в інших формах, відмінних від твердої форми, і можуть діяти за іншими принципами, такими як хімічне зв'язування молекул води. Вологопоглиначі, які попередньо упаковуються, найчастіше використовують для видалення надмірної вологи, яка звичайно розкладає або навіть руйнує продукти, чутливі до вологи. Необмежувальні приклади різних вологопоглиначів включають безводний сульфат кальцію (наприклад, Drierite®), силікагелі, хлорид кальцію, монтморилонітні глини і молекулярні сита.

У одному аспекті, дана заявка забезпечує способи лікування шлунково-кишкових запальних захворювань і захворювань, пов'язаних з шлунковою кислотою, у ссавців і людини, включаючи езофагеальний рефлюкс, гастрит, дуоденіт, виразку шлунка і виразку дванадцятипалої кишки, шляхом введення препаратів і фармацевтичних композицій, розкритих в даній заявці. Сполуки і композиції відповідно до даної заявки можна вводити суб'єкту в терапевтично ефективній кількості.

Фармацевтичні лікарські форми відповідно до даної заявки призначені для перорального, букального або сублінгвального введення пацієнту, потребуючому цього.

Визначення

Наступні визначення використовують в зв'язку з даною заявкою, якщо з контексту не виходить інше. Як використовується в даній заявці, термін "омепразол" включає сполуки омепразолу, його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, проліки, активні метаболіти омепразолу і їх проліки і їх поліморфи, сольвати і гідрати.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як він використовується в даній заявці, стосується солей, які відомі як нетоксичні і звичайно використовуються в фармацевтичній практиці. Такі фармацевтично прийнятні солі включають солі металів, солі з органічними основами, солі з основними амінокислотами і т. п. Солі металів включають, наприклад, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, і солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію, магнію і барію. Солі з органічними основами включають, наприклад, солі з триметиламіном, триетиламіном, піридин, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N, N-дибензилетилендіаміном і т. п. Солі з основними амінокислотами включають, наприклад, солі з аргініном, лізином і т. п. Включені також кислотні-адитивні солі, такі як гідрохлоридні солі і подібні.

У даній заявці, омепразол і його солі можна використовувати в будь-якій кристалічній формі, аморфній формі або в комбінації таких форм.

Термін "модифіковане вивільнення" (MR) відповідно до даного винаходу означає, що вивільнення лікарського засобу може являти собою вивільнення із затримкою у часі (DR), тривале вивільнення (ER), постійне вивільнення протягом тривалого періоду часу (SR), імпульсне вивільнення (PSR) або пролонговане вивільнення (PR), або комбінацію негайного вивільнення і одного або декількох з вивільнення із затримкою у часі, тривалого вивільнення, постійного вивільнення протягом тривалого періоду часу, імпульсного вивільнення і пролонгованого вивільнення.

Термін "вивільнення із затримкою у часі" відповідно до даного винаходу означає, що лікарський засіб по суті не вивільняється в області шлунка шлунково-кишкового тракту (GIT); замість цього, вивільнення лікарського засобу відбувається по суті у верхній частині кишечника або далі в кишковому тракті.

5 Термін "постійне вивільнення протягом тривалого періоду часу" відповідно до даного винаходу означає, що лікарський засіб вивільняється в різних кількостях по суті по всьому шлунково-кишковому тракту (GIT) контрольованим чином.

Термін "імпульсне вивільнення" відповідно до даного винаходу означає, що лікарський засіб вивільняється у вигляді одного або декількох імпульсів в будь-якій частині GIT, безпосередньо відразу або уповільненим чином.

10 Термін "тривале вивільнення" відповідно до даного винаходу означає, що лікарський засіб по суті не вивільняється в шлунковій області GIT; замість цього, вивільнення лікарського засобу відбувається по суті у верхній частині кишечника протягом тривалого періоду часу.

15 Термін "продовжане вивільнення" відповідно до даного винаходу означає, що невелика частина лікарського засобу вивільняється безпосередньо відразу, тобто початкове вивільнення лікарського засобу починається після певної витримки у часі, з подальшим негайним вивільненням лікарського засобу або в певній частині GIT, або різні кількості лікарського засобу вивільняються в GIT пізніше.

20 Термін "контролюючий вивільнення шар покриття" відповідно до даного винаходу означає шар покриття, що має функцію затримки або продовження вивільнення активного інгредієнта, такий як "рН-залежний розчинний шар" або "контролюючий дифузію шар", або діючий за допомогою механізму ерозії або розкладання.

25 Термін "рН-залежний розчинний контролюючий вивільнення шар покриття" відповідно до даного винаходу означає шар покриття, який не розчиняється і не розкладається в кислотних умовах рН шлунка, а розчиняється або розкладається в кишечнику.

Термін "контролюючий дифузію шар покриття" відповідно до даного винаходу означає шар покриття, який сам не розчиняється, і який вивільняє активний інгредієнт через пори, які утворюються в шарі.

30 Термін "гелеутворювальний полімерний шар покриття" відповідно до даного винаходу означає шар покриття, який швидко утворює високов'язкі гелі при контакті з водою і продовжує час втримування в травному тракті.

35 Термін "ексципієнт" або "фармацевтично прийнятний ексципієнт" означає компонент фармацевтичного продукту, який не є активним інгредієнтом, такий як наповнювач, розріджувач, носій і т. п. Ексципієнти, які є корисними для отримання фармацевтичної композиції, як правило, є безпечними, нетоксичними і не є небажаними з біологічної або якої-небудь іншої точки зору, і є прийнятними для використання у ветеринарії, а також для фармацевтичного використання для людини. "Ексципієнт" або "фармацевтично прийнятний ексципієнт", як це використовується в даному описі, включає як один, так і більше одного такого ексципієнтів.

40 Термін "кислотно-лабільна сполука" означає будь-яку сполуку, яка не є стабільною в кислотних умовах, або яка піддається розкладанню або гідролізу через дію кислоти або протонкаталізованих реакцій.

45 Полімерна речовина, яка "розчиняється" або є "розчинною" в певних водних умовах, сприяючи вивільненню лікарського засобу з композиції, або в певних умовах рН, або незалежно від рН, фактично може не утворювати розчин. Вважається, що вона розчиняється або є розчинною, якщо вона достатньо набухає, щоб мати характеристики розчиненої речовини, розкладається або утворює розчин.

Деякі конкретні аспекти і варіанти втілення більш детально описані в наступних прикладах, при цьому вони представлені виключно в ілюстративних цілях, і об'єм даного винаходу не обмежується ними.

50 Приклад 1: Пелети, які містять омепразол.

Інгредієнт	Грами
А. Захисне покриття	
Цукрові сферичні частинки (25-30 меш)	35
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	1,75
Вода*	Скільки буде необхідним
В. Покриття, що містить лікарський засіб	
Омепразол	20
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	5
Меглумін	2,5

Полоксамер 407 (Pluronic F127)	2,5
Вода*	Скільки буде необхідним
С. Покриття, яке утворює підшар	
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	8,6
Тальк	1,3
Діоксид титану	1,3
Вода*	Скільки буде необхідним
D. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	30
Триетилцитрат	3
Тальк	3
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
E. Мастило	
Тальк	0,05

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

A. Захисне покриття

- 5 1. Гіпромелозу розчиняють у воді і розбризкують на цукрові сферичні частинки з використанням пристрою з псевдозрідженим шаром (FBP), отримуючи при цьому збільшення маси на 5 % після сушіння, і сферичні частинки з нанесеним покриттям сушать.

B. Навантаження лікарського засобу

1. Гіпромелозу, полоксамер 407 і меглумін змішують з водою.
 10 2. Омепразол додають до речовини, отриманої на стадії 1, при перемішуванні протягом щонайменше 15 хвилин.

3. Пелети із захисним покриттям зі стадії A1 покривають речовиною, отриманою на стадії 2, з використанням FBP.

C. Покриття, яке утворює підшар

1. Гідроксипропілметилцелюлозу розчиняють у воді.
 15 2. Тальк і діоксид титану гомогенізують у воді.
 3. Дисперсію, отриману на стадії 2, змішують з розчином полімеру зі стадії 1 і перемішують.
 4. Дисперсію розбризкують на пелети з навантаженням на них лікарським засобом зі стадії B3 з використанням FBP, отримуючи при цьому збільшення маси на 16 % після сушіння.

D. Ентеросолюбильне покриття

- 20 1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.
 2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.
 3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети зі стадії C4, що мають покриття у вигляді підшару, отримуючи при цьому збільшення маси на 45±5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °C.

- 25 6. Отверджені пелети просівають через сито 16 меш і потім через сито 24 меш і частинки, які утримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

E. Мастило

- 30 1. Пелети, отримані на стадії D6, змішують з тальком.

Приклад 2: Пелети, які містять омепразол.

Інгредієнт	Грами
A. Захисне покриття	
Цукрові сферичні частинки (25-30 меш)	130
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	6,5
Вода*	Скільки буде необхідним
B. Покриття, що містить лікарський засіб	
Омепразол	20
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	5
Меглумін	2,5
Полоксамер 407 (Pluronic F127)	2,5

Вода*	Скільки буде необхідним
С. Покриття, яке утворює підшар	
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	20,2
Тальк	2,9
Діоксид титану	2,9
Вода*	Скільки буде необхідним
D. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	30
Триетилцитрат	6
Тальк	3
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
E. Мастило	
Тальк	0,5

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

A. Захисне покриття

- 5 1. Гіпромелозу розчиняють у воді і розбризкують на цукрові сферичні частинки з використанням пристрою з псевдозрідженим шаром (FBP), отримуючи при цьому збільшення маси на 5 % після сушіння.

B. Навантаження лікарського засобу

1. Гіпромелозу, полоксамер 407 і меглумін розчиняють у воді.
2. Омепразол додають до дисперсії, отриманої на стадії 1, при перемішуванні протягом
10 щонайменше 15 хвилин.

3. Пелети із захисним покриттям зі стадії A1 покривають дисперсією зі стадії 2 з використанням FBP.

C. Покриття, яке утворює підшар

1. Гідроксипропілметилцелюлозу розчиняють у воді.
2. Тальк і діоксид титану гомогенізують у воді.
3. Дисперсію, отриману на стадії 2, змішують з розчином полімеру, отриманим на стадії 1, і перемішують.
4. Дисперсію розбризкують на пелети з навантаженням на них лікарським засобом зі стадії B3 з використанням FBP, отримуючи при цьому збільшення маси на 16 % після сушіння.

D. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.
2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.
3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом
всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію зі стадії 3 розбризкують на пелети зі стадії C4, що мають покриття у вигляді підшару, отримуючи при цьому збільшення маси на 20±5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкуванням знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °C.

6. Отверджені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш і частинки, що
30 втримується на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

E. Мастило

1. Пелети, отримані на стадії D6, змішують з тальком.

Приклад 3: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети, що мають покриття, яке утворює підшар з прикладу 1	77,95
A. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	40
Триетилцитрат	4
Тальк	4
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
B. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	12,15

Eudragit L 100 55	3,03
Тальк	2,28
Триетилцитрат	1,52
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Мастило	
Тальк	0,07

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

5 2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, що мають покриття, яке утворює підшар, з досягненням цільового збільшення маси на 60 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

10 5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

15 1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

20 4. Дисперсію зі стадії 3 розбризкують на пелети з ентеросолюбильним покриттям з досягненням цільового збільшення маси на 15 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

25 6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії В6 змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 145 мг пелет зі стадії 1.

30 Капсули випробовують на характеристики розчинення з використанням методу USP шляхом занурення капсул в рН 6,5 буферне середовище, і періодично аналізуючи на вміст лікарського засобу в середовищі. Фіг. 3 представляє результати, де вісь у представляє кумулятивний процент наявного лікарського засобу, який розчиняється, і вісь х представляє хвилини.

Приклад 4: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	40
Триетилцитрат	4
Тальк	4
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	7,59
Eudragit L 100 55	7,59
Тальк	2,28
Триетилцитрат	1,52
Метанол*	Скільки буде необхідним
Мастило	
Тальк	0,07

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

5 2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 60±5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш і потім через сито 24 меш і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентеросолюбильним покриттям зі стадії А6, отримуючи при цьому збільшення маси на 15±3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°С.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії В6 змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з прикладу 1 і 145 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 5: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L100-55	40
Триетилцитрат	4
Тальк	4
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	3,03
Eudragit L 100-55	12,15
Тальк	2,28

Триетилцитрат	1,52
Метанол*	Скільки буде необхідним
Мастило	
Тальк	0,07

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

5 2. Eudragit® L 100-55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, що мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 60±5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентеросолюбильним покриттям, отримуючи при цьому збільшення маси на 15±3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії В6 змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 145 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 6: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L100-55	40
Триетилцитрат	4
Тальк	4
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	9,11
Eudragit L 100-55	6,07
Тальк	2,28
Триетилцитрат	1,52
Метанол*	Скільки буде необхідним
Мастило	
Тальк	0,07

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100-55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, що мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 60 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентросолюбільним покриттям зі стадії А6, отримуючи при цьому збільшення маси на 15 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети, отримані на стадії В6, змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 145 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 7: Препарат омепразолу в формі капсул

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентросолюбільне покриття	
Eudragit L 100 55	45,56
Триетилцитрат	4,56
Тальк	4,56
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	12,8
Eudragit L 100 55	3,2
Тальк	2,4
Триетилцитрат	1,6
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Останній шар покриття	
Eudragit L 100 55	10,47
Триетилцитрат	1,05
Тальк	1,05
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
Мастило	
Тальк	0,1

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентросолюбільне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 60 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

5 2. Eudragit® L100 55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

10 4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети зі стадії А6, що мають покриття, отримуючи при цьому збільшення маси на 15 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

15 С. Останній шар покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100-55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

20 4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають зовнішнє покриття, отримуючи при цьому збільшення маси на 10 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

25 6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

D. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії С6 змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 165,3 мг пелет зі стадії 1.

30 Приклад 8: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	45,56
Триетилцитрат	4,56
Тальк	4,56
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	8,53
Eudragit L 100 55	2,13
Тальк	1,6
Триетилцитрат	1,066
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Мастило	
Тальк	0,5

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

35 1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

40 4. Дисперсію зі стадії 3 розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 70 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування низу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

5 2. Eudragit® L100 55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

10 4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентросоліюбильним покриттям зі стадії А6, отримуючи при цьому збільшення маси на 10 ± 2 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

15 С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії В6 змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 146,5 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 9: Препарат омепразолу в формі капсул.

20

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентросоліюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	45,56
Триетилцитрат	4,56
Тальк	4,56
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	8
Eudragit L 100 55	8
Тальк	2,4
Триетилцитрат	1,6
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Мастило	
Тальк	0,1

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентросоліюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

25 2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 70 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування знизу).

30 5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

35 1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L 100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину зі стадії 1 при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину зі стадії 2 і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

40 4. Дисперсію зі стадії 3 розбризкують на пелети з ентросоліюбильним покриттям зі стадії А6, отримуючи при цьому збільшення маси на 15 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

1. Пелети зі стадії В6 змішують з тальком.

5 2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 152,7 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 10: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95
А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	45,56
Триетилцитрат	4,56
Тальк	4,56
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	3,2
Eudragit L 100 55	12,8
Тальк	2,4
Триетилцитрат	1,6
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Мастило	
Тальк	0,1

*Випаровується в процесі обробки.

10 Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

15 3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 80±3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

20 6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш і потім а 24 меш і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

25 2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

30 4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентеросолюбильним покриттям, отримуючи при цьому збільшення маси на 10±3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і інкапсулювання

35 1. Пелети, отримані на стадії В6, змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з Прикладу 1 і 153,6 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 11: Складання омепразолу.

Інгредієнт	Грами
Пелети з Прикладу 1, які мають покриття, яке утворює підшар	77,95

А. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	52,06
Триетилцитрат	5,206
Тальк	5,206
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
В. Зовнішнє покриття	
Eudragit RL PO	6,77
Eudragit L 100 55	4,52
Тальк	1,69
Триетилцитрат	1,13
Метанол*	Скільки буде необхідним
С. Мастило	
Тальк	0,5

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

А. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

5 2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину зі стадії 1 при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 80 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40 °С.

6. Висушені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

В. Зовнішнє покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L100-55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети з ентеросолюбильним покриттям, отримуючи при цьому збільшення маси на 10 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C.

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

С. Мастило і заповнення капсул

1. Пелети змішують з тальком.

2. Заповнюють капсулу, використовуючи 114 мг пелет з прикладу 1 і 155 мг пелет зі стадії 1.

Приклад 12: Препарат омепразолу в формі капсул.

Інгредієнт	мг/капсула
Пелети з прикладу 3	147,216
А. Підшар 1	
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	17,2
Тальк	2,6
Діоксид титану	2,6
Вода*	Скільки буде необхідним
В. Покриття, що містить лікарський засіб	
Омепразол	20
Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	5
Меглумін	2,5
Полоксамер 407 (Pluronic F127)	2,5
Вода*	Скільки буде необхідним
С. Підшар 2	

Гіпромелоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	17,2
Тальк	2,6
Діоксид титану	2,6
Вода*	Скільки буде необхідним
D. Ентеросолюбильне покриття	
Eudragit L 100 55	30
Триетилцитрат	3
Тальк	3
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним
E. Мاستило	
Тальк	1,3

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

A. Підшар 1

1. Гіпромелозу розчиняють у воді.
2. Тальк і діоксид титану гомогенізують у воді.
3. Дисперсію, отриману на стадії 2, змішують з розчином полімеру, отриманим на стадії 1.
4. Дисперсію розбризкують на пелети з прикладу 3 з використанням FBP, отримуючи при цьому збільшення маси на 16 ± 2 % після сушіння.

B. Навантаження лікарського засобу

1. Гіпромелозу, полоксамер 407 і меглумін розчиняють у воді.
2. Омепразол додають до дисперсії, отриманої на стадії 1, при перемішуванні протягом щонайменше 15 хвилин.
3. Пелети, які мають покриття, яке утворює підшар, зі стадії A4 покривають дисперсією, отриманою на стадії 2, з використанням FBP.

C. Підшар 2

1. Гіпромелозу розчиняють у воді.
2. Тальк і діоксид титану гомогенізують у воді.
3. Дисперсію, отриману на стадії 2, змішують з розчином полімеру, отриманим на стадії 1.
4. Розчин розбризкують на пелети з навантаженням на них лікарським засобом, з використанням FBP, отримуючи при цьому збільшення маси на 12 % після сушіння.

D. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.
2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.
3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.
4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети зі стадії C4, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 17 ± 2 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкуванням знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C.

6. Висушені пелети просівають через сито 12 меш, потім через сито 20 меш, і частинки, що втримуються на ситі 20 меш, використовують для додаткової обробки.

E. Мاستило і інкапсулювання

1. Пелети, отримані на стадії D6, змішують з тальком.
2. Заповнюють капсули пелетами, отриманими на стадії 1.
- У кожному з прикладів 3-11 комбінації полімерів Eudragit L 100 55 і Eudragit RL PO використовують для зовнішнього покриття. Ці полімери можна використовувати в масових співвідношеннях від 1:9 до 9:1 у варіантах композицій. Крім того, в цих прикладах Eudragit L 100 55 можна замінити на Eudragit L 100, а Eudragit RL PO можна замінити на Eudragit RS PO, і їх можна використовувати в таких же співвідношеннях.

- У деяких варіантах, пелети прикладу 1 або прикладу 2 можна об'єднати з пелетами, отриманими в будь-якому з прикладів 3-11, і ці суміші пелет, необов'язково, можна змішати з поліетиленоксидом і використати для заповнення капсул.

- Дана заявка також охоплює композиції, що включають пелети, які мають ентеросолюбильне покриття, отримані в прикладі 1, еквівалентних 10-20 мг активних речовини, і пелети, отримані в будь-якому з прикладів 3-8, еквівалентні 20-50 мг активної речовини, де ці пелети об'єднують і заповнюють ними капсулу. Можливі різні зміни і комбінації з урахуванням бажаної маси активної речовини в стандартній лікарській формі, наприклад, в межах 40-60 мг.

Приклад 13: Препарат омепразолу в формі капсул 60 мг.

Інгредієнт	мг/капсула	
	Тип А пелети (DR)	Тип В пелети (ER)
Захисне покриття		
Сахарні сферичні частинки (25-30 меш)	35	70
Гідроксипропілметилцелюлоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	1,75	3,5
Вода*	Скільки буде необхідним	
Покриття, яке містить лікарський засіб		
Омепразол	20	40
Гідроксипропілметилцелюлоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	5	10
Меглумін	2,5	5
Полоксамер 407 (Pluronic F127)	2,5	5
Вода*	Скільки буде необхідним	
Підшар		
Гідроксипропілметилцелюлоза, 5 сПз (Methocel E5 Premium)	8,6	17,2
Тальк	1,3	2,6
Діоксид титану	1,3	2,6
Вода*	Скільки буде необхідним	Скільки буде необхідним
Ентеросолюбильне покриття		
Співполімер метакрилової кислоти, тип С (Eudragit L 100-55)	20	97,62
Триетилцитрат	2	9,78
Тальк	2	9,78
Ізопропіловий спирт*	Скільки буде необхідним	Скільки буде необхідним
Покриття, яке забезпечує тривале вивільнення		
Амоніометакрилатний співполімер, Тип А (Eudragit RLPO)	-	20,98
Співполімер метакрилової кислоти, тип С (Eudragit L 100-55)	-	5,24
Тальк	-	3,94
Триетилцитрат	-	2,62
Метанол*	-	Скільки буде необхідним
Мастило		
Тальк	1	1

*Випаровується в процесі обробки.

Процедура отримання:

5 А. Нанесення захисного покриття

1. Гіпромелозу розчиняють у воді і розбризкують на цукрові сферичні частинки з використанням пристрою з псевдозрідженим шаром (FBP).

В. Навантаження лікарського засобу

1. Гіпромелозу, полоксамер 407 і меглумін змішують з водою.

10 2. Омепразол додають до дисперсії, отриманої на стадії 1.

3. Пелети із захисним покриттям зі стадії А1 покривають дисперсією зі стадії 2 з використанням FBP.

С. Підшар

1. Гідроксипропілметилцелюлозу розчиняють у воді.

15 2. Тальк і діоксид титану гомогенізують у воді.

3. Дисперсію, отриману на стадії 2, змішують з розчином полімеру, отриманим на стадії 1, і перемішують.

4. Дисперсію розбризкують на пелети з навантаженням на них лікарським засобом зі стадії В3, з використанням FBP, отримуючи при цьому збільшення маси на 16 % після сушіння.

5 D. Ентеросолюбильне покриття

1. Триетилцитрат розчиняють в ізопропіловому спирті.

2. Eudragit® L 100 55 додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і суміш постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

10 4. Дисперсію зі стадії 3 розбризкують на пелети зі стадії С4, які мають покриття, яке утворює підшар, отримуючи при цьому збільшення маси на 20 ± 5 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

15 6. Отверджені пелети просівають через сито 16 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

Е. Покриття, яке забезпечує тривале вивільнення

1. Триетилцитрат розчиняють в метанолі.

2. Eudragit® L 100 55 і Eudragit RL PO додають до розчину, отриманого на стадії 1, при перемішуванні.

20 3. Тальк додають до розчину, отриманого на стадії 2, і постійно перемішують протягом всього процесу нанесення покриття.

4. Дисперсію, отриману на стадії 3, розбризкують на пелети зі стадії D6, які мають покриття, отримуючи при цьому збільшення маси на 15 ± 3 % після сушіння, з використанням FBP (розбризкування знизу).

25 5. Пелети отверджують в FBP протягом 2 годин при 40°C .

6. Висушені пелети просівають через сито 14 меш, потім через сито 24 меш, і частинки, що втримуються на ситі 24 меш, використовують для додаткової обробки.

Ф. Мастило

1. Пелети, отримані на стадії D6 і стадії Е, змішують з тальком.

30 Г. Інкапсулювання

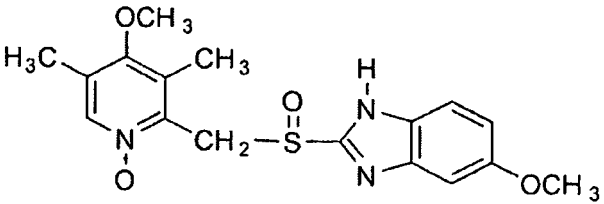
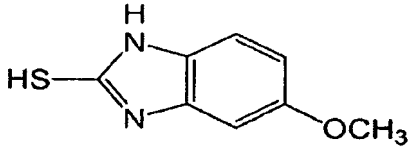
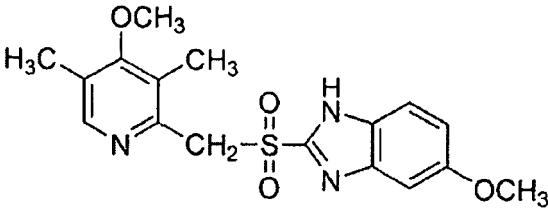
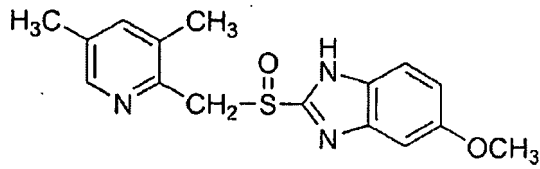
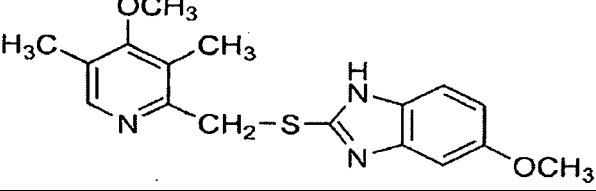
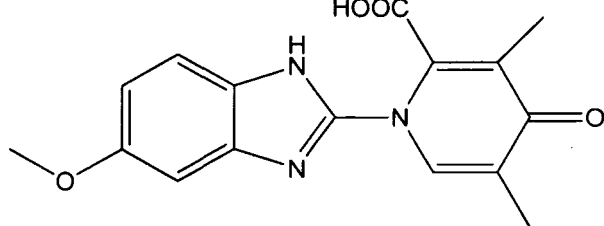
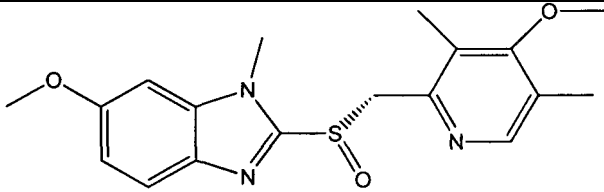
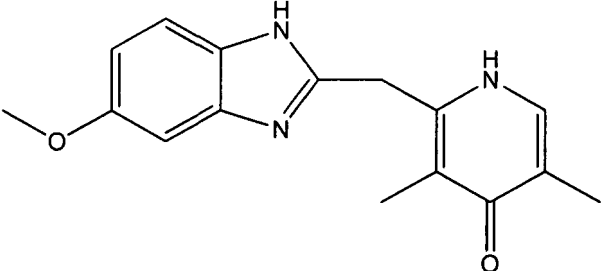
1. Змазаними пелетами типу А і типу В заповнюють капсули.

Капсули упаковують в блістерні упаковки з алюмінієвої фольги і зберігають протягом одного місяця при 40°C і відносній вологості 75 %. Зразки аналізують до і після зберігання, і отримані результати представлені в таблиці нижче. Значення кількісного аналізу для лікарського засобу і домішок представляють проценти від вмісту лікарського засобу, який вказаний на етикетці, і втрати при сушінні виражені у вигляді процента від маси композиції.

Аналіз	Початкове значення	1 місяць
Аналіз лікарського засобу	100,2	100,3
Втрати при сушінні при 105°C	2,82	2,97
Домішка А	0,01	0,06
Домішка С	0,03	0,05
Дез-сірчана домішка	Не визначали	0,03
Домішка 1	0,02	0,02
Домішка 2	0,01	0,02
Домішка 3	0,01	0,02
Домішка 4	0,01	0,01
Домішка 5	0,05	0,04
Найбільш суттєва домішка, що не визначається	0,04	0,01
Загальна кількість домішок	0,19	0,26

Ідентифіковані домішки мають наступні структури.

40

Назва	Хімічна структура
N-оксидна домішка (Домішка 1)	
Бензімідазольна домішка (Домішка 2)	
Сульфонова домішка (Домішка 3)	
Десметокси домішка (Домішка 4)	
Сульфідна домішка (Домішка 5)	
Десметокси дегідро домішка (Домішка A)	
N-метильна домішка (Домішка C)	
Дез-сірчана домішка (m/z 283)	

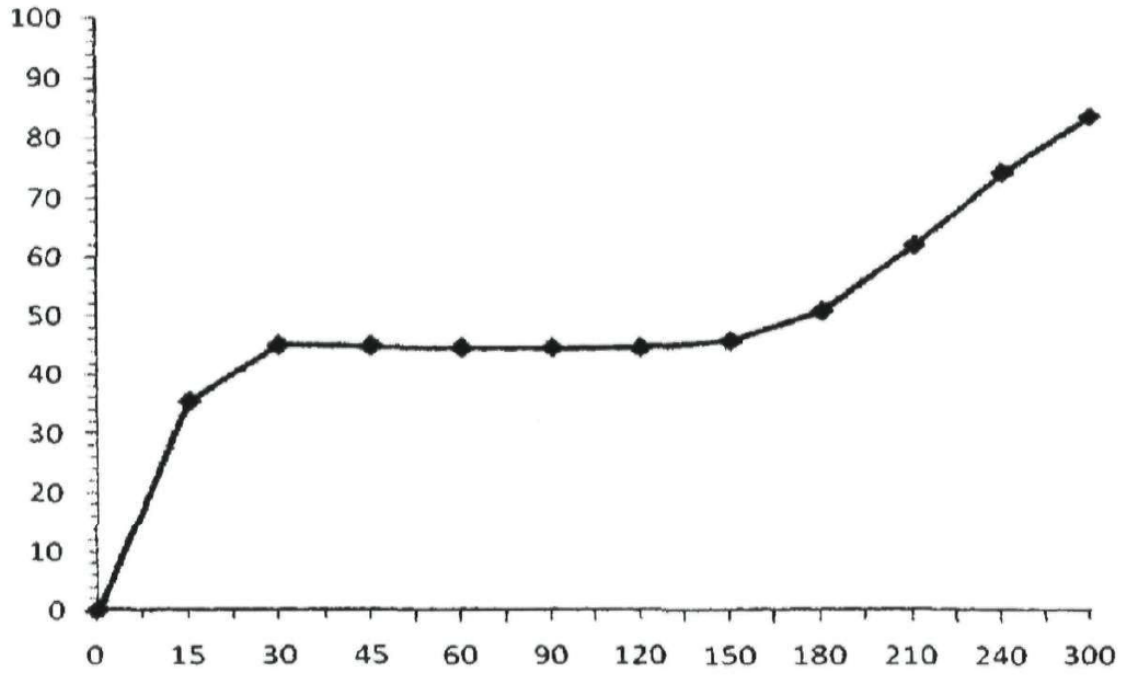
- Шість з отриманих капсул після зберігання протягом одного місяця при 40°C і відносній вологості 75 % піддавалися випробуванню розчинення лікарського засобу в 500 мл 1н розчини HCl протягом 2 годин, потім в 900 мл pH 7,0 фосфатного буфера з 5 mM SLS протягом 105 хвилин, при перемішуванні з використанням лопатевого змішувача при 75 об./хв., результати представлені в таблиці нижче.

Зразок	Процент розчиненого лікарського засобу						
	Капсула 1	Капсула 2	Капсула 3	Капсула 4	Капсула 5	Капсула 6	Середнє
Вихідне значення	90	88	88	89	88	88	89
1 місяць	90	90	90	91	90	89	90

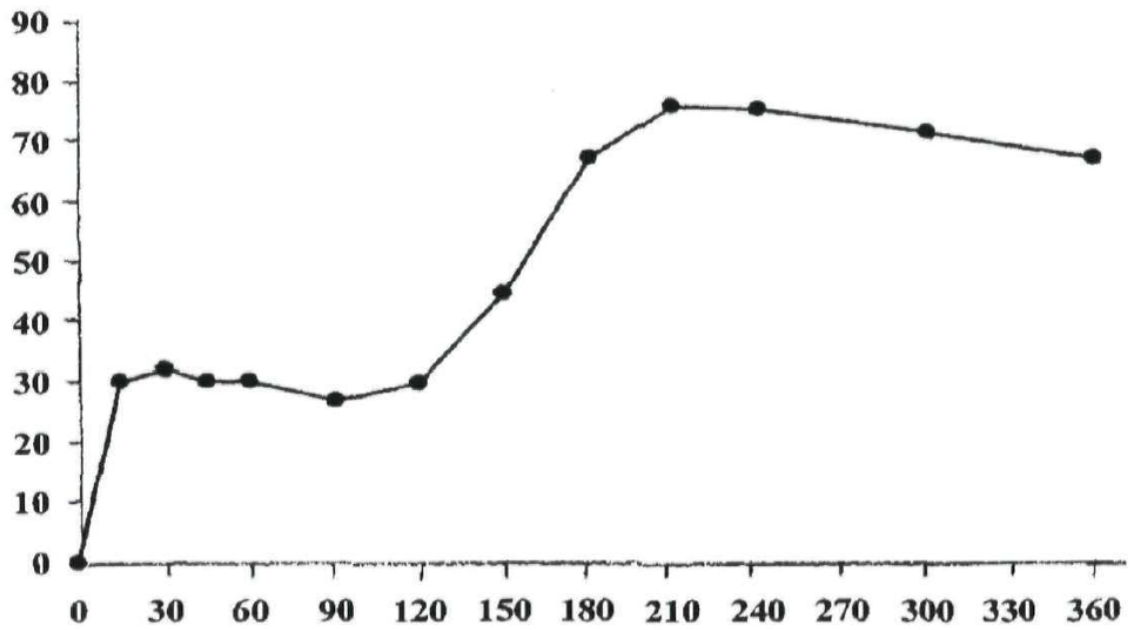
- Профіль розчинення отриманої композиції показаний на Фіг. 2 на основі даних випробування відповідно до USP методу з використанням 0,1 н розчину HCl протягом перших 2 годин, потім pH 6,5 FaSSIF буфера протягом іншого часу випробування, з 900 мл середовища і перемішуванням з використанням лопатевого змішувача при 75 об./хв. Вісь y представляє кумулятивний процент наявного лікарського засобу, який розчиняється, і вісь x представляє хвилини.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка включає, в комбінації:
 - а) частинки, які містять омепразол або його сіль і мають контролююче вивільнення полімерне покриття, що містить комбінацію щонайменше одного pH-незалежного полімеру і щонайменше одного pH-залежного полімеру, при цьому покриття є розчинним при значеннях pH від 5 до 7,5; і
 - б) частинки, які містять омепразол або його сіль і мають полімерне покриття, розчинне при значеннях pH від 5 до 6.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де частинки а) являють собою таблетки або гранули, або пелети.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де частинки б) являють собою таблетки або гранули, або пелети.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де частинка а) і б) являють собою таблетки або гранули, або пелети.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, де частинки а) і б) мають проміжні покриття, які по суті не впливають на вивільнення лікарського засобу, на які нанесене полімерне покриття.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де полімерне покриття а) включає pH-залежний полімер, розчинний при значеннях pH від 5 до 6.
7. Фармацевтична композиція за п. 1, що містить від 20 до 60 мг омепразолу.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, що містить 40 мг омепразолу.
9. Фармацевтична композиція за п. 1, де а) містить 20 мг омепразолу і б) містить 20 мг омепразолу.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де pH-залежний полімер вибирають з групи, яка складається з ацетофталатів целюлози, ацетосукцинатів целюлози, полівінілацетофталатів, полівінілацетофталатів, фталатів гідроксипропілметилцелюлози, ацетатосукцинатів гідроксипропілметилцелюлози, сукцинатів гідроксипропілметилцелюлози, співполімерів метилметакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімерів метилакрилату, співполімерів метилметакрилату і метакрилової кислоти, співполімерів метилвінілового ефіру і maleїнового ангідриду, співполімерів етилметакрилату-метилметакрилату-етилакрилату хлортриметиламонію, співполімерів метилметакрилату і метакрилової кислоти, співполімерів метакрилової кислоти і етилакрилату кислоти, співполімерів метакрилової кислоти і метилакрилат-метилметакрилату і їх сумішей.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де pH-незалежний полімер являє собою амоніометакрилатний співполімер.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601