



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105628

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 11967	(72) Винахідник(и):	Курасава Такаші (JP), Ватанабе Ясуко (JP), Омачі Йошіхіро (JP)
(22) Дата подання заявки:	10.03.2009	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2014	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2008-061673, 2008-334920	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 1813275 A1, 01.08.2007 US 2005/053660 A1, 10.03.2005 BECKERT T E ET AL: "COMPRESSION OF ENTERIC-COATED PELLETS TO DISINTEGRATING TABLETS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 143, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 13-23, XP000653168
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.03.2008, 26.12.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP, JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2010, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2014, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2009/054983, 10.03.2009		

(54) ОРАЛЬНО ДЕЗІНТЕГРОВУВАНА ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА

(57) Реферат:

Винахід стосується орально дезінтегрованої твердої лікарської форми, яка містить дрібні гранули, що мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче, з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, який є інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 % - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0, де проміжний покривний шар містить суміш однієї або кількох речовин, вибраних з групи, яка складається з наступних: L-НПС, гідроксипропілцелюлоза, НРМС, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, метилцелюлоза, гідроксietилметилцелюлоза, де кількість проміжного покривного шару, що наносять становить 0,02-1,5 мас. частини на 1 мас. частину гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт, причому фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнту, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через

UA 105628 C2

швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8.

Галузь винаходу

[0001]

Даний винахід стосується орально дезінтегровуваних твердих лікарських форм, які містять дрібні гранули з покриттям, яке містить полімер, який утворює литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 % - приблизно 700 %, з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта. Також, даний винахід стосується способу пригнічення розриву дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які знаходяться у орально дезінтегровуваній таблетці, отриманій шляхом таблетування дрібних гранул та добавки, який включає, під час одержання таблетки, покривання дрібних гранул шаром, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %.

[0002]

Передумови винаходу

У зв'язку з старіючою популяцією та зміною у навколишньому середовищі, бажано розробити орально дезінтегруючу тверду лікарську форму, придатну для введення без води, яка зберігає зручність застосування, та яку за потреби можна легко ввести, у будь-який час за будь-яких умов без води.

Коли фармацевтично активний інгредієнт гіркий на смак, бажано маскувати гіркий присмак нанесенням покриття на лікарський засіб. Коли фармацевтично активний інгредієнт легко розщеплюється в кислотному середовищі, на інгредієнт необхідно нанести покриття з метою запобігання розщеплення шлунковою кислотою та забезпечення доставки до кишечника. Для вирішення цих проблем використовують покриті таблетки, капсули тощо.

Для забезпечення вказаних вимог розробили таблетки, які містять покриті дрібні гранули. Наприклад, JP-A-6-502194 (USP 5,464,632) описує швидкодезінтегровувану багаточастинкову таблетку, яка містить фармацевтично активний інгредієнт у вигляді покритих дрібних частинок тощо. Окрім цього, JP-A-2000-281564 та JP-A-2000-103731 описують орально дезінтегровувані таблетки, які містять покриті дрібні гранули.

Протягом одержання твердих лікарських форм, таких як таблетки, які містять покриті дрібні гранули тощо, дрібні гранули можуть бути пошкоджені протягом таблетування, на що вказує часткове руйнування покривного шару дрібних гранул тощо, що призводить до таких проблем як зменшення маскування гіркої присмаку, зменшення кислоторезистентності тощо.

Патентний документ 1: JP-A-6-502194

Патентний документ 2: JP-A-2000-281564

Патентний документ 3: JP-A-2000-103731

Опис винаходу

[0003]

Даний винахід забезпечує отримання орально дезінтегровуваної твердої лікарської форми (таблетки тощо), яка містить дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, наступні властивості якої легко контролювати: дезінтеграція дрібних гранул, розчинення фармацевтично активного інгредієнта, тощо, шляхом пригнічення руйнування дрібних гранул протягом таблетування при виготовленні орально дезінтегровуваної твердої лікарської форми.

Шляхи вирішення вказаних проблем

[0004]

Винахідники з'ясували, що у орально дезінтегровуваній твердій лікарській формі, такий як таблетка тощо, отриманій таблетуванням дрібних гранул, з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта та добавки, руйнування дрібних гранул протягом таблетування можна зменшити шляхом покривання дрібних гранул шаром полімеру, який забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 % - приблизно 700 %, що забезпечує результат даного винаходу.

[0005]

Відповідно, даний винахід заявляє наступні винаходи:

[1] Орально дезінтегровувана тверда лікарська форма, яка містить дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, яка має покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 % - приблизно 700 %.

[2] Лікарська форма за [1], яка додатково містить пластифікатор, де полімером є кишковий полімер.

[3] Лікарська форма за [1], де дрібні гранули отримують шляхом нанесення на дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покривного шару з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %.

5 [4] Лікарська форма за [3], де дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, є кишковими дрібними гранулами.

[5] Лікарська форма за [1], де полімер є кишковим полімером.

[6] Лікарська форма за будь-яким з [3] - [5], де полімер наносять у кількості від приблизно 5 - приблизно 80 мас. % дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт.

10 [7] Лікарська форма за [1], де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або менше.

[8] Лікарська форма за [1], де покривний шар наносять на зовнішній шар дрібних гранул.

[9] Лікарська форма за [1], яка додатково містить покривний шар, який містить водорозчинний цукровий спирт на зовнішньому шарі дрібних гранул.

15 [10] Лікарська форма за [2], де вміст пластифікатора складає приблизно 1 - приблизно 20 мас. % від маси вмісту твердого полімеру.

[11] Лікарська форма за [2], де пластифікатором є триетилцитрат.

[12] Лікарська форма за [4], де кишкові дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, є дрібними гранулами з рН-залежним контрольованим вивільненням.

20 [13] Лікарська форма за [12], де дрібні гранули з рН-залежним контрольованим вивільненням одержують шляхом покриття гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, плівкою з контрольованим вивільненням.

[14] Лікарська форма за [13], де плівка з контрольованим вивільненням містить полімер який розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0 та не більше ніж рН 7,5.

[15] Лікарська форма за [13], де гранули ядра додатково містять основну неорганічну сіль.

25 [16] Лікарська форма за [13] або [14], де плівка з контрольованим вивільненням утворена на проміжному шарі гранул ядра.

[17] Лікарська форма за [14], де полімер містить суміш одного або кількох видів полімерів, вибраних з групи, яка складається з фталату гіпромелози, ацетату фталату целюлози, карбоксиметилетилцелюлози, співполімеру метилметакрилат - метакрилова кислота, співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат, співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, ацетату фталату полівінілу та шелаку...

[18] Лікарська форма за [16], де вміст полімеру у плівці з контрольованим вивільненням становить приблизно 30 - приблизно 100 мас. % дрібних гранул.

35 [19] Лікарська форма за [16], де вміст полімеру у плівці з контрольованим вивільненням становить приблизно 50 - приблизно 100 мас. % дрібних гранул.

[20] Лікарська форма за [1], де фармацевтично активний інгредієнт є нестабільним в кислотному середовищі.

40 [21] Лікарська форма за [20], де фармацевтично активний інгредієнт, нестабільний в кислотному середовищі, є інгібітором протонної помпи (PPI).

[22] Лікарська форма за [21], де PPI є лансопрозолем або його оптично активною формою або сіллю.

45 [23] Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта та (2) дрібні гранули В з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта з дрібних гранул (1), яка містить покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 % - приблизно 700 %.

[24] Лікарська форма за [23], де фармацевтично активний інгредієнт дрібних гранул А та дрібних гранул В є однаковим.

50 [25] Лікарська форма за [23], де дрібні гранули В мають середній розмір частинок від приблизно 500 мкм або менше.

[26] Лікарська форма за [23], де дрібні гранули В є кишковими дрібними гранулами, які розчиняються при рівні рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0.

55 [27] Лікарська форма за [23], де дрібні гранули В покриті покривним шаром, який містить кишковий полімер, який розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0.

[28] Лікарська форма за [26], де кишкові дрібні гранули містять один або кілька видів водної кишкової полімерної основи, вибраної з фталату гіпромелози, ацетату фталату целюлози, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, співполімеру метакрилова кислота -

етилакрилат, співполімеру метакрилової кислоти - метилакрилат - метилметакрилат, карбоксиметилетилцелюлози та шелаку.

[29] Лікарська форма за [24], Лікарська форма за п. 24, де дрібні гранули В є дрібними гранулами з рН-залежним контрольованим вивільненням, за рахунок покриття гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, плівкою з контрольованим вивільненням, яка містить полімер, що розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0 та не більше ніж рН 7,5, де плівку з контрольованим вивільненням утворюють на проміжному покритті гранул ядра, та вміст полімеру плівки з контрольованим вивільненням становить від приблизно 10 - приблизно 70 мас. % дрібних гранул.

[30] Лікарська форма за [24], де дрібні гранули А та дрібні гранули В містять фармацевтично активний інгредієнт у масовому співвідношенні 1:10-10:1.

[31] Лікарська форма за [23], яка додатково містить добавку.

[32] Лікарська форма за [31], де добавка містить водорозчинний цукровий спирт.

[33] Лікарська форма за [31], де добавка містить розріджувач.

[34] Лікарська форма за [31], де вміст дрібних гранул А становить 10-50 мас. %, вміст дрібних гранул В становить 10-30 мас. %, та вміст добавки становить 20-80 мас. %, від всієї лікарської форми.

[35] Лікарська форма за [1] або [23], де загальна маса форми становить приблизно 1000 мг або менше.

[36] Лікарська форма за [1] або [23], де час орального дезінтегрування становить 90 сек. або менше.

[37] Лікарська форма за [23], здатна забезпечувати середній рівень рН у шлунку не менше 4 через півгодини після орального введення та підтримувати вказаний рівень рН протягом 14 годин або довше.

[38] Лікарська форма за [23], де фармацевтично активним інгредієнтом є R-лансопрозол або його сіль, який досягає максимальної концентрації у крові через приблизно 5 год. та підтримує максимальну концентрацію на рівні не менше 100 нг/мл протягом приблизно 4 год. або більше, коли 30 мг фармацевтично активного інгредієнта введено орально.

[39] Спосіб пригнічення руйнування дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які знаходяться у орально-дизінтегровуваній таблетці, отриманій шляхом таблетування дрібних гранул та добавки, де спосіб включає покривання дрібних гранул шаром з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, під час одержання таблетки.

Результат винаходу

[0006]

Оральна дезінтегровувана тверда лікарська форма даного винаходу проявляє зменшений розрив дрібних гранул протягом таблетування. Таким чином, при введенні орально дезінтегрованої твердої лікарської форми, яка містить дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, зокрема, фармацевтично активний інгредієнт нестійкий до кислоти, вивільнення фармацевтично активного інгредієнта в присутності кислоти, наприклад, у шлунку, контролюється для досягнення бажаного профілю елюювання. Окрім цього, може бути покращена варіація профілей елюювання лікарських форм або партій (варіація елюювання).

[0007]

У зв'язку з тим, що орально дезінтегровувана тверда лікарська форма даного винаходу проявляє зменшений розрив дрібних гранул, вона може контролювати вивільнення фармацевтично активного інгредієнта продовж довгого часу. З огляду на те, що продовж довгого часу можна підтримувати ефективну концентрацію, можна зменшити частоту введення та отримати ефективне лікування при застосуванні невеликої дози. Більш того, досягають зменшення побічних ефектів, викликаних повільним збільшенням концентрації в крові.

[0008]

З огляду на те, що орально дезінтегровувана тверда лікарська форма даного винаходу показує значні властивості розкладання або розчинення у ротовій порожнині, її використовують для лікування або профілактики різноманітних хвороб, завдяки тому, що лікарську форму зручно приймати як особам похилого віку, так і дітям без води. Окрім цього, завдяки тому, що дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, мають розмір, що перешкоджає утворенню пилу, лікарська форма є гладенькою у роті.

[0009]

Детальний опис винаходу

Даний винахід стосується орально дезінтегрованої твердої лікарської форми, яка містить дрібні гранули з покриттям, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при

розриві від приблизно 100 % - приблизно 700 %, з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта (тут і надалі посилаються на лікарську форму даного винаходу).

[0010]

5 Полімером даного винаходу є полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %.

Коли подовження розриву становить менше ніж приблизно 100 %, ефект пригнічення розриву дрібних гранул протягом таблетування стає недостатнім, та коли він перевищує приблизно 700 %, з'являються проблеми швидкого засмічення носика випорскувачу, легка коагуляція дрібних гранул тощо на стадії нанесення покривного шару з полімеру.

10 Подовження розриву вимірюють згідно з JIS-K7127. Тобто, досліджувану частину (ширина 10 мм, довжина 150 мм, товщина 1 мм) витягують (швидкість 200 мм/хв.) у приладі для дослідження на розтягнення, визначають довжину при якій розірвалась досліджувана частина, та подовження розриву розраховують за наступною формулою:

15 $\text{подовження розриву (\%)} = (L - L_0) / L_0 \times 100$

L_0 : довжина досліджуваної частини перед тестом, L : довжина досліджуваної частини при розриві.

У тесті на розтягування полімеру, подовження литої плівки частково відновлювалось як еластична деформація після розриву, після чого воно залишалось у матеріалі як постійна деформація або залишкова деформація. Подовження розриву отримували шляхом розтягування полімерної плівки шляхом навантаження, доки зрештою плівка не розірвалась, та виражали довжину подовження як залишкову деформацію у числовому значенні, де одиницею є %. Наприклад, коли навантаження наносили на плівку 100 см та плівка розірвалась при 130 см, подовження розриву плівки становило 30 %.

25 Приклади полімеру, який забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 % у даному винаході включають фталат гіпромелози, ацетат фталат целюлози, карбоксиметилетилцелюлозу, співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота, співполімер метакрилова кислота - етилакрилат, співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, співполімеретилакрилат - метилметакрилат -
30 триметиламоніоетилметакрилат хлорид, співполімер бутилметакрилат - 2-диметиламіноетилметакрилат - метилметакрилат, співполімер етилакрилат - метилметакрилат, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, полівінілцетат фталат, шелак тощо. Їх більш конкретні приклади включають наявні на ринку продукти, такі як Eudragit FS30D (співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат: подовження розриву: 300 % (коли містить 10 мас. % триетилцитрату)), Eudragit RS100 (співполімер етилакрилат - метилметакрилат - триметиламоніоетилметакрилат хлорид, аміноалкілметакрилат співполімер RS: подовження розриву: 250 % (коли містить 20 мас. % триетилцитрату)), Eudragit E100 (співполімер метилметакрилат - метилметакрилат - метилметакрилат - диметиламіноетилметакрилат, аміноалкілметакрилат співполімер E: подовження розриву: 200 %), Eudragit NE30D (співполімер метилметакрилат - етилакрилат: подовження розриву: 600 %) тощо.

Серед вищенаведеного переліку кишковий полімер є бажаним, та співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат є особливо бажаним.

Вищезгаданий полімер може бути комбінацією одного або двох видів (бажано 2 – 3 видів).

45 При змішуванні різноманітних видів полімерів для застосування у даному винаході, подовження розриву стосується змішаного полімеру.

Шар, що містить полімер, може містити пластифікатор. Приклади пластифікаторів включають триетилцитрат, поліетиленгліколь, диетилфталат, триацетин, гліцерин, естер жирних кислот гліцерину, кунжутну олію, касторову олію тощо.

50 Вміст пластифікатора у вищенаведеному плівчастому шарі, що містить полімер, становить приблизно 1 - приблизно 20 мас. %, бажано приблизно 3 - приблизно 15 мас. %, більш бажано приблизно 5 - приблизно 12 мас. %, по відношенню до маси твердої речовини полімеру.

Коли пластифікатор додають до полімеру у даному винаході, подовження розриву стосується полімеру, який містить пластифікатор.

[0011]

55 Активний фармацевтично активний інгредієнт даного винаходу може існувати у формі твердої речовини, порошку, кристалу, олії, розчину тощо. Ефективність інгредієнта не залежить від форми. Приклади активного фармацевтично активного інгредієнта включають тонізуючий агент, жарознижуюче анальгетичне протизапальне, психотропний агент, агент проти тривоги, антидепресант, снодійне, антиконвульсант, агент що впливає на центральну нервову систему, агент, що покращує метаболізм мозку, агент, що покращує циркуляцію мозку, агент проти

епілепсії, симпатоміметичний стимулянт, шлунково-кишковий агнт, антацид, агент проти виразки, відхаркуючий засіб проти кашлю, агент проти блювання, акцелератор дихання, бронходилататор, агент проти алергії, зубний агент для орального застосування, антигістамін, іонотропний агент, агент проти аритмії, діуретик, агент для пониження кров'яного тиску, агент для звуження судин, коронарний судинорозширювач, периферійний судинорозширювач, агент проти гіперліпемії, жовчогінне, антибіотик, хіміотерапевтичний агент, агент проти діабету, агент проти остеопорозу, антиревматичний агент, релаксант скелетних м'язів, гормональне, алкохолідне заспокійливе, лікарський сульфамідний засіб, агент проти подагри, інгібітор згортання крові, агент проти злоякісної пухлини, агент проти хвороби Альцгеймера тощо, та використовують один або кілька агентів, вибраних з вищенаведених інгредієнтів.

Приклади тонізуючого агента включають вітаміни, такі як вітамін А, вітамін D, вітамін Е (d- α -токоферол ацетат, тощо), вітамін В1 (добензоїлтіамін, фурсултіамін гідрохлорид, тощо), вітамін В2 (рібофлавін бутират, тощо), вітамін В6 (піридоксин гідрохлорид, тощо), вітамін С (аскорбінова кислота, L-аскорбат натрію, тощо), та вітамін В12 (гідроксокобаламін ацетат, ціанокобаламін, тощо), неорганічні речовини, такі як кальцій, магній та залізо, білки, амінокислоти, олігосахариди, галенові препарати, тощо.

Приклади жарознижуючого аналгетичного протизапального включають аспірін, ацетамінофен, етензамід, ібупрофен, дифенгідраміні гідрохлорид, dl-хлорфеніламін малеат, дигідрокодеїн фосфат, носкапін, метилефедрин гідрохлорид, фенілпропаноламін гідрохлорид, кафеїн, кафеїн ангідрид, серрапептаза, лізоцим хлорид, толфенамова кислота, мефенамова кислота, диклофенак натрію, флуфенамова кислота, саліциламід, амінопірін, кетопрофен, індометацин, буколом, пентазоцин, тощо.

Приклади психотропного агента включають хлорпромазин, резерпін, тощо.

Приклади заспокійливого включають алпразолам, хлордіазепоксид, діазепам, тощо.

Приклади антидепресантів включають іміпрамін, мапротилін гідрохлорид, амфетамін, тощо. Приклади снодійно седативного включають естазолам, нітразепам, діазепам, перлапін, фенобарбітал натрію, тощо.

Приклади антиконвульсантів включають скополамін гідробромід, дифенгідраміні гідрохлорид, папаверин гідрохлорид, меклизин гідрохлорид, диментидринат тощо.

Приклади лікарського засобу для центральної нервової системи включають цитиколін, тощо.

Приклади агента, що покращує метаболізм мозку, включають меклофеноксат гідрохлорид, тощо.

Приклади агента, що покращує циркуляцію в мозку, включають вінпроцетин, тощо.

Приклади проти епілептиків включають фенітоїн, карбамазепін, тощо.

Приклади симпатоміметичного стимулянту включають ізопротеренол гідрохлорид, тощо.

Приклади шлунково-кишкового агента включають шлунковий агент, що сприяє травленню, такий як діастаза, пепсин, який містить цукор, екстракт скополії, целюлаза AP3, ліпаза AP, та олію кориці, та агенти, що контролюють функцію кишечника, такі як берберин хлорид, резистентні лактобацили, біфідобактерії тощо.

Приклади антацидів включають карбонат магнію, гідрокарбонат натрію, магній алюмінат метасилікат, синтетичний гідротальцит, осажденний карбонат кальцію, оксид магнію тощо.

Приклади агента проти виразки включають лансопразол, омепразол, рабепразол, пантопразол, ілапразол, тенатопразол, фамотидин, циметидин, ранітидин гідрохлорид, тощо.

Приклади відхаркуючого засобу проти кашлю включають клоперастин гідрохлорид, декстрометорфан гідробромід, теофілін, гваяколсульфонат калію, гуаїфенезин, кодеїн фосфат, тощо.

Приклади агентів проти блювання включають дифенідол гідрохлорид, метоклопрамід, тощо.

Приклади акцелератору дихання включають левалорфан тартрат, тощо.

Приклади бронходилататорів включають теофілін, сальбутамол сульфат, тощо.

Приклади агента проти алергії включають амлексанокс, сератродаст, тощо.

Приклади зубних агентів для орального застосування включають окситетрациклін, тріамцінолон ацетонід, хлоргексидин гідрохлорид, лідокаїн, тощо.

Приклади антигістамінів включають дифенгідраміні гідрохлорид, прометазин, ізотіпендил гідрохлорид, dl-хлорфеніламін малеат, тощо.

Приклади монотропного агента включають кафеїн, дигоксин тощо.

Приклади агента проти аритмії включають прокаїнамід гідрохлорид, пропранолол гідрохлорид, піндолол, тощо.

Приклади діуретиків включають ізосорбід, фуросемід, тіазидний агент, такий як HCTZ, тощо.

Приклади агента, що знижує кров'яний тиск, включають делаприл гідрохлорид, каптоприл, гексаметонію бромід, гідралазин гідрохлорид, лабеталол гідрохлорид, манідипін гідрохлорид,

кандесартан цилексетил, метилдопа, лосартан, валсартан, епосартан, ірбесартан, тазосартан, телмісартан, тощо.

Приклади судинозвужувального агенту включають фенілефрин гідрохлорид, тощо.

5 Приклади коронарного вазоділататора включають карбокромен гідрохлорид, молсідомін, верапаміл гідрохлорид, тощо.

Приклади периферійного вазоділататора включають цинарїзин, тощо.

Приклади агента проти гіперліпемії включають церівастатин натрію, сімвастатин, правастатин натрію, тощо.

Приклади жовчогінного агента включають дегідрохолеву кислоту, трепібутон, тощо.

10 Приклади антибіотиків включають цефемні антибіотики, такі як цефалексин, цефаклор, амоксицилін, півмецилінам гідрохлорид, цефотіам гексетил гідрохлорид, цефадроксил, цефіксим, цефдіторен півоксил, цефтерам півоксил, цефподоксим проксетил, цефотіам гідрохлорид, цефозопран гідрохлорид, цефменоксим гідрохлорид та цефсулодин натрію, синтетичні антибактеріальні агенти, такі як ампіцилін, циклацилін, сульбеніцилін натрію,

15 налідиксова кислота та еноксацин, монобактамні антибіотики, такі як карумонам натрію, пенемні антибіотики, карбапенемні антибіотики, тощо.

Приклади хіміотерапевтичного агента включають сульфаметизол, сульфаметизол гідрохлорид, тіазосульфон, тощо.

20 Приклади агент проти діабету включають толбутамід, піоглітазон гідрохлорид, воглібос, глібенкламід, троглітазон, розіглітазон maleat, акарбос, міглітол, еміглітат тощо.

Приклади агента проти остеопорозу включають іпріфлавіон, тощо.

Приклади релаксанта скелетних м'язів включають метокарбамол, тощо.

Приклади протиревматичного агента включають метотрексат, буциламін тощо.

25 Приклади гормонального агента включають ліотиронін натрію, дексаметазон натрію фосфат, предонізолон, оксендолон, леупрорелін ацетат, тощо.

Приклади алкалоїдних наркотичних засобів включають опіум, морфін гідрохлорид, таволгу, оксикодон гідрохлорид, гідрохлорид алкалоїда опіума, кокаїн гідрохлорид тощо.

Приклади лікарського сульфамідного засобу включають сульфамін, сульфізомідин, сульфаметизол тощо.

30 Приклади агента проти подагри включають алопуринол, колхіцин, тощо.

Приклади інгібітора згортання крові включають дикумарол, тощо.

Приклади агента проти злоякісних пухлин включають 5-фторурацил, урацил, мітоміцин, тощо.

Приклади агента проти хвороби Альцгеймера включають ідебенон, вінпроцетин тощо.

35 [0012]

Серед вищенаведених активних фармацевтичних інгредієнтів бажано застосовують агент проти виразки.

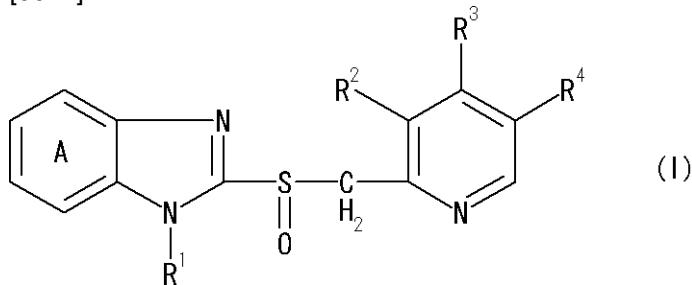
Фармацевтично активний інгредієнт, який може, зокрема, покращити ефект даного винаходу є фармацевтично активним інгредієнтом, нестабільним під дією кислоти.

40 Приклади "фармацевтично активного інгредієнта, нестабільного під дією кислоти" включають сполуки нестабільні у кислоті та/або інактивовані кислотою, та їх конкретні приклади включають вітаміни (вітамін B12, фурсултіамін, фолієву кислоту, вітамін A, вітамін D, тощо), інгібітор протонної помпи (PPI), тощо. Зокрема, бажаними є PPI та бензімідазоли, представлені формулою (I) з активністю проти виразки, їх оптично активна форма та сіль.

45 [0013]

Сполука, представлена формулою (I)

[0014]



[0015]

50 де

кільце A є бензольним кільцем або піридиновим кільцем, кожне з яких необов'язково має замісник(и),

R^1 є атомом водню, алкільною групою, яка необов'язково має замісник(и), ацильною групою або ацилокси групою, та

R^2 , R^3 та R^4 є однаковими або різними та кожен є атомом водню, алкільною групою, яка необов'язково має замісник(и), алкокси групою, яка необов'язково має замісник(и) або аміно

5 групою, яка необов'язково має замісник(и),
або її оптично активною формою або сіллю.

[0016]

Сполука бажано є сполукою де, у формулі (I),

10 кільце А є бензольним кільцем або піридиновим кільцем, кожне з яких необов'язково має замісник(и), вибрані з атому галогену, необов'язково галогенованої C_{1-4} -алкільної групи, необов'язково галогенованої C_{1-4} -алкокси групи та 5- або 6-членної гетероциклічної групи,

R^1 є атомом водню,

R^2 є C_{1-6} -алкільною групою, C_{1-6} -алкокси групою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси групою або ди- C_{1-6} -алкіламіно групою,

15 R^3 є атомом водню, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси групою або необов'язково галогенованою C_{1-6} -алкокси групою, та

R^4 є атомом водню або C_{1-6} -алкільною групою.

[0017]

У вищенаведеній сполуці, представленій формулою (I), приклади "замісника" "бензольного
20 кільця або піридинового кільця, кожне з яких необов'язково має замісник(и)" кільця А включають атом галогену, ціано групу, нітро групу, алкільну групу, яка необов'язково має замісник(и), гідрокси групу, алкокси групою, яка необов'язково має замісник(и), арильну групу, арилокси групу, карбокси групу, ацильну групу, ацилокси групу, 5-10-членну гетероциклічну групу тощо. Бензольне кільце або піридинове кільце необов'язково мають 1-3 з цих замісників. Коли
25 кількість замісників є не меншою, ніж 2, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними. Серед цих замісників бажаними є атом галогену, алкільна група, яка необов'язково має замісник(и), алкокси група, яка необов'язково має замісник(и) тощо.

Приклади атому галогену включають атом фтору, хлору, броду тощо. Серед них бажаним є фтор.

30 [0018]

Приклади "алкільної групи" "алкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають C_{1-7} -алкільну групу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил тощо). Приклади "замісника" "алкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають атом галогену, гідрокси групу, C_{1-6} -алкокси групою (наприклад,
35 метокси, етокси, пропокси, бутокси тощо), C_{1-6} -алкокси-карбонільну групу (наприклад, а метоксикарбонільну, етоксикарбонільну, пропоксикарбонільну групу тощо), карбамоїльну групу тощо. Кількість замісників може дорівнювати від 1 до 3. Коли кількість замісників є не меншою, ніж 2, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

[0019]

40 Приклади "алкокси групи" "алкокси групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають C_{1-6} -алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, пентокси тощо) тощо. Приклади "замісника" "алкокси групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають "замісники" подібні до вищенаведених для "алкільної групи яка необов'язково має замісник(и)". Кількість замісників є такою ж як для вищенаведеної "алкільної групи, яка
45 необов'язково має замісник(и)".

Приклади "арильної групи" включають C_{6-14} -арильну групу (наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, біфеніл, 2-антрильну групу тощо) тощо.

Приклади "арилокси групи" включають C_{6-14} -арилокси групу (наприклад, фенілокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси групу тощо) тощо.

50 Приклади "ацильної групи" включають форміл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, алкілкарбамоїл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл тощо.

Приклади "алкілкарбонільної групи" включають C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо) тощо.

55 Приклади "алкоксикарбонільної групи" включають C_{1-6} -алкокси-карбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл тощо) тощо.

Приклади "алкілкарбамоїльної групи" включають $N-C_{1-6}$ -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл тощо), N , N -ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, N , N -диметилкарбамоїл, N , N -диетилкарбамоїл тощо) тощо.

60 Приклади "алкілсульфінільної групи" включають C_{1-7} -алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, пропілсульфініл, ізопропілсульфініл тощо) тощо.

Приклади "алкілсульфонілу" включають C_{1-7} -алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл тощо) тощо.

Приклади "ацилокси" включають алкілкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, карбамоїлокси, алкілкарбамоїлокси, алкілсульфінілокси, алкілсульфонілокси тощо.

5 Приклади "алкілкарбонілокси групи" включають C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси тощо) тощо.

Приклади "алкоксикарбонілокси групи" включають C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо) тощо.

10 Приклади "алкілкарбамоїлокси" включають C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо) тощо.

Приклади "алкілсульфінілокси" включають C_{1-7} -алкілсульфінілокси (наприклад, метилсульфінілокси, етилсульфінілокси, пропілсульфінілокси, ізопропілсульфінілокси тощо) тощо.

15 Приклади "алкілсульфонілокси" включають C_{1-7} -алкілсульфонілокси (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси, пропілсульфонілокси, ізопропілсульфонілокси тощо) тощо.

[0020]

20 Приклади "5-10-членної гетероциклічної групи" включають 5-10-членну (бажано 5- або 6-членну) гетероциклічну групу, яка містить окрім атомів вуглецю, один або кілька до 4 (наприклад, 1-3) гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атом кисню. Конкретні приклади включають 2- або 3-тієніл, 2-, 3- або 4-піридил, 2- або 3-фурил, 1-, 2- або 3-піроліл, 2-, 3-, 4-, 5- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4- або 5-ізохіноліл, 1-, 2- або 3-індоліл тощо. Серед них, бажаними є 5- або 6-членні гетероциклічні групи, такі як 1-, 2- або 3-піролільні групи.

25 Кільце А є бажано бензольним кільцем або піридиновим кільцем, кожне з яких необов'язково мають 1 або 2 замісники, вибрані з атому галогену, необов'язково галогенованої C_{1-4} -алкільної групи, необов'язково галогенованої C_{1-4} -алкокси групи та 5- або 6-членної гетероциклічної групи.

[0021]

30 Приклади "аралкільної групи" "аралкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^1 включають C_{7-16} -аралкільну групу (наприклад, C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкільні групи, такі як бензил, фенетил тощо) тощо. Приклади "замісників" "аралкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають "замісники" подібні до таких вищенаведеної "алкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)". Кількість замісників дорівнює 1-4. Коли кількість замісників є не меншою, ніж 2, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

35 Приклади "ацильної групи" для R^1 включають групи подібні до "ацильної групи", яка є замісником вищезгаданого кільця А.

Приклади "ацилокси групи" для R^1 включають групи подібні до "ацилокси групи", яка є замісником вищезгаданого кільця А.

R^1 бажано є атомом водню.

40 [0022]

Приклади "алкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^2 , R^3 або R^4 включають групи подібні до "алкільної групи, яка необов'язково має замісник(и)", яка є замісником вищезгаданого кільця А.

45 Приклади "алкокси групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^2 , R^3 або R^4 включають групи подібні до "алкокси групи, яка необов'язково має замісник(и)", яка є замісником вищезгаданого кільця А.

50 Приклади "аміно групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^2 , R^3 або R^4 включають аміно групу, моно- C_{1-6} -алкіламіно групу (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), моно- C_{6-14} -ариламіно групу (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), ди- C_{1-6} -алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), ди- C_{6-14} -ариламіно групу (наприклад, дифеніламіно тощо) тощо.

[0023]

55 R^2 бажано є C_{1-6} -алкільною групою, C_{1-6} -алкокси групою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси групою або ди- C_{1-6} -алкіламіно групою. R^2 більш бажано є C_{1-3} -алкільною групою або C_{1-3} -алкокси групою.

R^3 бажано є атомом водню, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси групою або необов'язково галогенованою C_{1-6} -алкокси групою. R^3 більш бажано є C_{1-3} -алкокси групою, яка є галогенованою або необов'язково заміщеною C_{1-3} -алкокси групою.

60 R^4 бажано атомом водню або C_{1-6} -алкільною групою. R^4 більш бажано є атомом водню або C_{1-3} -алкільною групою (зокрема, бажано атомом водню).

[0024]

Конкретні приклади сполуки, представленої формулою (I) включають

2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол, 2-[[[3,5-диметил-4-метокси-2-піридиніл]метил]сульфініл]-5-метокси-1H-бензімідазол, 2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол натрію, 5-дифторметокси-2-[[[3,4-диметокси-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол, 2-[(RS)-[(4-метокси-3-метилpyridin-2-іл)метил]сульфініл]-5-(1H-pyrrol-1-іл)-1H-бензімідазол тощо.

[0025]

У даному винаході, більш бажано використовують бензімідазоли, такі як лансопразол, омепразол, S-омепразол, пантопразол, рабепразол, тенатопразол, ілапразол тощо та імідазопіридини більш бажано використовують як сполуку, представлену формулою (I), яка є PPI.

Серед них бажаним є лансопразол, тобто, 2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол.

Вищенаведена сполука (I) може бути представлена як рацемат або оптично активна форма, така як R-форма, S-форма. Наприклад, це може бути оптично активна форма лансопразолу, тобто R-форма або S-форма лансопразолу, тощо. Зокрема, бажаною є оптично активна форма, така як (R)-2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол тощо.

[0026]

У даному винаході, PPI може бути фармацевтично прийнятною сіллю сполуки, представленої формулою (I) або її оптично активною формою. Сіль бажано є фармацевтично прийнятною сіллю. Приклади солей включають солі неорганічної основи, солі органічної основи, солі основної амінокислоти, тощо.

[0027]

Бажані приклади солі неорганічної основи включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, калію тощо; солі лужно-земельних металів, такі як кальцій, магній тощо; сіль амонію тощо.

Бажані приклади солі органічної основи включають солі алкіламінів (триметиламін, триетиламін тощо), гетероциклічні аміни (піридин, піколін тощо), алканол аміни (етаноламін, диетаноламін, триетаноламін тощо), дициклогексиламін, N, N'-добензилетилендіамін тощо.

Бажані приклади солі основної амінокислоти включають солі аргініну, лізину, орнітину тощо.

Серед них бажаними є солі лужних металів та солі лужно-земельних металів. Бажаною є сіль натрію.

[0028]

Сполуку представлену формулою (I) одержують за відомим фахівцям у галузі способом, наприклад, способом, описаним у JP-A-61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 тощо або аналогічним способом. Окрім цього, оптично активну сполуку, представлену формулою (I) одержують за способом, таким як оптичне розчинення (фракційна перекристалізація, спосіб хіральної колонки, спосіб діастереомеру, спосіб з використанням мікроорганізмів або ферментів, тощо), асиметричне окислення тощо. Наприклад, R форму лансопразолу також одержують за способом, описаним у WO 00/78745, WO 01/83473, WO 01/87874 та WO 02/44167 тощо.

[0029]

Вищезгаданий фармацевтично активний інгредієнт, який знаходиться у твердій лікарській формі даного винаходу може бути одного, або двох, або більше видів (бажано 2 – 3 видів).

Фармацевтично активний інгредієнт розводять розчинником, який зазвичай використовують у медицині, харчовій промисловості тощо. Окрім цього, застосований фармацевтично активний інгредієнт можна обробити для маскування гіркого присмаку.

Загальний вміст вищезгаданого фармацевтично активного інгредієнта становить, наприклад, приблизно 0,01 - приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 0,05 - приблизно 30 мас. частин на 100 мас. частин лікарської форми даного винаходу.

[0030]

У даному винаході, "дрібні гранули" є такими як зазначено у Japanese Pharmacopoeia, 15 видання (порошок, де 10 % або менше від загальної кількості порошку проходить 75 мкм сито). Середній розмір частинок дрібних гранул (дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта) у лікарській формі даного винаходу бажано становить від приблизно 500 мкм або менше, бажано приблизно 400 мкм або менше, з метою запобігання утворення нерівної або порошковидної структури протягом введення лікарської форми даного

винаходу. Наприклад, розмір становить приблизно 100 - приблизно 500 мкм, бажано приблизно 100 - приблизно 400 мкм.

Доки не вказано протилежне, "середній розмір частинок" означає середній об'ємний діаметр (серединний діаметр: діаметр частинки що відповідає 50 % від загального розподілення).
 5 Приклади включають спосіб вимірювання розподілення розміру частинок лазерною дифракцією, зокрема, спосіб з використанням аналізатора розподілення розміру частинок лазерною дифракцією HEROS RODOS, вироблений Sympatec, Germany).

У даному винаході, "контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта" означає контроль за швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, так що не
 10 більше ніж 80 % фармацевтично активного інгредієнта, що міститься у лікарській формі, вивільнюється за 1 годину та не менше ніж 80 % фармацевтично активного інгредієнта, що міститься у лікарській формі, вивільнюється за 2-6 годин, у тесті на розчинення за Методом 2 тесту Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test та використовуючи 50 мМ фосфатний буфер (pH 7,0), вільний від поверхнево-активної речовини як досліджуваний розчин.

15 [0031]

Одним варіантом втілення "дрібних гранул" у лікарській формі даного винаходу є дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта (у даному документі інколи посилаються як на контрольоване вивільнення дрібних гранул), яка має покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно
 20 100 – до приблизно 700 %. Тому, дрібними гранулами даного винаходу з контрольованим вивільненням є (1) дрібні гранули одержані нанесенням покриття на кишкові дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, з вищезгаданим полімером або (2) дрібні гранули одержані шляхом покриття дрібних гранул головного лікарського засобу, які містять фармацевтично активний інгредієнт, кишковим полімером, яка містить вищенаведений полімер.

25 Коли "дрібні гранули" одержують шляхом покриття кишкових дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт, вищенаведеним полімером, де покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, бажано є верхнім шаром дрібних гранул. Кількість вищенаведеного полімеру становить приблизно 5 - приблизно 30 мас. %, бажано приблизно 5 - приблизно 25 мас. %, більш бажано
 30 приблизно 5 - приблизно 20 мас. %, по відношенню до кишкових дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт.

Один варіант втілення кишкових дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт, містить "шар з фармацевтично активним інгредієнтом" на "ядрі", поверх якого наносять "проміжний шар" та потім "кишкову плівку". "Ядро" та "проміжний шар" згадуються
 35 нижче.

У даному винаході, "гранули ядра" означають, наприклад, "ядро" та шари, такі як "шар з фармацевтично активним інгредієнтом", "проміжний шар" тощо, які покривають ядро, та стосується гранул перед нанесенням плівки з контрольованим вивільненням.

[0032]

40 Кишкові дрібні гранули у даному винаході бажано є дрібними гранулами з pH-залежним контрольованим вивільненням, які вивільнюють фармацевтично активний інгредієнт в залежності від pH. Дрібними гранулами з pH-залежним контрольованим вивільненням є, наприклад, гранули, отримані нанесенням покриття на гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, дрібні гранули, покриті плівкою з контрольованим вивільненням (кишковий покривний шар, покривний шар або їх комбінація тощо), або дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, диспергований матриксі з контрольованим вивільненням тощо. Вивільнення фармацевтично активного інгредієнта контролюється нанесенням на дрібні
 45 гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, плівки з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, або розпиленням фармацевтично активного інгредієнта на матрикс з контрольованим вивільненням.

50 [0033]

pH-залежне вивільнення означає розчинення/елюювання у середовищі з pH певного рівня або вищою. У кишкових дрібних гранулах, покритих кишковим покриттям, розчинення/елюювання та вивільнення фармацевтично активних інгредієнтів починається при
 55 pH приблизно 5,5. У даному винаході, елюювання бажано починається при вищому рівні pH (бажано не менше ніж pH 6,0 та не більше ніж 7,5, більш бажано не менше ніж pH 6,5 та менше ніж 7,2) та вивільнення фармацевтично активного інгредієнта у шлунку бажано є контрольованим. Тобто, приклади плівки з контрольованим вивільненням у даному винаході включають загальну кишкову плівку, яка розчиняється при pH приблизно 5,5, а також плівки з
 60 більшою затримкою вивільнення або з тривалим вивільненням фармацевтично активного

інгредієнта, такі як плівка, що розчиняється при більшому значенні рН та рН-залежним чином, або покривний шар, що контролює дифузію, де плівка сама по собі не розчиняється, а фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється крізь плівку або дрібні пори, утворені на плівці тощо.

Плівки з контрольованим вивільненням включають не тільки плівко-подібний покривний шар, а ще й покривний шар з більшою товщиною, а також, не тільки покривний шар, який повністю покриває гранули ядра або внутрішні шари, а також покривний шар, який покриває більшу частину гранул ядра або внутрішніх шарів, проте не всі. Покривний шар, який покриває більшість гранул ядра або внутрішніх шарів, покриває щонайменше 80 % або більше гранул ядра або поверхні внутрішніх шарів, бажано повністю.

У даному винаході, полімер, який складає кишкову плівку, бажано проявляє властивості контрольованого вивільнення. Приклади полімеру включають фталат гіпромелози, ацетат фталат целюлози, карбоксиметилетилцелюлозу, співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота, співполімер метакрилова кислота - етилакрилат, співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат фталат полівінілу та шелак тощо. Конкретні приклади комерційно наявних продуктів включають полімери, такі як фталат гіпромелози (HP-55, HP-50, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ацетат фталат целюлози, карбоксиметилетилцелюлозу (CMEC, виробництва Freund Corporation), співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота (Eudragit L100 (співполімер метакрилова кислота L) або Eudragit S100 (співполімер метакрилової кислоти S), виробництва Evonik Roehm), співполімер метакрилова кислота - етилакрилат (Eudragit L100-55 (висушений співполімер метакрилової кислоти LD) або Eudragit L30D-55 (співполімер метакрилової кислоти LD), виробництва Evonik Roehm), співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm), ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), полівінілцетат фталат, шелак тощо, бажано співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота, співполімер метакрилова кислота - етилакрилат, співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат тощо. Ці полімери можна використовувати як суміш двох або більше видів (бажано 2 – 3 видів).

Бажаний варіант втілення суміші включає змішаний полімер співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат та співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат.

Бажане співвідношення суміші співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат та співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат становить 50-100:50-0, бажано 85-100:15 – 0, у масовому співвідношенні.

[0034]

У бажаному варіанті втілення дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, гранули ядра, які містять щонайменше один фармацевтично активний інгредієнт, покриті плівкою з контрольованим вивільненням.

Такі гранули ядра отримують шляхом нанесення на неактивний носій, такий як ядро, фармацевтично активного інгредієнта, або шляхом гранулювання, використовуючи фармацевтично активний інгредієнт та носій, який зазвичай використовують у лікарських формах. Наприклад, таку форму отримують способом, описаним у JP-A-63-301816.

Середній розмір частинок "ядра" може становити від приблизно 40 до приблизно 350 мкм, бажано від приблизно 50 до приблизно 250 мкм, більш бажано 100-250 мкм, зокрема бажано від приблизно 100 до приблизно 200 мкм. Ядра з вищеописаним середнім розміром частинок включають частинки, які всі проходять крізь сито № 48 (300 мкм), приблизно 5 м/м% або менше залишку від загальної кількості крізь сито № 60 (250 мкм), та приблизно 10 м/м% або менше залишку від загальної кількості крізь сито № 270 (53 мкм). Питомий об'єм "ядра" становить 5 мл/г або менше, бажано 4 мл/г або менше, більш бажано 3 мл/г або менше.

Приклади неактивного носія, який використовують як "ядро", включають (1) сферичну гранулу кристалічної целюлози та лактози, (2) сферичну гранулу розміром 75-300 мкм кристалічної целюлози виробництва Asahi Kasei Corporation, CELPHERE), (3) гранулу розміром 50-250 мкм одержану з лактози (9 частин) та α -крохмалю (1 частина) шляхом гранулювання з перемішуванням, (4) мікрочастинку розміром 250 мкм або менше, отриману сортуванням сферичних гранул мікрокристалічної целюлози, описаним у JP-A 61-213201, (5) восковий продукт формований у сферу шляхом розпилення з охолодженням або гранулюванням розплаву, (6) продукт, такий як желатинова сфера, яка містить олію, (7) силікат кальцію, (8) крохмаль, (9) пористу частинку, таку як хітин, целюлоза, хітозан тощо, (10) нефасований порошок гранульованого цукру, кристалічної лактози, кристалічної целюлози, хлориду натрію

тощо, та їх лікарська форма. Також, ці ядра одержують відомим способом подрібнення або гранулювання, та просіюють для одержання частинок бажаного діаметру.

Приклади "сферичної гранули кристалічної целюлози та лактози" включають (i) сферичні гранули розміром 100-200 мкм одержані з кристалічної целюлози (3 частин) та лактози (7 частин) (наприклад, Nonpareil 105 (70-140) (діаметр частинки: 100-200 мкм), виробництва Freund Corporation), (ii) сферичні гранули розміром 150-250 мкм одержані з кристалічної целюлози (3 частин) та лактози (7 частин) (наприклад, Nonpareil NP-7:3, виробництва Freund Corporation), (iii) сферичні гранули розміром 100-200 мкм одержані з кристалічної целюлози (4,5 частин) та лактози (5,5 частин) (наприклад, Nonpareil 105T (70-140) (діаметр частинки: 100-200 мкм), виробництва Freund Corporation), (iv) сферичні гранули розміром 150-250 мкм одержані з кристалічної целюлози (5 частин) та лактози (5 частин) (наприклад, Nonpareil NP-5:5, виробництва Freund Corporation) тощо.

З метою одержання лікарської форми, яка зберігає придатну міцність та значну розчинність, "ядро" бажано є сферичною гранулою кристалічної целюлози та лактози, та більш бажано сферичною гранулою кристалічної целюлози та лактози, яка містить 50 мас. % або більше лактози. Також бажано є сферична гранула, яка містить приблизно 20 - приблизно 50 мас. %, бажано приблизно 40 - приблизно 50 мас. %, кристалічної целюлози та приблизно 50 - приблизно 80 мас. %, бажано приблизно 50 - приблизно 60 мас. % лактози.

Приклади "сферичної кристалічної целюлози" включають CELPHERE CP-203 (розмір частинок 150-300 мкм), CP-102 (розмір частинок 106 – 212 мкм), SCP-100 (розмір частинок 75 – 212 мкм) (всі виробництва Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) тощо.

Як ядро для використання у даному винаході, бажано застосовувати сферичну кристалічну целюлозу або сферичний гранулят кристалічної целюлози та лактози, та більш бажано 100-200 мкм сферичний гранулят 100-250 мкм сферичної кристалічної целюлози або кристалічної целюлози (4,5 частин) та лактози (5,5 частин).

Коли гранули ядра одержують шляхом нанесення покриття на фармацевтично активний інгредієнт ядра неактивного носія, як у нижче згаданих (1) дрібних гранулах з кишковим покривним шаром на гранулах ядра, та (2) дрібних гранулах з покривним шаром, що контролює дифузію, на гранулах ядра, або дрібних гранулах з кишковим покривним шаром та шаром, що контролює дифузію, у комбінації на гранулах ядра тощо, наприклад, гранули ядра одержують вологим гранулюванням, використовуючи роторний гранулятор з киплячим шаром (SPIR-A-FLOW виробництва Freund Corporation), тип MP-10 TOKU-2 виробництва POWREX Corporation), роликовий гранулятор з центрифугою (CF-mini, CF-360, виробництва Freund Corporation) або роторний гранулятор з киплячим шаром (MP-10, виробництва POWREX Corporation) тощо. Альтернативно, фармацевтично активний інгредієнт розпилюють як покриття додаючи розпалюваний розчин, який містить зв'язувальний агент тощо, на ядро неактивного носія, тощо. Хоча вибір пристрою для одержання не є обмеженим, наприклад, роликовий гранулятор з центрифугою тощо, бажано використовувати вказаний останнім. Покриття нанесене з використанням двох вищезгаданих видів пристроїв, можна об'єднувати для нанесення фармацевтично активного інгредієнту у дві стадії. Коли не використовують ядро неактивного носія, гранули ядра отримують шляхом використання наповнювача, такого як лактоза, цукроза, манітол, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза тощо, та фармацевтично активного інгредієнта, зв'язувального агента, такого як гіпромелоза (HPMC), гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, полівініловий спирт, макрогол, pluronic F68, гумарабік, желатин, крохмаль тощо, та додавання, у разі потреби, розріджувача, такого як натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскарбоксиметилцелюлоза (Ac-Di-Sol, виробництва FMC International), полівінілпіролідон, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC) тощо, гранулятор з перемішуванням, гранулятор з екструзією з розчину, гранулятор з псевдозрідженим шаром тощо. Вищезгаданий спосіб нанесення покриття також можна використовувати для покриття інших частинок, не таких як гранули ядра.

[0035]

У даному винаході, до гранул бажано додають основну неорганічну сіль, зокрема, до гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, з метою стабілізації фармацевтично активного інгредієнта (зокрема, фармацевтично активний інгредієнт нестабільний у кислоті) у лікарській формі. Основна неорганічна сіль бажано взаємодіє з фармацевтично активним інгредієнтом, та бажано однорідно перемішується з фармацевтично активним інгредієнтом.

Приклади "основної неорганічної солі" включають основні неорганічні солі натрію, калію, магнію та/або кальцію (наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат калію, важкий карбонат магнію, карбонат магнію, оксид магнію, гідроксид магнію тощо).

Кількість використаної основної неорганічної солі визначають в залежності від виду основної неорганічної солі та вона становить, наприклад, приблизно 0,3 - приблизно 200 мас. %, бажано приблизно 1 - приблизно 100 мас. %, більш бажано приблизно 10 - приблизно 50 мас. %, найбільш бажано приблизно 20 - приблизно 40 мас. %, від фармацевтично активного інгредієнта.

[0036]

Гранули ядра (гранулят, який містить фармацевтично активний інгредієнт) покривають полімерною сполукою для утворення проміжного покривного шару перед нанесенням нижче згаданої плівки з контрольованим вивільненням. Такі гранули використовують як гранули ядра. Наприклад, коли фармацевтично активний інгредієнт є нестабільним в кислотному середовищі, такої як РРІ тощо, наносять проміжний покривний шар для виключення безпосереднього контакту між гранулами ядра та плівкою з контрольованим вивільненням, що є бажаним для покращення стабільності фармацевтично активного інгредієнта. Такий проміжний покривний шар може бути сформований великою кількістю шарів. Вміст полімеру у плівці з контрольованим вивільненням становить приблизно 30 - приблизно 100 мас. %, бажано приблизно 35 - приблизно 90 мас. %, більш бажано приблизно 40 - приблизно 80 мас. % від гранул, покритих проміжним покривним шаром. Вміст полімеру у плівці з контрольованим вивільненням бажано приблизно 50 - приблизно 100 мас. % від гранул, покритих проміжним покривним шаром.

Приклади сполук для проміжного покривного шару включають полімери, такі як L-НРС, гідроксипропілцелюлоза, НРМС (наприклад, ТС-5 тощо), полівінілпіролідон, полівініловий спирт, метилцелюлоза, гідроксиетилметилцелюлоза тощо, цукроза [очищена цукроза (порошкоподібна (порошок цукру), не-порошкоподібна) тощо], крохмалений цукор, такий як кукурудзяний крохмаль тощо, які відповідно додають з сахаридами, такими як лактоза, мед та цукровий спирт (D-манітол, ерітритол тощо) тощо. Бажаними є L-НРС, НРМС, D-манітол та їх суміші. Проміжний покривний шар може, у разі потреби, відповідно містити, окрім вказаних сполук, наповнювач (наприклад, маскувальний агент (оксид титану тощо), антистатик (оксид титану, тальк тощо)), для одержання лікарської форми.

Кількість проміжного покривного шару загалом становить приблизно 0,02 мас. частин - приблизно 1,5 мас. частин, бажано приблизно 0,05 - приблизно 1 мас. частин, на 1 мас. частин "гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт".

Покриття можна наносити звичайним способом. Наприклад, у бажаному способі, вищезгаданий компонент проміжного покривного шару розводять очищеною водою тощо, та розпилюють як рідину. У цьому випадку, зв'язувальну речовину, таку як гідроксипропілцелюлоза тощо, бажано розпилюють одночасно.

[0037]

Дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта та які містяться у лікарській формі даного винаходу, бажано є дрібними гранулами з кишковим покривним шаром та/або покривним шаром з контрольованою дифузією на вищезгаданих гранулах ядра, або дрібними гранулами, де фармацевтично активний інгредієнт диспергує у матриксі з контрольованим вивільненням.

На плівку з контрольованим вивільненням даного винаходу можна наносити кишковий покривний шар або покривний шар з контрольованою дифузією. Більш того, плівки з контрольованим вивільненням даного винаходу можуть містити покривний шар та покривний шар з контрольованою дифузією у комбінації.

(1) Дрібні гранули з кишковим покривним шаром на гранулах ядра

У одному варіанті втілення таких дрібних гранул, плівку з контрольованим вивільненням утворюють на вищенаведених гранулах ядра, та плівкою є бажано дрібні гранули з кишковим покривним шаром. Кишковий покривний шар у даному винаході містить покривну сполуку (полімер), яка розчиняється/елює у рН-залежній манері з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, та сполука утворює кишковий покривний шар. "рН-залежна манера" означає розчинення/елювання у середовищі з рН даного рівня або вищим для вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, як вказано вище.

Кишковий покривний шар містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %.

Більш того, два або більше видів (бажано 2-3 види) полімерів, як покривні сполуки для вищезгаданого кишкового покривного шару, можна послідовно наносити для утворення багат шарового покриття. Для утворення двох або більше видів плівки, яка розчиняється при різних рН, наприклад, у комбінації можна застосовувати полімер, який розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0, та полімер, який розчиняється при значенні рН не менше ніж

pH 7,0. Наприклад, у комбінації можна застосовувати полімер, який розчиняється при значенні pH не менше ніж pH 6,0 та полімер, який розчиняється при значенні pH не менше ніж pH 7,0 у співвідношенні 1:0,5-1:5.

Більш того, кишковий покривний шар даного винаходу може містити, у разі потреби, пластифікатор, такий як поліетиленгліколь, дибутил себацинат, диетилфталат, триацетин, триетилцитрат тощо, стабілізатор, тощо. Наприклад, коли пластифікатором є триетилцитрат та кількість триетилцитрату є підвищеною, зменшується кількість кишкового покривного шару, внаслідок чого дрібні гранули зменшуються, тим самим забезпечуючи зменшення всієї лікарської форми. Кількість покривної сполуки, що контролює вивільнення, становить приблизно 20 - приблизно 100 мас. %, бажано приблизно 30 - приблизно 90 мас. %, більш бажано приблизно 40 - приблизно 80 мас. %, по відношенню до дрібних гранул з плівкою з контрольованим вивільненням. Елюювання фармацевтично активного інгредієнта з таким чином отриманих дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта бажано становить не більше ніж 10 % за 2 години, що виражено співвідношення розчинення у розчині з pH 1,2, та не більше ніж 5 % за годину та не менше ніж 60 % за 8 годин, що виражено співвідношення розчинення у розчині з pH 6,8.

Таким чином отримані дрібні гранули з плівкою з контрольованим вивільненням можуть бути покриті сполукою, яка стає в'язкою при контакті з водою, такою як поліетиленоксид (PEO, наприклад, Polyox WSR303, молекулярна маса 7000000), Polyox WSR Coagulant молекулярна маса 5000000), Polyox WSR 301 молекулярна маса 4000000), Polyox WSR N-60K молекулярна маса 2000000), Polyox WSR 205 молекулярна маса 600000); виробництва Dow Chemical), гіпомелоза (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), карбоксиметилцелюлоза (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), гідроксипропілцелюлоза (HPC, наприклад, HPC-H, виробництва Nippon Soda Co., Ltd.), гідроксиетилцелюлоза (HEC), полімер карбоксивинілу (Hibiswako (R)103, 104, 105, виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; карбопол943, виробництва Goodrich), хітозан, альгінат натрію, пектин тощо.

[0038]

(2) Дрібні гранули з покривним шаром на гранулах ядра

Дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта є дрібними гранулами з плівкою з контрольованим вивільненням на гранулах ядра, яка містить фармацевтично активний інгредієнт. Як плівку вказують, дрібні гранули з покривним шаром. Покривний шар у даному винаході є шаром, який контролює вивільнення фармацевтично активного інгредієнта шляхом дифузії. Такий покривний шар містить полімер, що утворює плівку, яка контролює дифузію. Приклади полімеру, що утворює плівку, яка контролює дифузію, включають співполімер етилакрилат - метилметакрилат - триметиламоніюетилметакрилат хлорид (Eudragit RS (аміноалкілметакрилат співполімер RS) та Eudragit RL (аміноалкілметакрилат співполімер RL), виробництва Evonik Roehm), співполімер метилметакрилат - етилакрилат (Eudragit NE30D, виробництва Evonik Roehm), етилцелюлозу тощо. Бажаними прикладами є співполімер етилакрилат - метилметакрилат - триметиламоніюетилметакрилат хлорид та співполімер метилметакрилат - етилакрилат. Ці полімери, що утворюють плівку, яка контролює дифузію, також використовують як суміш одного або кількох їх видів.

Два або більше види полімеру, що утворює плівку, яка контролює дифузію, у покривному шарі можуть існувати у суміші у придатному співвідношенні, та також використовуються як суміш з гідрофільною поро-утворюючою сполукою HPMC, HPC, полімером карбоксивинілу, поліетиленгліколем 6000, лактозою, манітолом, органічною кислотою тощо у певному співвідношенні.

Плівка з контрольованим вивільненням у даному винаході може бути плівкою, яка містить кишковий покривний шар та покривний шар у комбінації. Дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта можна покривати плівкою з контрольованим вивільненням, яка містить вищенаведений покривний шар та вищенаведений кишковий покривний шар (1) у комбінації. Приклади включають (i) форму, де гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покриті кишковим покривним шаром, та покривним шаром, (ii) форму, де гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покриті покривним шаром та кишковим покривним шаром, та (iii) форму, де гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покриті сумішшю покривної сполуки з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта у pH-залежній манері, яка утворює вищенаведений кишковий покривний шар, та вищенаведеного полімеру, що утворює плівку, яка контролює дифузію, для утворення покривного шару тощо.

Покривні шари (i) та (ii), у разі потреби, можуть бути утворені як багат шарові покриття. Покривна сполука з рН-залежним контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, та полімер, що утворює плівку, яка контролює дифузію, (iii) можуть бути рівномірно перемішані або частково нерівномірно. Співвідношення покривної сполуки з рН-залежним контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, та полімеру, що утворює плівку, яка контролює дифузію, у суміші становить 1:10-10:1, більш бажано 1:5-10:1, ще більш бажано 1:1-9:1.

[0039]

Для отримання дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта після наведеного часу затримки, перед нанесенням вищенаведеного покривного шару наносять набухаючи сполуки, такі як дезінтегрант тощо, для утворення шару розріджувача між гранулами ядра та плівкою з контрольованим вивільненням. Другим шаром бажано наносять у визначеному співвідношенні, наприклад, набухаючи сполуки, такі як кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol, виробництва FMC International), кармелоза кальцію (ECG505, виробництва Gotoku Yakuhin), кросповідон (ISP Inc), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) тощо попередньо наносять на гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, та співполімер етилакрилат - метилметакрилат - триметиламоніуметилетакрилат хлорид (Eudragit RS or Eudragit RL, виробництва Evonik Roehm), співполімер метилметакрилат - етилакрилат (Eudragit NE30D, виробництва Evonik Roehm), етилцелюлоза тощо по однині або у суміші, або плівку з контрольованим вивільненням, отриману шляхом змішування поро-утворюючої гідрофільної сполуки HPMC, HPC, полімеру карбоксивинілу, поліетиленгліколю 6000, лактози, манітолу, органічної кислоти тощо.

Такі покривні сполуки для вторинного покриття можуть бути кишковим полімером, який вивільнює фармацевтично активний інгредієнт у рН-залежній манері, таким як фталат гіпромелози (HP-55, HP-50, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), ацетат фталат целюлози, карбоксиметилетилцелюлоза (CMEC, виробництва Freund Corporation), співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота (Eudragit L100 (співполімер метакрилова кислота L) або Eudragit S100 (співполімер метакрилова кислота S), виробництва Evonik Roehm), співполімер метакрилова кислота - етилакрилат (Eudragit L100-55 (сухий співполімер метакрилова кислота LD) або Eudragit L30D-55 (співполімер метакрилова кислота LD), виробництва Evonik Roehm), співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm), ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), полівінілцетат фталат, шелак тощо.

Кількість покривної сполуки, яку використовують для контролювання вивільнення шляхом контролювання дифузії, бажано дорівнює приблизно 1 - приблизно 200 %, бажано приблизно 2 - приблизно 100 %, більш бажано приблизно 5 - приблизно 60 %, по відношенню до гранул ядра.

[0040]

Покриття може містити, у разі потреби, пластифікатор, такий як поліетиленгліколь, дибутил себацінат, диетилфталат, триацетин, триетилцитрат тощо, стабілізатор тощо. Таким чином одержані дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта можуть бути покриті сполукою, яка стає в'язкою при контакті з водою, такою як поліетиленоксид (PEO, наприклад, Polyox WSR303 молекулярна маса 7000000), Polyox WSR Coagulant молекулярна маса 5000000), Polyox WSR 301 молекулярна маса 4000000), Polyox WSR N-60K молекулярна маса 2000000), Polyox WSR 205 молекулярна маса 600000); виробництва Dow Chemical), гіпромелоза (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), карбоксиметилцелюлоза (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), гідроксипропілцелюлоза (HPC, наприклад, HPC-H, виробництва Nippon Soda Co., Ltd.), гідроксиетилцелюлоза (HEC), полімер карбоксивинілу (Hibiswako (R)103, 104, 105, виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; карбопол 943, виробництва Goodrich), хітозан, альгінат натрію, пектин тощо, та отримані дрібні гранули використовують як дрібні гранули з контрольованим вивільненням.

[0041] Коли вищенаведені (1) дрібні гранули з кишковим покривним шаром на гранулах ядра та (2) дрібні гранули з покривним шаром на гранулах ядра є дрібними гранулами з двома або більше видами плівки з контрольованим вивільненням, з різними умовами вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, шар, який містить фармацевтично активний інгредієнт, може бути утворено між плівкою з контрольованим вивільненням. Варіант втілення багат шарової структури, яка містить фармацевтично активний інгредієнт між плівкою з контрольованим вивільненням, включає дрібні гранули, одержані шляхом покриття дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта плівкою з

контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта та вищенаведеною плівкою з контрольованим вивільненням.

[0042]

(3) Дрібні гранули з фармацевтично активним інгредієнтом, розподілені у матриксі з контрольованим вивільненням

Інша форма дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта включає дрібні гранули з фармацевтично активним інгредієнтом, розподілені у матриксі з контрольованим вивільненням. Таке контрольоване вивільнення дрібних гранул отримують шляхом однорідного розподілення фармацевтично активного інгредієнта у воску, такому як гідрогенована касторова олія, гідрогенована рапсова олія, стеаринова кислота, стеарол тощо, або гідрофобному носії, такому як естер жирної кислоти і полігліцерину тощо. Матрикс з контрольованим вивільненням є композицією, де фармацевтично активний інгредієнт рівномірно розподілено у носії та, у разі потреби, наповнювач, такий як лактоза, манітол, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза тощо, який зазвичай використовують у лікарських формах, є розподіленим разом з фармацевтично активним інгредієнтом. Більш того, порошок, з якого отримують в'язкий гель при контакті з водою, такий як поліоксиетиленоксид, поперечнозшитий полімер акрилової кислоти (Hibiswako (R)103, 104, 105, карбопол), HPMC, HPC, хітозан тощо, може бути розподілений у матриксі з контрольованим вивільненням разом з фармацевтично активним інгредієнтом та носієм.

Для одержання лікарської форми застосовують відомі у галузі способи, такі як висушування розпиленням, охолодження розпиленням, гранулювання з розплаву тощо.

Таким чином отримані дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта можуть бути покриті сполукою, яка стає в'язкою при контакті з водою, такою як поліетиленоксид (PEO, наприклад, Polyox WSR303 молекулярна маса 7000000), Polyox WSR Coagulant молекулярна маса 5000000), Polyox WSR 301 молекулярна маса 4000000), Polyox WSR N-60K молекулярна маса 2000000), Polyox WSR 205 молекулярна маса 6000000); виробництва Dow Chemical), гіпромелоза (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), карбоксиметилцелюлоза (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), гідроксипропілцелюлоза (HPC, наприклад, HPC-H, виробництва Nippon Soda Co., Ltd.), гідроксиетилцелюлоза (HEC), полімер карбоксивинілу (Hibiswako (R)103, 104, 105, виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; карбопол 943, виробництва Goodrich), хітозан, альгінат натрію, пектин тощо, та отримані дрібні гранули використовують як дрібні гранули з контрольованим вивільненням.

Дрібні гранули з контрольованим вивільненням можуть мати вищенаведені різноманітні плівки з контрольованим вивільненням, матрикс з контрольованим вивільненням тощо у комбінації.

[0043]

За рахунок утворення верхнього шару з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 % - приблизно 700 %, після одержання вищенаведених кишкових дрібних гранул, "дрібні гранули" проявляли зменшений розрив протягом таблетування.

Бажано, покривний шар з полімеру, є верхнім шаром.

[0044]

З іншої сторони, при використанні вищенаведених "(1) дрібних гранул з кишковим покривним шаром на гранулах ядра", де кишковий покривний шар містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, "дрібні гранули" проявляють зменшений розрив протягом таблетування навіть без нанесення верхнього шару з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 % після одержання кишкових дрібних гранул.

Наприклад, при використанні одного вищенаведеного полімеру, який забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, використовують суміш полімеру та іншого кишкового полімеру.

Приклади інших кишкових полімерів включають водні кишкові полімерні основи, такі як фталат гіпромелози, ацетат фталат целюлози, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилова кислота [наприклад, Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (торгова назва; виробництва BASF), POLYQUID PA30 (торгова назва; виробництва Sanyo Chemical Industry) тощо], карбоксиметилетилцелюлоза, шелак, тощо. Зокрема, бажаним є співполімер метакрилова кислота.

Бажаним варіантом втілення кишкових дрібних гранул даного винаходу без полімерного верхнього шару є застосування полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 % у кишковому покривному шарі у співвідношенні 1-100

мас. %, бажано 5-80 мас. %, по відношенню до гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт.

Бажаним варіантом втілення суміші з іншим кишковим полімером є змішаний полімер співполімеру метакрилової кислоти - метилакрилат - метилметакрилат та співполімеру метакрилової кислоти - етилакрилат.

Бажане співвідношення суміші співполімеру метакрилової кислоти - метилакрилат - метилметакрилат та співполімеру метакрилової кислоти - етилакрилат у масовому співвідношенні становить 50-100:50-0, бажано 85-100:15 – 0.

Кишковий покривний шар може містити пластифікатор. Як пластифікатор використовують триетилцитрат, поліетиленгліколь, диетилфталат, триацетин, гліцерин, естер жирних кислот і гліцерин, кунжутну олію, касторову олію тощо, проте бажаним є триетилцитрат.

Вміст пластифікатора у кишковій плівці становить приблизно 1 - приблизно 20 мас. %, бажано приблизно 3 - приблизно 15 мас. %, більш бажано приблизно 5 - приблизно 12 мас. %, від маси твердого полімеру.

[0045]

Кишкові дрібні гранули можуть додатково утворювати покривний шар, який містить водорозчинний цукровий спирт (манітол тощо), незалежно від наявності або відсутності покривного шару з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %. При додаванні такого водорозчинного цукрового спирту, (I) з огляду на те, що манітол використовують як добавку до лікарської форми, яка відрізняється від дрібних гранул, афінність дрібних гранул може бути покращеною, та (II) може бути попереджена коагуляція дрібних гранул.

[0046]

З метою одержання більш швидкого підвищення концентрації в крові після прийняття дози, більш ранньої ефективності, постійної терапевтично ефективної концентрації протягом довгого часу, зменшення частоти прийому, ефективного лікування малою дозою та зменшення бічних ефектів, викликаних збільшенням концентрації в крові, орально дезінтегрована тверда лікарська форма даного винаходу може містити два або більше видів (бажано 2-3 види) дрібних гранул з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта.

[0047]

Розмір дрібних гранул у даному винаході становить приблизно 500 мкм або менше, бажано приблизно 400 мкм або менше (наприклад, приблизно 100 мкм - приблизно 500 мкм, бажано приблизно 100 мкм - приблизно 400 мкм). Використовуючи два або більше видів дрібних гранул з різними рівнями вивільнення, також можна сформувати лікарську форму з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта з дрібних гранул. Можуть бути одержані дрібні гранули з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, які можуть містити однакову кількість фармацевтично активного інгредієнта, або комбінаційного агента, який містить інший фармацевтично активний інгредієнт.

[0048]

Тобто, даний винахід стосується орально дезінтегрованої твердої лікарської форми, яка містить комбінацію (1) дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які мають покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 % та (2) дрібних гранул з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта з дрібних гранул (1).

[0049]

Наприклад, лікарська форма даного винаходу є, наприклад, орально дезінтегруючою твердою лікарською формою, яка містить (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які мають покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 % та (2) дрібні гранули В з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта з дрібних гранул (1). Ця лікарська форма детально описана як варіант здійснення, проте форма не обмежується такого.

Дрібні гранули А є дрібними гранулами з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта та які мають покривний шар з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, як зазначалось вище. Бажано, вищенаведений покривний шар є верхнім шаром дрібних гранул А. У разі потреби, також утворюють покривний шар, який містить водорозчинний цукровий спирт (манітол тощо).

[0050]

Один варіант втілення дрібних гранул В у вищенаведеній лікарській формі даного винаходу описано далі.

Середній розмір частинок дрібних гранул В у даному винаході становить приблизно 500 мкм або менше, бажано приблизно 400 мкм або менше (наприклад, приблизно 100 мкм - приблизно 500 мкм, бажано приблизно 100 мкм - приблизно 400 мкм), з метою запобігти шороховатості або порошкоподібності текстури протягом прийому орально дезінтегрованої твердої лікарської форми даного винаходу.

[0051]

Фармацевтично активний інгредієнт міститься у дрібних гранулах В у співвідношенні, наприклад, 1-50 мас. частин, бажано 2-20 мас. частин, на масу 100 мас. частин дрібних гранул В.

Фармацевтично активний інгредієнт у дрібних гранулах А та дрібних гранулах В у лікарській формі даного винаходу можуть бути однаковими. У цьому випадку, масове співвідношення фармацевтично активного інгредієнта становить 1:10-10:1.

[0052]

Коли фармацевтично активний інгредієнт є нестабільним в кислотному середовищі, такої як РРІ тощо, бажано додають основну неорганічну сіль для стабілізування фармацевтично активного інгредієнта у лікарській формі. Приклади основної неорганічної солі включають солі подібні до дрібних гранул А.

Кількість використаної основної неорганічної солі визначають відповідно до виду основної неорганічної солі, та становить, наприклад, 0,3-200 мас. %, бажано 1-100 мас. %, більш бажано 10-50 мас. %, більш бажано 20-40 мас. %, по відношенню до фармацевтично активного інгредієнта.

[0053]

Дрібні гранули В можуть містити ядро з або без фармацевтично активного інгредієнта. Ядро є подібним до неактивного носія, який можуть містити дрібні гранули А.

Ядро покривають фармацевтично активним інгредієнтом тощо, та покривають способом відомим фахівцям у галузі з метою маскування смаку та запаху, кишкових властивостей або безперервного вивільнення. Приклади покривального агента у даному документі включають водну кишкову полімерну основу, таку як фталат гіпромелози, ацетат фталат целюлози, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилової кислоти [наприклад, Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (торгова назва; виробництва BASF), POLYQUID PA30 (торгова назва; виробництва Sanyo Chemical Industry) тощо], співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат (наприклад, Eudragit FS30D тощо), карбоксиметилетилцелюлоза, шелак тощо; сполуку з постійним вивільненням, таку як співполімер метакрилова кислота [наприклад, Eudragit NE30D (торгова назва), Eudragit RL30D (торгова назва), Eudragit RS30D (торгова назва) тощо] тощо; водо-розчинний полімер; пластифікатори, такі як триетилцитрат, поліетиленгліколь, ацетильований моногліцерид, триацетин, касторова олія тощо, тощо.

Вказані приклади також можна використовувати як суміш одного або кількох видів.

Конкретні приклади дрібних гранул В у даному винаході включають форму, де кишковий покривний шар нанесено на гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт. Кишкові покривний шар на дрібних гранулах В у даному винаході містить один або кілька видів водної кишкової полімерної основи, вибраної з фталату гіпромелози, ацетату фталату целюлози, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, співполімеру метакрилова кислота, співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, карбоксиметилетилцелюлози та шелаку.

Бажаним кишковим покривним шаром на дрібних гранулах В є змішаний полімер співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат (наприклад, Eudragit L30D-55) та співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат (наприклад, Eudragit FS30D). Бажане співвідношення суміші співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат та співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат становить 0-85:100-15, бажано 70-85:30 - 15, у масовому співвідношенні.

Дрібні гранули В бажано є дрібними гранулами з рН-залежним контрольованим вивільненням, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покритий плівкою з контрольованим вивільненням, що містить полімер, який розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0 та не більше ніж рН 7,5. Плівку з контрольованим вивільненням зазвичай наносять на гранули ядра за допомогою проміжного покривного шару, та вміст полімеру у плівці з контрольованим вивільненням становить приблизно 10 - приблизно 70 мас. %, бажано приблизно 15 - приблизно 65 мас. %, більш бажано приблизно 20 - приблизно 60 мас. %, по відношенню до дрібних гранул, покритих проміжним покривним шаром. Шляхом контролювання вмісту полімеру, можна контролювати здатність до вивільнення фармацевтично активного

інгредієнта з таких дрібних гранул В та, в результаті, він може більш швидко вивільнюватись, ніж з дрібних гранул А.

Кишковий покривний шар дрібних гранул В може містити полімер, який зазвичай розчиняється при рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0. В результаті, дрібні гранули В вивільнюють більш швидко, ніж дрібні гранули А.

Кишкові покривний шар бажано отримують, використовуючи водну кишкову полімерну основу та субстрат з постійним вивільненням та, у разі потреби, пластифікатор тощо у комбінації.

Бажаною водною кишковою полімерною основою є співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, співполімер метакрилова кислота - етилакрилат, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози та карбоксиметилетилцелюлоза.

Кишковий покривний шар дрібних гранул В у даному винаході може містити субстрат з постійним вивільненням. Субстрат з постійним вивільненням бажано є співполімером метилметакрилат - етилакрилат або етилцелюлоза.

Кількість використаного вищенаведеного субстрату з постійним вивільненням становить приблизно 5 - приблизно 30 мас. частин, бажано приблизно 5 - приблизно 15 мас. частин, на 100 мас. частин водної кишкової полімерної основи.

[0054]

Дрібні гранули В також одержують відомим способом гранулювання, як у випадку дрібних гранул А.

"Спосіб гранулювання" включає, наприклад, роторний спосіб гранулювання (наприклад, роликове гранулювання з центрифугою, тощо), гранулювання з киплячим шаром (наприклад, роторне гранулювання з киплячим шаром, гранулювання з киплячим шаром, тощо), гранулювання з перемішуванням тощо. Серед інших бажаним способом гранулювання є гранулювання з киплячим шаром, більш бажаним є роторне гранулювання з киплячим шаром.

Конкретний приклад "роторного способу гранулювання" включає спосіб з використанням "CF приладу" виробництва Freund Corporation тощо. Конкретні приклади "роторного способу гранулювання з киплячим шаром" включають способи, які використовують "SPIR-A-FLOW", "multi plex" виробництва Powrex Corporation, "New-Marumerizer" виробництва Fuji Paudal Co., Ltd., тощо. Спосіб розпилювання суміші вибирають в залежності від виду гранулятора, та це може бути будь-який з наступних: спосіб верхнього розпилення, спосіб нижнього розпилення, спосіб тангенціального розпилення, тощо. Серед інших, спосіб тангенціального розпилення є бажаним.

[0055]

Зокрема, наприклад, використовуючи спосіб одержання (нанесення покриття) описаний у JP-A-5-092918, та спосіб нанесення покриття на ядро, яке містить кристалічну целюлозу та лактозу з фармацевтично активним інгредієнтом (наприклад, а фармацевтично активний інгредієнт нестабільний в кислотному середовищі) та, у разі потреби, основну неорганічну сіль, зв'язувальну речовину, лубрикант, наповнювач, водо-розчинний полімер тощо, одержують гранули ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт.

Вищенаведені сполуки використовують як основну неорганічну сіль, зв'язувальну речовину, лубрикант та наповнювач.

[0056]

Хоча ядро може містити фармацевтично активний інгредієнт, завдяки покривному шару, який містить а фармацевтично активний інгредієнт, що контролює вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, ядро не може містити фармацевтично активний інгредієнт.

Ядро бажано є настільки сферичним, як тільки можна, з метою мінімізації різниці у кількості покриття.

Відношення покривного шару до ядра вибирають з діапазону починаючи з такого, що контролює розчинення фармацевтично активного інгредієнта та розмір гранул композиції та дорівнює, наприклад, зазвичай приблизно 50 - приблизно 400 мас. частин на 100 мас. частин ядра.

Покривний шар може бути утворено великою кількістю покривних шарів. Відповідно вибирають комбінацію покривних шарів, таку як покривний шар без вмісту фармацевтично активного інгредієнта, покривний шар для основи, кишковий покривний шар тощо, з яких складають покривні шари.

Для нанесення покриття на ядро використовують, наприклад, суміш вищенаведеного фармацевтично активного інгредієнта та водо-розчинного полімеру. Суміш може бути розчином або дисперсією, яку готують, використовуючи воду або органічний розчинник, такий як етанол тощо, або їх суміш.

Хоча концентрація водо-розчинного полімеру у суміші різниться залежно від співвідношення фармацевтично активного інгредієнта та добавки, вона зазвичай дорівнює приблизно 0,1 - приблизно 50 мас. %, бажано приблизно 0,5 - приблизно 10 мас. %, з метою підтримання зв'язування фармацевтично активного інгредієнта до ядра, а також для підтримання в'язкості суміші для запобігання зменшення здатності до обробки.

[0057]

Коли покривний шар включає багато шарів, концентрація фармацевтично активного інгредієнта у кожному шарі може бути зміненою послідовно або поступово шляхом вибору вмісту водо-розчинного полімеру або рівню в'язкості суміші або шляхом послідовного покриття, використовуючи суміші, які відрізняються за співвідношенням фармацевтично активного інгредієнта та інших добавок у сумішах. У цьому випадку, покриття представлено сумішшю, яка містить водо-розчинний полімер у кількості в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, коли покривні шари взагалі містять від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. % водорозчинного полімеру. Окрім цього, покривний шар, який містить велику кількість шарів можуть містити інертні плівки, утворені відомим способом, таким чином, щоб інертна плівка блокувала кожен шар, який містить фармацевтично активний інгредієнт.

Коли використовують два або більше несумісних видів фармацевтично активного інгредієнта, ядро покривають кожною сумішшю кожного фармацевтично активного інгредієнта разом або окремо.

Покрите ядро висушують, та пропускають крізь сито для отримання гранул ядра однорідного розміру частинок. Форма гранул ядра зазвичай відповідає ядру, та таким чином отримують приблизно сферичну композицію. Як сито використовують, наприклад, кругле сито № 50 (300 мкм). Гранули ядра отримують відбором частинок, що пройшли крізь кругле сито № 50.

[0058]

Вищезгадану дрібну гранулу одержують покриванням гранул ядра кишковим покривним шаром для захисту фармацевтично активного інгредієнта або розчинення у кишечнику, згідно з тим, як описано у вищенаведеному способі гранулювання. У разі потреби, дрібна гранула може бути додатково покрита водорозчинним цукровим спиртом (бажано манітолом). При покриванні водорозчинним цукровим спиртом, покращується стабільність орально-дезінтегрованої таблетки, яка містить дрібні гранули.

Кишковий покривний шар містить, наприклад, комбінацію водної кишкової полімерної основи, основу з безперервним вивільненням, пластифікатор тощо як описано вище, та бажано є шаром товщиною від приблизно 20 до приблизно 70 мкм, бажано від приблизно 30 до приблизно 50 мкм та, який покриває всю поверхню композиції, яка містить фармацевтично активний інгредієнт. Таким чином, коли діаметр частинки композиції є меншим, мас. % кишкового покривного шару у всіх дрібних гранул є вищим. У дрібних гранулах даного винаходу, кишковий покривний шар становить приблизно 30 до приблизно 70 мас. %, бажано приблизно 50 до приблизно 70 мас. % від всіх дрібних гранул.

Кишковий покривний шар може складатись з великої кількості шарів (наприклад, 2-3 шарів). Спосіб нанесення включає нанесення композиції кишкового покривного шару, який містить поліетиленгліколь, кишкового покривного шару, який містить триетилцитрат, та кишкового покривного шару, який містить поліетиленгліколь.

[0059]

Верхній шар дрібних гранул В також може бути покритим покривним шаром, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, як у випадку дрібних гранул А. Верхній шар покривають покривним шаром, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, способом, таким як для вищенаведених дрібних гранул А.

[0060]

Тверда лікарська форма (наприклад, таблетка) даного винаходу одержують за звичайним способом у галузі фармацевтики.

Такі способи включають, наприклад, спосіб, який включає перемішування вищенаведених дрібних гранул (одиначних дрібних гранул, або 2-3 видів дрібних гранул, таких як вищенаведені дрібні гранули А та дрібні гранули В тощо) та "добавок", та формування, у разі потреби, після цього висушування. Бажаним є спосіб, який містить змішування дрібних гранул та добавок, у разі потреби, з водою, та формування, у разі потреби, після цього висушування.

"Стадію перемішування" за будь-якою звичайною технологією, такою як перемішування, розтирання, гранулювання, тощо Вищевказану "стадію перемішування" здійснюють, наприклад, використовуючи пристрій, такий як Vertical Granulator GV10 виробництва Powrex Corporation), Universal Kneader виробництва Hata Ferrum Works Co., Ltd.), пристрій для нанесення покриття з

псевдо зрідженим шаром LAB-1 та FD-3S виробництва Powrex Corporation), міксер V-форми, барабанний змішувач, тощо.

Спосіб одержання шляхом вологого таблетування є бажаним способом, описаним у JP-A-5-271054 тощо. Також їх одержують шляхом висушування, після зволоження. Спосіб бажано є способом, описаним у JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 тощо. Тобто, бажано зменшити твердість шляхом зволоження перед або після таблетування та наступного висушування.

Коли тверда лікарська форма представлена таблеткою, наприклад, "формування" здійснюють шляхом штампування під тиском від приблизно 0,5 - приблизно 3 тон/см², бажано від приблизно 1 - приблизно 2 тон/см² та використовуючи таблетувальну машину з одним пуансоном (виробництва KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), роторну таблетувальну машину (виробництва KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) тощо.

"Висушування" здійснюють будь-яким придатним способом для висушування лікарських форм, таким як вакуумна сушка, сушка з псевдозрідженим шаром тощо.

Як добавку для перемішування з дрібними гранулами використовують, наприклад, водорозчинний цукровий спирт, кристалічну целюлозу або L-HPC. Орально дезінтегруючи тверду лікарську форму для орального введення одержують шляхом додатково додавання та перемішування зв'язувальної речовини, підкислювача, газоутворювального агента, штучного підсолоджувача, коригента, лубриканта, барвника, стабілізатора, наповнювача, розріджувача, тощо, та формуванням суміші під тиском. Альтернативно, дисперсію фармацевтично активного інгредієнта у воді поміщають у прес-форму (наприклад, прес-форма РТР), висушують ліофілізатором або циркуляційним висушувачем, та герметично висушують для одержання формованої таблетки.

Термін "водорозчинний цукровий спирт" означає цукровий спирт, який потребує менше ніж 30 мл води для розчинення протягом приблизно 30 хв., при додаванні 1 г цукрового спирту до води та ретельному перемішуванні при 20 °C протягом 30 сек. кожні 5 хв.

Приклади "водорозчинного цукрового спирту" включають манітол, сорбітол, малтітол, гідрований гідролізат крохмалю, ксилітол, відновлена палатіноза, ерітритол, тощо. Бажані приклади "водорозчинного цукрового спирту" включають манітол, ксилітол та ерітритол. Водорозчинний цукровий спирт може представляти суміш двох або більше видів у придатному співвідношенні. Ерітритол умовно одержують шляхом ферментації глюкози як вихідного матеріалу з дріжджами тощо. У даному винаході, використовують ерітритол з розміром частинок 50 меш або менше. Ерітритол є комерційно наявним (Nikken Chemicals Co., Ltd., тощо).

Кількість "водорозчинного цукрового спирту" зазвичай дорівнює приблизно 3 до приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 5 до приблизно 30 мас. частин від 100 мас. частин всієї лікарської форми.

"Кристалічну целюлозу" одержують частковою деполімеризацією α -целюлози з наступною очисткою. "Кристалічна целюлоза" також включає мікрокристалічну целюлозу. Конкретні приклади кристалічної целюлози включають Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (кристалічна целюлоза/кармелоза натрій) тощо. Бажаним є так званий високо-сумісний Avicel, включаючи Ceolus KG 801 та Ceolus KG 802. Ці кристалічні целюлози застосовують як окремо, так і два або більше видів у комбінації. Ці кристалічні целюлози є комерційно наявними (Asahi Kasei Corporation).

Кристалічну целюлозу включають у кількості від приблизно 3 до приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 5 до приблизно 40 мас. частин, більш бажано приблизно від 5 до приблизно 20 мас. частин від 100 мас. частин всієї лікарської форми.

Як "низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу" використовують LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33 тощо. Ці низько-заміщені гідроксипропілцелюлози є комерційно наявними [виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.].

Низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу додають у співвідношенні приблизно 1 - приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 3 - приблизно 40 мас. частин, більш бажано приблизно 3 - приблизно 20 мас. частин, на 100 мас. частин всієї лікарської форми.

L-HPC з вмістом групи HPC 5,0-7,0 мас. % або 7,0 - 9,9 % використовують як добавку, замість дрібних гранул, які додають у співвідношенні приблизно 1 - приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 1 - приблизно 40 мас. частин, більш бажано приблизно 1 - приблизно 20 мас. частин, на 100 мас. частин всієї лікарської форми, для досягнення достатнього рівня розкладання у ротовій порожнині та достатньої твердості лікарської форми.

Приклади зв'язувальної речовини включають гідроксипропілцелюлозу, HPMC, кристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль, полівінілпіролідон, порошок гуарабіку, желатин, пуллан, тощо. Два або більше види цих зв'язувальних речовин використовують як суміш у придатному співвідношенні. Коли кристалічну целюлозу використовують як зв'язувальну

речовину, тверда лікарська форма є більш твердою та зберігає властивість швидкого розкладання у роті. Кристалічну целюлозу одержують частковою деполімеризацією α -целюлози та наступним очищенням. "Кристалічна целюлоза" також включає мікрокристалічну целюлозу. Конкретні приклади кристалічної целюлози включають Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591NF (кристалічна целюлоза/кармелоза натрію), Avicel RC-591 (кристалічна целюлоза/кармелоза натрію) тощо. Бажаною є високосумісна кристалічна целюлоза, включаючи Ceolus KG 801 та Ceolus KG 802. Ці кристалічні целюлози застосовують як окремо, так і два або більше видів у комбінації... Ці кристалічні целюлози є комерційно наявними (Asahi Kasei Corporation). У цьому випадку твердої лікарської форми, яка не містить дрібні гранули, кристалічну целюлозу застосовують у кількості, наприклад, приблизно 1 до приблизно 50 мас. частин, бажано приблизно 2 до приблизно 40 мас. частин, більш бажано приблизно 2 до приблизно 20 мас. частин від 100 мас. частин всієї лікарської форми.

Приклади підкислювача включають лимонну кислоту (безводну лимонну кислоту), винну кислоту, яблучну кислоту тощо.

Приклади газотворювального агента включають бікарбонат натрію тощо.

Приклади штучного підсолоджувача включають сахарин натрію, дикалій гліциризинат, аспартам, сукралозу, ацесульфам-К, стевія, тауматин тощо.

Корігент може бути штучним або природнім, та його приклади включають лимон, лайм, апельсин, ментол, суниця тощо.

Приклади лубриканта включають стеарат магнію, естер цукрози і жирної кислоти, поліетиленгліколь, тальк, стеаринову кислоту тощо. Коли поліетиленгліколь використовують як лубрикант, одержують стабільну тверду лікарську форму з уповільненим розкладанням фармацевтично активного інгредієнта. У цьому випадку, поліетиленгліколь використовують у кількості, наприклад, приблизно 0,01 до приблизно 10 мас. частин, бажано приблизно 0,1 до приблизно 5 мас. частин від 100 мас. частин всієї лікарської форми.

Приклади барвника включають їстівні барвники, такі як food Yellow № 5, food Red № 2, та food Blue № 2; їстівний лак-барвник, оксид заліза (III) тощо.

Приклади стабілізуючого агента включають основу у випадку основного фармацевтично активного інгредієнта, та кислоту у випадку кислотного фармацевтично активного інгредієнта.

Приклади наповнювача включають лактозу, білий цукор, D-манітол (β -D-манітол, тощо), крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, світлу безводну кремнієву кислоту, оксид титану тощо.

Приклади дезінтегранта включають так звані супер дезінтегранти, такі як кросповідон [виробництва ISP Inc. (USA), або BASF (Germany)], кроскармелозу натрію (FMC-Asahi Kasei Corporation) та кармелозу кальцію (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.); гідроксипропілцелюлозу, L-HPC; карбоксиметил крохмаль натрію (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.); кукурудзяний крохмаль, тощо. Серед них бажано використовують кросповідон бажано. Два або більше види цих дезінтегрантів використовують у суміші у придатному співвідношенні.

Кросповідоном може бути будь-який перехресно зшитий полімер, такий як гомополімер 1-етеніл-2-піролідінон, включаючи полівініл поліпіролідон (PVPP) та 1-вініл-2-піролідінон гомополімери, та зазвичай використовують кросповідон з молекулярною масою 1,000,000 або більше. Конкретні приклади комерційно наявного кросповідону включають перехресно зшитий повідон, Kollidon CL [виробництва BASF (Germany)], Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, INF-10 [виробництва ISP Inc. (USA)], полівінілпіролідон, PVPP, 1-вініл-2-піролідінон гомополімери тощо.

Ці дезінтегранти можна застосовувати або окремо, або два або більше їх видів застосовують у комбінації. Наприклад, кросповідон можна застосовувати або окремо, або у комбінації з іншими дезінтегрантами.

Дезінтегрант застосовують у кількості, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мас. частин, бажано від приблизно 1 до приблизно 10 мас. частин, більш бажано від приблизно 3 до приблизно 7 мас. частин від 100 мас. частин всієї лікарської форми.

Бажано, лікарська форма даного винаходу не містить кислото-нейтралізуючий агент.

[0061]

Вихідний матеріал порошоків та гранул перфорували при кімнатній температурі, або таблетували при нагріванні при температурі не нижчій, ніж кімнатна температура (приблизно 25 - приблизно 40 °C). У даному описі, "кімнатна температура" стосується температури у кімнаті, де здійснюють таблетування у загальному процесі отримання таблетки, яка бажано дорівнює від приблизно 20 - приблизно 25 °C.

Тверда лікарська форма даного винаходу містить дрібні гранули бажано з середнім розміром частинок від приблизно 500 мкм або менше, та тверду лікарську форму одержують шляхом штампування дрібних гранул з середнім розміром частинок від приблизно 500 мкм або менше.

5 [0062]

Лікарською формою даного винаходу бажано є таблетка (орально-дезінтегрована таблетка, таблетка дезінтегрована у воді). Зокрема, бажаною є швидко дезінтегрована у роті таблетка.

10 Таблетки, такі як орально-дезінтегровані таблетки тощо, мають діаметр від приблизно 6,5 - приблизно 20 мм, бажано від приблизно 8 - приблизно 14 мм, для полегшення користування.

Коли лікарська форма, яка містить два або більше видів (бажано 2-3 видів) дрібних гранул з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, вміст дрібних гранул та інших добавок не є чітко обмеженим, доки розмір дозволяє легкий прийом.

15 Тверда лікарська форма даного винаходу, яка містить (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, покриті покривним шаром, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %, та (2) дрібні гранули В з різним швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта з дрібних гранул (1), які можуть додатково містити добавку. У цьому випадку, лікарська форма бажано містить приблизно 10 - приблизно 50 мас. % дрібних гранул А, 20 приблизно 10 - приблизно 30 мас. % дрібних гранул В та приблизно 20 - приблизно 80 мас. % добавки, від всієї лікарської форми.

Для вищенаведеної твердої лікарської форми, яка містить дрібні гранули А та дрібні гранули В, використовують вищенаведені добавки. Зокрема, бажано використовують водорозчинний цукровий спирт, розріджувач тощо. Вище наведене поняття, конкретні приклади, вміст тощо 25 водорозчинного цукрового спирту та дезінтегранту.

Загальне маса твердої лікарської форми даного винаходу становить приблизно 1000 мг або менше, бажано приблизно 300 - приблизно 900 мг, коли містить 30 мг фармацевтично активного інгредієнта.

[0063]

30 Час розкладання (час доки тверда лікарська форма повністю дезінтегрує зі слиною у ротовій порожнині здорового дорослого чоловіка або жінки) лікарської форми даного винаходу у роті зазвичай дорівнює приблизно 90 сек., бажано приблизно 1 хв., більш бажано від приблизно 5 до приблизно 50 сек., ще бажано від приблизно 5 до приблизно 40 сек., зокрема бажано від приблизно 5 до приблизно 35 сек.

35 Час розкладання у воді лікарської форми даного винаходу зазвичай становить приблизно 90 сек., бажано приблизно 1 хв., більш бажано від приблизно 5 до приблизно 40 сек., ще бажано від приблизно 5 до приблизно 30 сек., зокрема бажано від приблизно 5 до приблизно 25 сек...

Міцність (значення виміряне тестером на твердість) лікарської форми даного винаходу зазвичай дорівнює від приблизно 10 N до приблизно 150 N (приблизно 1 кг до приблизно 15 кг).

40 Тверду лікарську форму даного винаходу приймають без води або з водою. Приклади способу введення включають (1) спосіб, який включає тримання лікарської форми даного винаходу у роті та не ковтання лікарської форми, та потім розчинення або дезінтегрування лікарської форми у невеликій кількості води або слини у ротовій порожнині без води та (2) спосіб, яка включає ковтання лікарської форми з водою. Альтернативно, таблетка даного 45 винаходу розчиняється або дезінтегрує з водою, та потім вводиться.

[0064]

Доза твердої лікарської форми різниться в залежності від фармацевтично активного інгредієнта, пацієнта, виду хвороби тощо, та може бути вибраною з такого діапазону, при якому доза фармацевтично активного інгредієнта є ефективною.

50 Наприклад, коли фармацевтично активний інгредієнтом є лансопразол, тверда лікарська форма даного винаходу використовується для лікування та запобігання петичної виразки (наприклад, виразки шлунку, дуоденальної виразки, анастомозної виразки, синдрому Золінгера-Елінсона, тощо), гастритів, рефлекс-езофагіту, хвороба симптоматичного гастроєзофагельного рефлюкса (симптоматичний GERD) тощо; виключення або допомога у виключенні Н. pylori; 55 пригнічення кровотечі верхнього відділу шлунково-кишкового тракту викликані пептичною виразкою, гострих стрес-виразок або геморагічних гастритів; пригнічення кровотечі верхнього відділу шлунково-кишкового тракту викликані інвазивним стресом (стресом викликаним "значною" операцією, яка потребує загального догляду після операції, цереброваскулярним розладом, травмою голови, багаточисельним пошкодженням органів або значним опіком, який 60 потребує інтенсивного лікування); лікування та запобігання виразки, викликані не стероїдним

проти запалювальним агентом; лікування та запобігання гіперкислотності шлунку та язви, викликані пост операційним стресом; введення перед анестезією тощо. Доза лікарської форми становить від приблизно 0,5 до приблизно 1500 мг/добу, бажано від приблизно 5 до приблизно 500 мг/добу, більш бажано від приблизно 5 до приблизно 150 мг/добу на дорослу людину (з масою тіла 60 кг) лансопразолу або оптичних ізомерів. Лансопразол або його оптично активну форму застосовують у комбінації з іншими фармацевтичними агентами (протипухлинним агентом, антибактеріальним агентом тощо). Зокрема, комбіноване застосування з антибактеріальним агентом, вибраним з еритроміцинових антибіотиків (наприклад, кларитроміцину тощо), пеніцилінових антибіотиків (наприклад, амоксициліну тощо) та імідазолів (наприклад, метронідазолу тощо) забезпечує покращений вплив щодо знищення *H. pylori*.

[0065]

Коли PPI, такі як лансопразол, його оптично активна форма тощо, застосовують як фармацевтично активний інгредієнт лікарської форми даного винаходу, бажаною є лікарська форма з контрольованим вивільненням для досягнення середньої рН шлунку на рівні не менше ніж 4 через 0,5 години після дозування та підтримання рН на рівні 4 або більше, протягом 14 годин або довше.

Лікарська форма даного винаходу є, наприклад, лікарською формою, яка містить R-лансопразол або його сіль як фармацевтично активний інгредієнт, яка досягає максимальної концентрації у крові через приблизно 5 годин та підтримує концентрацію у крові на рівні 100 нг/мл або вище протягом приблизно 4 годин або довше, при оральному введенні 30 мг фармацевтично активного інгредієнта.

[0066]

Коли фармацевтично активним інгредієнтом є воглібос, лікарську форму даного винаходу використовують для лікування та профілактики ожиріння, гладкості, гіперліпемії, діабету тощо, та доза воглібосу становить приблизно 0,01 - приблизно 30 мг/добу, бажано приблизно 0,01 - приблизно 10 мг/добу, більш бажано приблизно 0,1 - приблизно 3 мг/добу, на дорослу людину (з масою тіла 60 кг). Таблетку вводять один раз на добу або 2 – 3 частинами протягом дня.

[0067]

Даний винахід забезпечує спосіб пригнічення розриву дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які знаходяться у орально-дизінтегровуваній таблетці, отриманій шляхом таблетування дрібних гранул та добавки, де спосіб включає, під час одержання таблетки, покривання дрібних гранул шаром, який містить полімер, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 - приблизно 700 %. За цим способом запобігають зниженню маскувального ефекту гіркої присмаку фармацевтично активного інгредієнта та зменшенню резистентності до кислоти внаслідок розриву дрібних гранул.

Приклади

[0068]

Даний винахід детально описано у наступних Прикладах Одержання, Прикладах, Порівняльних Прикладах та Експериментальних Прикладах, які не є вичерпними.

Компоненти, використані у Прикладах та Порівняльних Прикладах сумісними продуктами з Japanese Pharmacopoeia 15 видання. Доки не вказано протилежне, використаний у даному документі % означає мас. %. У наступних Прикладах та Порівняльних Прикладах, сполука X означає (R)-2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1H-бензімідазол. Властивості одержаної у Прикладах таблетки вимірювали наступними тестами.

(1) тест на міцність

Міцність таблетки вимірювали, використовуючи тестер твердості виробництва Toyama Sangyo Co., Ltd.). Тест здійснювали 10 раз та наводили середні показники.

(2) тест на дезінтеграцію у ротовій порожнині

Вимірювали час, потрібний для повної дезінтеграції таблетки тільки у слині у ротовій порожнині. Тест здійснювали на 4 об'єктах та наводили середні показники.

[0069]

Приклад одержання 1

Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом

Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням А одержували наступним чином. Гіпромелозу (TC-5EW, 60г) розчиняли у очищеній воді (780 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-32, 30г) та карбонат магнію (60 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку X (180 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (971 г) покривального розчину, який містить сполуку X (1110 г), наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T,

- 150 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 37 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 3 г/хв., нижнє положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання гранул ядра з розміром частинок 150 мкм - 500 мкм.
- 5
- 10 [Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (85 мг)]
сфери з лактози-кристалічної целюлози
(Nonpareil 105T) 30 мг
сполука Х 30 мг
карбонат магнію 10 мг
низько - заміщена 5 мг
гідроксипропілцелюлоза 10 мг
гіпромелоза 85 мг
загальне
[0070]
Приклад одержання 2
Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром
Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі
- 15 одержання 1, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5EW, 39,5 г) та манітолу (39,5 г) у очищеній воді (620,4 г), та диспергуванням оксиду титану (11,3 г),
- 20 тальку (16,9 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 28,2 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (661 г) покривального розчину проміжного шару (755,8 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (400 г), одержані у прикладі одержання 1, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 60 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість обертання приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,5 г/хв., нижнє положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних
- 25 гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 500 мкм.
- 30 [Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (110 мг)]
дрібні гранули, покриті
фармацевтично активним 85 мг
інгредієнтом (Приклад одержання 1)
гіпромелоза 7 мг
низько - заміщена 5 мг
гідроксипропілцелюлоза 3 мг
тальк 3 мг
оксид титану 7 мг
манітол 110 мг
загальне
[0071]
Приклад одержання 3
Одержання кишкових дрібних гранул
- 35 Співполімер метилметакрилат-метакрилової кислоти (Eudragit S100, виробництва Evonik Roehm) (184,8 г) та триетилцитрат (37,2 г) розчиняли у суміші очищеної води (283,2 г) та безводного етанолу (2545 г), та тальк (92,4 г) диспергували у отриманому розчині для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (2749 г) вищевказаного покривального розчину (3142,6 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (220 г), одержані у прикладі одержання 2, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 35 °С, тиск розпалюваного повітря
- 40

- приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. В результаті, одержували плівку з контрольованим вивільненням, яка розчиняється у рН-залежній манері (фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється у середовищі з певним значенням рН або вище).
- 5 Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання кишкових дрібних гранул з розміром частинок 150 мкм - 500 мкм.
- | | |
|---|----------|
| [Композиція кишкових дрібних гранул (240,9 мг)] | |
| дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 2) | 110 мг |
| співполімер метилметакрилат - метакрилова кислота | 77 мг |
| тальк | 38,5 мг |
| триетилцитрат | 15,4 мг |
| загальне | 240,9 мг |
- [0072]
- Приклад одержання 4
- 10 Одержання дрібних гранул, покритих полімером
- Очищену воду (190 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (1,84 г), моностеарат (4,6 г) та триетилцитрат (4,6 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (307 г) та однорідно
- 15 перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (116 г) вищенаведеного покривального розчину (508,04 г) наносили на кишкові дрібні гранули (200 г), одержані у прикладі одержання 3, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 32 °С, тиск розпалюваного повітря
- 20 приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих полімером, з розміром частинок 150 мкм - 500 мкм.
- | | |
|--|-----------|
| [Композиція дрібних гранул, покритих полімером (267,87 мг)] кишкові дрібні гранули (Приклад одержання 3) | |
| співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат | 24,09 мг |
| полісорбат 80 | 0,48 мг |
| моностеарат | 1,2 мг |
| триетилцитрат | 1,2 мг |
| загальне | 267,87 мг |
- 25 [0073]
- Приклад одержання 5
- Одержання грануляту зовнішнього шару
- Манітол (414 г), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC-33, 60 г), кристалічна целюлоза (60 г) та кросповідон (30 г) заряджали у гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION), та їх гранулювали під час розпилювання водного розчину манітолу (24 г) у очищеній воді (136 г) та висушували для одержання грануляту зовнішнього шару (573 г).
- [0074]
- Приклад 1
- 35 Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми
- Дрібні гранули, покриті полімером (54,0 г), одержані у прикладі одержання 4, гранулят зовнішнього шару (58,8 г), одержаний у прикладі одержання 5, та стеарат магнію (1,2 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний

порошок (114 г) таблетували, використовуючи Autograph (торгова назва, виробництва SHIMADZU Corporation) (565,5 мг/таблетка, пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 20 кН/см²) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (565,5 мг), яка містить сполуку Х (30 мг) даного винаходу.

5 [0075]

Приклад одержання 6

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

10 Очищену воду (190 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (1,68 г), моностеарат (4,2 г) та триетилцитрат (8,4 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (280 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (121 г) вищенаведеного покривального розчину (484,28 г) наносили на кишкові дрібні гранули (200 г), одержані у прикладі одержання 3, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 32 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускali крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих полімером, з розміром частинок 150 мкм - 500 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (269,08 мг)] кишкові дрібні гранули (Приклад одержання 3)	240,9 мг
співполімер метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат	24,09 мг
полісорбат 80	0,48 мг
моностеарат	1,2 мг
триетилцитрат	2,41 мг
загальне	269,08 мг

[0076]

Приклад 2

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

25 Дрібні гранули, покриті полімером (54,0 г), одержані у прикладі одержання 6, гранулят зовнішнього шару (58,8 г), одержані у прикладі одержання 5, та стеарат магнію (1,2 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (568,0 мг) таблетували, використовуючи Autograph (торгова назва, виробництва SHIMADZU Corporation) (568,0 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 20 кН/см²) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (568,0 мг), яка містить сполуку Х (30 мг) даного винаходу.

[0077]

Приклад одержання 7

Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом

35 Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням В одержували наступним чином. Гідроксипропіл целюлозу (HPC-L, 50 г) та манітол (37,5 г) розчиняли у очищеній воді (640 г), тальк (37,5 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-32W, 25 г) та карбонат магнію (50 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку Х (75 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (793 г) покривального розчину, який містить сполуку (915 г) наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T, 130 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 40 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 6 г/хв., нижнє положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускali крізь кругле сито для одержання гранул ядра з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (85 мг)]

сфери з лактози - кристалічної целюлози (Nonpareil 105T)	30 мг
сполука X	15 мг
манітол	7,5 мг
тальк	7,5 мг
карбонат магнію	10 мг
низько - заміщена	5 мг
гідроксипропілцелюлоза	10 мг
гідроксипропілцелюлоза загальне	85 мг

[0078]

Приклад одержання 8

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- 5 Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 7 покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (substitution type 2910, 16,8 г) та манітолу (16,8 г) у очищеній воді (540 г), та диспергуванням оксиду титану (7,2 г), тальку (7,2 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32W, 12 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (500 г) покривального розчину проміжного шару (600 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (170 г), одержані у прикладі одержання 7, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation).
- 10 Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 60 °C, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 300 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,5 г/хв., нижнє положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °C протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром, з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (110 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 7)	85 мг
гіпромелоза	7 мг
низько - заміщена	5 мг
гідроксипропілцелюлоза	
тальк	3 мг
оксид титану	3 мг
манітол	7 мг
загальне	110 мг

[0079]

Приклад одержання 9

Одержання кишкових дрібних гранул

- 25 Моностеарат гліцерину (2,4 г), полісорбат 80 (0,72 г) та оксид заліза (III) (0,05 г) додавали до очищеної води (73,7 г), та суміш нагрівали у гомогенізаторі (Т.К. AUTONOMOMIXER, виробництва Tokushu Kika Kogyo) до 70 °C, та охолоджували до кімнатної температури для одержання емульсії моностеарату гліцерину. Macrogol 6000 (4,08 г) та лимонну кислоту (0,05 г) розчиняли у очищеній воді (50 г), та додавали дисперсію співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (122,08 г) та дисперсію співполімеру метилметакрилат-етилакрилат (Eudragit NE30D, виробництва Evonik Roehm) (13,6 г). Емульсію моностеарату гліцерину додавали до одержаного розчину для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (111,1 г) вищенаведеного покривального розчину (266,68 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (110 г), одержані у прикладі одержання 8, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 35 °C, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 150 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення

розпилювача. В результаті, одержували плівку з контрольованим вивільненням. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання кишкових дрібних гранул з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція кишкових дрібних гранул (130 мг)]

дрібні гранули, покриті
проміжним шаром (Приклад 110 мг
одержання 8)

співполімер метакрилова
кислота - етилакрилат 15,26 мг

метилметакрилат - 1,7 мг

етилакрилат співполімер 1,7 мг

макрогол 6000 1,0 мг

моностеарат 0,3 мг

полісорбат 80 0,02 мг

лимонну кислоту 0,02 мг

оксид заліза (III) 130 мг

загальне 130 мг

5 [0080]

Приклад одержання 10

Одержання кишкових дрібних гранул

Моностеарат (14,4 г), полісорбат 80 (4,32 г) та оксид заліза (III) (0,29 г) додавали до очищеної води (470 г), та суміш нагрівали у гомогенізаторі (Т.К. AUTOHOMOMIXER, виробництва Tokushu Kika Kogyo) до 70 °С, та охолоджували до кімнатної температури для одержання емульсії моностеарату гліцерину. Триетил цитрат (44,88 г) та лимонну кислоту (0,12 г) розчиняли у очищеній воді (319,4 г), та додавали дисперсію співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (672 г) та дисперсію співполімеру метилметакрилат-етилакрилат (Eudragit NE30D, виробництва Evonik Roehm) (74,64 г). Емульсію моностеарату гліцерину додавали до одержаного розчину для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (666,7 г) вищенаведеного покривального розчину (1600,05 г) наносили на кишкові дрібні гранули (130 г), одержані у прикладі одержання 9, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 35 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 150 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. В результаті, одержували плівку з контрольованим вивільненням. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання кишкових дрібних гранул з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція кишкових дрібних гранул (250 мг)]

кишкові дрібні гранули 130 мг

(Приклад одержання 9)

співполімер метакрилова 84 мг

кислота - етилакрилат

метилметакрилат - 9,33 мг

етилакрилат співполімер

триетилцитрат 18,7 мг

моностеарат 6,0 мг

полісорбат 80 1,8 мг

лимонну кислоту 0,05 мг

оксид заліза (III) 0,12 мг

загальне 250 мг

[0081]

Приклад одержання 11

Одержання кишкових дрібних гранул

Моностеарат (1,2 г), полісорбат 80 (0,36 г) та оксид заліза (III) (0,02 г) додавали до очищеної води (36,8 г), та суміш нагрівали у гомогенізаторі (Т.К. AUTOHOMOMIXER, виробництва Tokushu Kika Kogyo) до 70 °С, та охолоджували до кімнатної температури для одержання емульсії моностеарату гліцерину. Macrogol 6000 (2,04 г) та лимонну кислоту (0,02 г) розчиняли у очищеній воді (25 г), та додавали дисперсію співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (61,04 г) та дисперсію співполімеру

- метилметакрилат-етилакрилат (Eudragit NE30D, виробництва Evonik Roehm) (6,8 г). Емульсію моностеарату гліцерину додавали до одержаного розчину для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (55,53 г) вищенаведеного покривального розчину (133,28 г) наносили на кишкові дрібні гранули (250 г), одержані у прикладі одержання 10, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 35 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 150 об./хв., швидкість розпилення приблизно 2,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. В результаті, одержували плівку з контрольованим вивільненням. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання кишкових дрібних гранул з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція кишкових дрібних гранул (260 мг)]

кишкові дрібні гранули 250 мг
(Приклад одержання 10)

співполімер метакрилова кислота - етилакрилат 7,63 мг

метилметакрилат - етилакрилат співполімер 0,85 мг

макрогол 6000 0,85 мг

моностеарат 0,5 мг

полісорбат 80 0,15 мг

лимонну кислоту 0,01 мг

оксид заліза (III) 0,01 мг

загальне 260 мг

[0082]

- 15 Приклад одержання 12

Одержання кишкових дрібних гранул, покритих манітолом

Манітол (24 г) розчиняли у очищеній воді (216 г) для отримання покривального розчину.

- Попередньо визначену кількість (100 г) вищенаведеного покривального розчину (240 г) наносили на кишкові дрібні гранули (260 г), одержані у прикладі одержання 11, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (SPIR-A-FLOW, виробництва Freund Corporation). Умови нанесення покриття були наступними: температура на вході приблизно 40 °С, тиск розпалюваного повітря приблизно 1 кгс/см², калібр форсунки 100, BED тиск приблизно 250 мм рт.ст., швидкість приблизно 150 об./хв., швидкість розпилення приблизно 3,0 г/хв., нижнє положення розпилювача. Поверх них наносили манітол. Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул з поверхневим шаром з розміром частинок 125 мкм - 500 мкм.

[Композиція кишкових дрібних гранул, покритих манітолом (270 мг)]

кишкові дрібні гранули 260 мг
(Приклад одержання 11)

манітол 10 мг

загальне 270 мг

[0083]

- 30 Приклад одержання 13

Одержання грануляту зовнішнього шару

Манітол (401 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-33, 60 г), кристалічну целюлозу (60 г) та кросповідон (30 г), безводну лимонну кислоту (6 г), аспартам (6 г) та коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0,9 г) заряджали у гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION), та гранулювали під час розпилювання водного розчину манітолу (24 г) у очищеній воді (136 г), та висушували для одержання порошку зовнішнього шару (588 г). Після цього додавали стеарат магнію (12 г), та суміш перемішували у резервуарі для одержання грануляту зовнішнього шару (600 г).

[0084]

- 40 Приклад 3

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (200,9 г), одержані у прикладі одержання 4, кишкові дрібні гранули (135 г), одержані у прикладі одержання 12, та гранулят зовнішнього шару (373,2 г), одержаний у прикладі одержання 13, перемішували у резервуарі для одержання перемішаного

порошку. Попередньо визначену кількість (350 г) одержаного перемішаного порошку (709,1 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (709,1 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 20 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (709,1 мг), яка містить

5 сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0085]

Приклад 4

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

10 Дрібні гранули, покриті полімером (201,8 г), одержані у прикладі одержання 6, кишкові дрібні гранули (135 г), одержані у прикладі одержання 12, та гранулят зовнішнього шару (374,3 г), одержаний у прикладі одержання 13, перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Попередньо визначену кількість (350 г) одержаного перемішаного порошку (711,1 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (711,1 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 20 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (711,1 мг), яка містить

15 сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0086]

Порівняльний Приклад 1

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

20 Кишкові дрібні гранули (54,0 г), одержані у прикладі одержання 3, гранулят зовнішнього шару (58,8 г), одержаний у прикладі одержання 5, та стеарат магнію (1,2 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (114 г) таблетували, використовуючи Autograph (торгова назва, виробництва SHIMADZU Corporation) (508,7 мг /таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 20 кН/см²) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (508,7 мг), яка містить сполуку X (30 мг).

[0087]

Порівняльний Приклад 2

Одержання капсули кишкових дрібних гранул

30 Кишкові дрібні гранули (240,9 мг), одержані у прикладі одержання 3, наповнювали у HPMC капсулу для одержання капсули, яка містить 30 мг сполуку X на капсулу.

[0088]

Експериментальний Приклад 1

35 Міцність таблеток, одержаних у Порівняльному Прикладі 1, Прикладі 1 та Прикладі 2 вимірювали за допомогою тестеру для твердості таблеток виробництва Toyama Sangyo Co., Ltd.). Згідно з тестом на розчинення з Japanese Pharmacopoeia, Метод 2, тестом на розчинення здійснювали, використовуючи 0,1N HCl (500 мл) при 100 об./хв. протягом 2 годин. Відбирали елюати та фільтрували крізь 0,45 мкм мембранний фільтр. Вимірювали оптичну густину та розраховували рівень розчинення лікарського засобу у 0,1N HCl. Результати наведені на таблиці нижче. Тест на твердість здійснювали 6 разів та тест на розчинення двічі, та показали середні значення.

40 [0089]

Таблиця 1

Лікарська форма	твердість(N)	Рівень розчинення (%)
Порівняльний Приклад 1	33	9,7
Приклад 1	57	3,7
Приклад 2	64	1,8

45 [0090]

Як видно з Таблиці 1, таблетки Прикладу 1 та Прикладу 2 показали достатньо високу твердість порівняно з таблеткою Порівняльного Прикладу 1, та рівень розчинення був низьким. Таким чином, було підтверджено, що твердість таблетки та резистентність до кислоти після таблетування покращуються в результаті покриття кишкових дрібних гранул покривним шаром,

50 що містить полімер.

[0091]

Експериментальний Приклад 2

Капсулу, отриману у Порівняльному Прикладі 2, та таблетки, отримані у Прикладі 1 та Прикладі 2 орально вводили негодованим біглим у дозі 30 мг (кількість еквівалентна сполуці X).

- Після введення, концентрацію сполуки X у плазмі вимірювали через 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 10 год. та 12 год., та вимірювали площу під кривою концентрації в крові залежно від часу [AUC(мкг·год./мл)] за правилом трапеції. Окрім цього, також вимірювали максимальну концентрацію в крові [C_{max} (мкг/мл)] та час досягнення максимальної концентрації в крові [T_{max} (год.)]. Результати наведені на таблиці нижче. На таблиці значення показують середні значення±SD.
- [0092]

Таблиця 2

Лікарська форма	AUC	C _{max}	T _{max}
	(мкг·год./мл)	(мкг/мл)	(год.)
Порівняльний Приклад 2	3,645±0,180	1,328±0,276	3,5±1,0
Приклад 1	2,661±1,144	0,959±0,383	3,5±1,0
Приклад 2	3,097±1,285	1,097±0,514	4,0±0,0

- [0093]
- Як видно з Таблиці 2, абсорбційна здатність таблетки Прикладу 1 та Прикладу 2 значно не зменшилась, порівняно з капсулою Порівняльного Прикладу 2.
- Результати Експериментального Прикладу 1 та Експериментального Прикладу 2, it підтверджують покращення твердості та резистентності до кислоти після таблетування, без значного зменшення абсорбційної здатності після орального введення, в результаті покривання кишкових дрібних гранул покривним шаром, що містить полімер.
- [0094]
- Приклад одержання 14
- Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом
- Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням А одержували наступним чином. Гідроксипропілцелюлозу (HPC-SL-T, 360 г) розчиняли у очищеній воді (4680 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-32, 180 г) та карбонат магнію (360 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку X (1080 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (5550 г) покривального розчину, який містить сполуку (6660 г) наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T, 945 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °C, температура одержання приблизно 31 °C, об'єм розпилюваного повітря приблизно 80 нл/хв., швидкість приблизно 500 об./хв., швидкість розпилення приблизно 17 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 50 хв. для одержання гранул ядра (2550 г).
- [Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (85 мг)]

сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T)	30 мг
сполука X	30 мг
карбонат магнію	10 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	5 мг
гідроксипропілцелюлоза	10 мг
загальне	85 мг

- [0095]
- Приклад одержання 15
- Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром
- Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 14, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5EW, 252 г) та манітолу (252 г) у очищеній воді (3960 г), та диспергуванням

- оксида титану (108 г), тальку (108 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 180 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (4050 г) покривального розчину проміжного шару (4860 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 14, використовуючи роторний пристрій
- 5 для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані
- 10 дрібні гранули висушували протягом приблизно 30 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром, з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.
- [Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (110 мг)]
- | | |
|---|--------|
| дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом | 85 мг |
| (Приклад одержання 14) | |
| гіпромелоза | 7 мг |
| низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза | 5 мг |
| тальк | 3 мг |
| оксид титану | 3 мг |
| манітол | 7 мг |
| загальне | 110 мг |
- 15 [0096]
Приклад одержання 16
Одержання кишкових дрібних гранул
- Співполімер метилметакрилат-метакрилова кислота (Eudragit S100, виробництва Evonik Roehm) (832 г) та триетилцитрат (166 г) розчиняли у суміші очищеної води (1272 г) та безводного етанолу (11451 г), та тальк (416 г) диспергували у отриманому розчині для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (12370 г) вищевказаного покривального розчину (14137 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (990 г), одержані у прикладі одержання 15, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 55 °С, температура одержання приблизно 30 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 600 об./хв., швидкість розпилення приблизно 18 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. В результаті, одержували плівку з контрольованим вивільненням, яка розчиняється у рН-залежній манері (фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється у середовищі з певним значенням рН або вище). Одержані дрібні гранули висушували у вакуумі
- 30 при 40 °С протягом 16 годин та пропускали крізь кругле сито для одержання кишкових дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.
- [Композиція кишкових дрібних гранул (240,9 мг)]
- | | |
|--|----------|
| дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 15) | 110 мг |
| метилметакрилат-співполімер метакрилова кислота | 77 мг |
| тальк | 38,5 мг |
| триетилцитрат | 15,4 мг |
| загальне | 240,9 мг |
- 35 [0097]
Приклад одержання 17
Одержання дрібних гранул, покритих полімером
- Очищену воду (587,5 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (5,18 г), моностеарат (12,96 г) та триетилцитрат (12,96 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (867,2 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (624 г)
- 40

вищенаведеного покривального розчину (1485,8 г) наносили на кишкові дрібні гранули (1040 г), одержані у прикладі одержання 16, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 9 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували дрібні гранули, покриті полімером (1156 г).

5

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (267,87 мг)]

кишкові дрібні гранули (Приклад одержання 16)	240,9 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	24,09 мг
полісорбат 80	0,48 мг
моностеарат	1,2 мг
триетилцитрат	1,2 мг
загальне	267,87 мг

10

[0098]

Приклад одержання 18

Одержання дрібних гранул, покритих манітолом

Манітол (108 г) розчиняли у очищеній воді (648 г) для отримання покривального розчину.

15

Попередньо визначену кількість (302 г) вищенаведеного покривального розчину (756 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1156 г), одержані у прикладі одержання 17, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 12 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 2 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

20

25

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (277,9 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 17)	267,9 мг
манітол	10,0 мг
загальне	277,9 мг

[0099]

Приклад одержання 19

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

30

Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 14, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням

35

гіпромелози (TC-5EW, 504 г) та манітолу (504 г) у очищеній воді (5400 г), та диспергуванням оксиду титану (216 г), тальку (216 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 360 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (6000 г) покривального розчину проміжного шару (7200 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 14, використовуючи роторний пристрій

40

для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 17 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані

45

дрібні гранули висушували протягом 30 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (135 мг)]
 дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 14)
 85 мг

гіпромелоза	14 мг
низько-заміщена	10 мг
гідроксипропілцелюлоза	
тальк	6 мг
оксид титану	6 мг
манітол	14 мг
загальне	135 мг

5 [0100]

Приклад одержання 20

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1881,8 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (17,5 г),
 10 моностеарат гліцерину (43,74 г), триетилцитрат (43,74 г), оксид заліза жовтий (0,49 г) та оксид
 заліза (III) (0,49 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, додавали до суміші
 (2916 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit
 FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2857,68 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-
 15 етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (58,32 г), та однорідно
 перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (4291 г)
 вищенаведеного покривального розчину (4903,76 г) наносили на дрібні гранули, покриті
 проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 19, використовуючи роторний
 пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва
 20 POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря
 на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного
 повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення
 приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення
 покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (2032 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (225,81 мг)]

дрібні гранули, покриті	
проміжним шаром (Приклад	135 мг
одержання 19)	
співполімер метакрилова	
кислота-метилакрилат-	79,38 мг
метилметакрилат	
співполімер метакрилова	1,62 мг
кислота-етилакрилат	
полісорбат 80	1,62 мг
моностеарат	4,05 мг
триетилцитрат	4,05 мг
оксид заліза жовтий	0,045 мг
оксид заліза (III)	0,045 мг
загальне	225,81 мг

25 [0101]

Приклад одержання 21

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину.
 Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (945 г)
 30 наносили на покриті полімером дрібні гранули (2032 г), одержані у прикладі одержання 20,
 використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу
 MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були
 наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно
 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв.,
 35 швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після
 завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 3 хв.
 та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром
 частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (235,8 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 20)	225,8 мг
манітол	10,0 мг
загальне	235,8 мг

[0102]

Приклад одержання 22

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- 5 Очищену воду (1881,8 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (17,5 г), моностеарат (43,74 г) та триетилцитрат (43,74 г), оксид заліза жовтий (0,49 г) та оксид заліза (III) (0,49 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2916 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину.
- 10 Попередньо визначену кількість (4291 г) вищенаведеного покривального розчину (4903,76 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 19, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували дрібні гранули, покриті полімером (2032 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (225,81 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 19)	135 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	81 мг
полісорбат 80	1,62 мг
моностеарат	4,05 мг
триетилцитрат	4,05 мг
оксид заліза жовтий	0,045 мг
оксид заліза (III)	0,045 мг
загальне	225,81 мг

20

[0103]

Приклад одержання 23

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- 25 Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (945 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (2032 г), одержані у прикладі одержання 22, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 3 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

- 35 [Композиція покритих манітолом дрібних гранул (235,8 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 22)	225,8 мг
манітол	10,0 мг
загальне	235,8 мг

[0104]

Приклад одержання 24

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1028,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (8,75 г), моностеарат (21,87 г) та триетилцитрат (43,74 г), оксид заліза жовтий (0,256 г), та оксид заліза (III) (0,256 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (1458 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (2241 г) вищенаведеного покривального розчину наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 19, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували дрібні гранули, покриті полімером (1642 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (182,4324 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 19)	135 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	40,5 мг
полісорбат 80	0,81 мг
моностеарат	2,025 мг
триетилцитрат	4,05 мг
оксид заліза жовтий	0,0237 мг
оксид заліза (III)	0,0237 мг
загальне	182,4324 мг

[0105]

Приклад одержання 25

- Одержання покритих манітолом дрібних гранул
- Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (945 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1642 г), одержані у прикладі одержання 24, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 3 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (192,4 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 24)	182,4 мг
манітол	10,0 мг
загальне	192,4 мг

[0106]

Приклад одержання 26

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1714,1 г) нагрівали до 80 °С, та у ній розчиняли полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,427 г) та оксид заліза (III) (0,427 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2430 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4268,884 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі

одержання 19, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість

5 приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1926 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (214,054 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 19)	135 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	67,5 мг
полісорбат 80	1,35 мг
моностеарат	3,375 мг
триетилцитрат	6,75 мг
оксид заліза жовтий	0,0395 мг
оксид заліза (III)	0,0395 мг
загальне	214,054 мг

10 [0107]

Приклад одержання 27

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину.

Попередньо визначену кількість (630 г) вищеведеного покривального розчину (945 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1926 г), одержані у прикладі одержання 26, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом 3 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (224,1 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 26)	214,1 мг
манітол	10,0 мг
загальне	224,1 мг

25

[0108]

Приклад одержання 28

Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом

Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням В одержували наступним чином. Гідроксипропілцелюлоза (HPC-SL-T, 360 г) та манітол (270 г) розчиняли у очищеній воді (4680 г), тальк (270 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-32, 180 г) та карбонат магнію (360 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку Х (540 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (5550 г) покривального розчину, який містить сполуку (6660 г) наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T, 945 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 31 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 80 нл/хв., швидкість приблизно 500 об./хв., швидкість розпилення приблизно 14 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували гранули ядра (2550 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (85 мг)]

сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T)	30 мг
сполука X	15 мг
манітол	7,5 мг
тальк	7,5 мг
карбонат магнію	10 мг
низько-заміщена	5 мг
гідроксипропілцелюлоза	10 мг
гідроксипропілцелюлоза загальне	85 мг

[0109]

Приклад одержання 29

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- 5 Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 28, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням
- 10 гіпромелоза (TC-5EW, 504 г) та манітол (504 г) у очищеній воді (5400 г), та диспергуванням оксид титану (216 г), тальк (216 г) та низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC-32, 360 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (6000 г) покривального розчину проміжного шару (7200 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним
- 15 інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 28, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 17 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані
- 20 дрібні гранули висушували протягом приблизно 30 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (135 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 28)	85 мг
гіпромелоза	14 мг
низько-заміщена	10 мг
гідроксипропілцелюлоза	
тальк	6 мг
оксид титану	6 мг
манітол	14 мг
загальне	135 мг

[0110]

- 25 Приклад одержання 30

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1568,2 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (36,45 г), оксид заліза жовтий (0,409 г) та оксид заліза (III) (0,409 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, додавали до суміші (2430 г)
- 30 дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2187 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (243 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3576 г) вищенаведеного покривального розчину (4086,498 г) наносили на дрібні гранули, покриті
- 35 проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 29, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення

приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували дрібні гранули, покриті полімером (1896 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (210,676 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 29)	135 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	60,75 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	6,75 мг
полісорбат 80	1,35 мг
моностеарат	3,375 мг
триетилцитрат	3,375 мг
оксид заліза жовтий	0,038 мг
оксид заліза (III)	0,038 мг
загальне	210,676 мг

5 [0111]

Приклад одержання 31

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину.

10 Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (945 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1896 г), одержані у прикладі одержання 30, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом 3 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (220,7 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 30)	210,7 мг
манітол	10,0 мг
загальне	220,7 мг

20

[0112]

Приклад одержання 32

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

25 Очищену воду (1028,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (8,75 г), моностеарат (21,87 г), триетилцитрат (43,74 г), оксид заліза жовтий (0,256 г) та оксид заліза (III) (0,256 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, додавали до суміші (1458 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (1312 г) and дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (146 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (2241 г) вищенаведеного покривального розчину (2561,272 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 29, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, одержували дрібні гранули, покриті полімером (1642 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (182,4324 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром	135 мг
(Приклад одержання 29)	
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	36,45 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	4,05 мг
полісорбат 80	0,81 мг
моностеарат	2,025 мг
триетилцитрат	4,05 мг
оксид заліза жовтий	0,0237 мг
оксид заліза (III)	0,0237 мг
загальне	182,4324 мг

[0113]

Приклад одержання 33

5 Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (135 г) розчиняли у очищеній воді (810 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (945 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1642 г), одержані у прикладі одержання 32, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 3 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (192,4 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером	(Приклад одержання 32)	182,4 мг
манітол		10,0 мг
загальне		192,4 мг

[0114]

20 Приклад одержання 34

Одержання грануляту зовнішнього шару

Манітол (1890 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-33, 300 г), кристалічну целюлозу (300 г), кросповідон (150 г) та аспартам (90 г) заряджали у гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-3S, виробництва POWREX CORPORATION), тау гранулювали під час розпилювання водного розчину манітолу (150 г) та безводної лимонної кислоти (30 г) у очищеній воді (820 г) та висушували для одержання грануляту зовнішнього шару (2910 г).

[0115]

Приклад 5

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

30 Дрібні гранули, покриті полімером (346,3 г), одержані у прикладі одержання 25, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (607,6 г), одержані у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,1 г) та стеарат магнію (9,1 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1200 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (500 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 13 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (500 мг), яка містить сполуку Х (30 мг) даного винаходу.

[0116]

40 Приклад 6

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (346,3 г), одержані у прикладі одержання 25, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (841,8 г), одержаний у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (8,4 г) та стеарат магнію (12,6 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1440 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (600 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 11 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0117]

Приклад 7

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (346,3 г), одержані у прикладі одержання 25, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (1075,9 г), одержаний у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (10,8 г) та стеарат магнію (16,1 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1680 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (700 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 9 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (700 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0118]

Приклад 8

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (403,4 г), одержані у прикладі одержання 27, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (669,0 г), одержаний у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,7 г) та стеарат магнію (10,0 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1320 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (550 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 12 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (550 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0119]

Приклад 9

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (403,4 г), одержані у прикладі одержання 27, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (903,2 г), одержаний у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9,0 г) та стеарат магнію (13,5 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1560 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (650 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 10 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (650 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0120]

Приклад 10

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті полімером (403,4 г), одержані у прикладі одержання 27, покриті полімером дрібні гранули (230,9 г), одержані у прикладі одержання 33, гранулят зовнішнього шару (1137,3 г), одержаний у прикладі одержання 34, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11,4 г) та стеарат магнію (17,1 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1800,1 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (750 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 9 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (750 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[0121]

Приклад одержання 35

Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом

Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням А, одержували наступним чином. Гідроксипропілцелюлозу (HPC-SL-T, 360 г) розчиняли у очищеній воді (4680 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-32, 180 г) та карбонат магнію (360 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку Х (1080 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (5550 г) покривального розчину, який містить сполуку (6660 г) наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T, 900 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 31 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 80 нл/хв., швидкість приблизно 500 об./хв., швидкість розпилення приблизно 17 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували гранули ядра (2550 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (63,75 мг)]

сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T)	22,5 мг
сполука Х	22,5 мг
карбонат магнію	7,5 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	3,75 мг
гідроксипропілцелюлоза	7,5 мг
загальне	63,75 мг

[0122]

Приклад одержання 36

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 35, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 252 г) та манітолу (252 г) у очищеній воді (2700 г), та диспергуванням оксиду титану (108 г), тальку (108 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 180 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (3000 г) покривального розчину проміжного шару (3600 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 35, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (82,5 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 35)	63,75 мг
гіпромелоза	5,25 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	3,75 мг
тальк	2,25 мг
оксид титану	2,25 мг
манітол	5,25 мг
загальне	82,5 мг

[0123]

Приклад одержання 37

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 36, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION) для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (ТС-5Е, 252 г) та манітолу (252 г) у очищеній воді (2700 г), та диспергуванням оксиду титану (108 г), тальку (108 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 180 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (900 г) покривального розчину проміжного шару (3600 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (990 г), одержані у прикладі одержання 36, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (101,25 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 36)	82,5 мг
гіпромелоза	5,25 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	3,75 мг
тальк	2,25 мг
оксид титану	2,25 мг
манітол	5,25 мг
загальне	101,25 мг

[0124]

Приклад одержання 38

- Одержання дрібних гранул, покритих полімером
- Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, додавали до суміші (2430,5 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2309 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (121,5 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 37, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1927 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (160,575 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 37)	101,25 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	48,09375 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	2,53125 мг
полісорбат 80	1,0125 мг
моностеарат	2,53125 мг
триетилцитрат	5,0625 мг
оксид заліза жовтий	0,046875 мг
оксид заліза (III)	0,046875 мг
загальне	160,575 мг

[0125]

Приклад одержання 39

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- 5 Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 38, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (168,075 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером	(Приклад 160,575 мг одержання 38)
манітол	7,5 мг
загальне	168,075 мг

[0126]

Приклад одержання 40

- 20 Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2430 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 37, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1927 г).

- 35 [Композиція дрібних гранул, покритих полімером (160,575 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром	(Приклад 101,25 мг одержання 37)
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	50,625 мг
полісорбат 80	1,0125 мг
моностеарат	2,53125 мг
триетилцитрат	5,0625 мг
оксид заліза жовтий	0,046875 мг
оксид заліза (III)	0,046875 мг
загальне	160,575 мг

[0127]

Приклад одержання 41

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 40, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу
- 5 MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40
- 10 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (168,075 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером	(Приклад 160,575 мг одержання 40)
манітол	7,5 мг
загальне	168,075 мг

[0128]

- 15 Приклад одержання 42

Одержання дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом

- Гранули ядра, що є ядрами дрібних гранул з контрольованим вивільненням В одержували наступним чином. Гідроксипропілцелюлоза (HPC-SL-T, 360 г) та манітол (270 г) розчиняли у очищеній воді (4680 г), тальк (270 г), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC-32, 180 г)
- 20 та карбонат магнію (360 г) диспергували у цьому розчині. Сполуку Х (540 г) однорідно розподіляли у отриманій дисперсії для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (5550 г) покривального розчину, який містить сполуку (6660 г) наносили на сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T, 900 г), використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва
- 25 POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 31 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 80 нл/хв., швидкість приблизно 500 об./хв., швидкість розпилення приблизно 14 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували гранули ядра (2550 г).

- 30 [Композиція дрібних гранул, покритих фармацевтично активним інгредієнтом (42,5 мг)]

сфери з лактози-кристалічної целюлози (Nonpareil 105T)	15 мг
сполука Х	7,5 мг
манітол	3,75 мг
тальк	3,75 мг
карбонат магнію	5 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	2,5 мг
гідроксипропілцелюлоза	5 мг
загальне	42,5 мг

[0129]

- 35 Приклад одержання 43

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 42, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул
- 40 наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 252 г) та манітолу (252 г) у очищеній воді (2700 г), та диспергуванням оксид титану (108 г), тальку (108 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 180 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (3000 г) покривального розчину проміжного шару (3600 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним
- 45 інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 42, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX

CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані

5 дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (55 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 42)	42,5 мг
гіпромелоза 3,5 мг низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	2,5 мг
тальк	1,5 мг
оксид титану	1,5 мг
манітол	3,5 мг
загальне	55 мг

[0130]

10 Приклад одержання 44

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

Дрібні гранули, покриті проміжним шаром, одержані у прикладі одержання 43 покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION) для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 252 г) та манітол (252 г) у очищеній воді (2700 г), та диспергуванням оксид титану (108 г), тальк (108 г) та низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC-32, 180 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (900 г) покривального розчину проміжного шару (3600 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (990 г), одержані у прикладі одержання 43, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (67,5 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 43)	55 мг
гіпромелоза	3,5 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	2,5 мг
тальк	1,5 мг
оксид титану	1,5 мг
манітол	3,5 мг
загальне	67,5 мг

[0131]

Приклад одержання 45

30 Одержання дрібних гранул, покритих полімером

Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до суміші (2430,5 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2309 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (121,5 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 44, використовуючи роторний пристрій для

нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °С, температура одержання приблизно 40 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1927 г).

5

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (107,05 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 44)	67,5 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	28,6875 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	5,0625 мг
полісорбат 80	0,675 мг
моностеарат	1,6875 мг
триетилцитрат	3,375 мг
оксид заліза жовтий	0,03125 мг
оксид заліза (III)	0,03125 мг
загальне	107,05 мг

[0132]

10

Приклад одержання 46

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 45, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

15

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (112,05 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 45)	107,05 мг
манітол	5 мг
загальне	112,05 мг

25

[0133]

Приклад одержання 47

Одержання грануляту зовнішнього шару

Манітол (3452 г), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC-33, 544 г), кристалічна целюлоза (544 г) та кросповідон (272 г) заряджали у гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION), та гранулювали під час розпилювання водного розчину манітолу (272 г) та безводну лимонну кислоту (54,4 г) у очищеній воді (1488 г) та висушували для одержання грануляту зовнішнього шару (5138 г).

30

[Композиція грануляту зовнішнього шару (302,275 мг)]

манітол	219,075 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	32 мг
кристалічна целюлоза	32 мг
кросповідон	16 мг

безводна лимонна кислота	3,2 мг
загальне	302,275 мг

[0134]

Приклад 11

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 5 Дрібні гранули, покриті манітолом (1345 г), одержані у прикладі одержання 39, дрібні гранули, покриті манітолом (896,4 г), одержані у прикладі одержання 46, гранулят зовнішнього шару (2418 г), одержаний у прикладі одержання 47, сукралоза (76,8 г), коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 г) та стеарат магнію (38,4 г) перемішували, використовуючи барабанний змішувач для одержання перемішаного порошку. Одержаний
- 10 змішаний порошок (4800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (AQUARIUS, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 12,5 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 36 N
- 15 та 37 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години дорівнював 1,3 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 39)	168,075 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 46)	112,05 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 47)	302,275 мг
сукралоза	9,6 мг
коригент	3,2 мг
стеарат магнію	4,8 мг
загальне	600 мг

[0135]

20 Приклад 12

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 25 Дрібні гранули, покриті манітолом (1345 г), одержані у прикладі одержання 41, дрібні гранули, покриті манітолом (896,4 г), одержані у прикладі одержання 46, гранулят зовнішнього шару (2418 г), одержаний у прикладі одержання 47, сукралоза (76,8 г), коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 г) та стеарат магнію (38,4 г) перемішували, використовуючи барабанний змішувач для одержання перемішаного порошку. Одержаний
- 30 змішаний порошок (4800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (AQUARIUS, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 12,5 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 37 N та 38 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години дорівнював 0,7 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 41)	168,075 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 46)	112,05 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 47)	302,275 мг
сукралоза	9,6 мг
коригент	3,2 мг
стеарат магнію	4,8 мг

загальне

600 мг

[0136]

Приклад одержання 48

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- 5 Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 35, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням
- 10 гіпромелози (TC-5E, 126 г) та манітолу (126 г) у очищеній воді (1350 г), та диспергуванням оксиду титану (54 г), тальк (54 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 90 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (1500 г) покривального розчину проміжного шару (1800 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 35, використовуючи роторний пристрій
- 15 для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані
- 20 дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (73,125 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 35)	63,75 мг
гіпромелоза	2,625 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	1,875 мг
тальк	1,125 мг
оксид титану	1,125 мг
манітол	2,625 мг
загальне	73,125 мг

[0137]

- 25 Приклад одержання 49

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- Дрібні гранули, покриті проміжним шаром, одержані у прикладі одержання 48, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION) для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 105 г) та манітолу (105 г) у очищеній воді (1125 г), та диспергуванням оксиду титану (45 г), тальку (45 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 75 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (500 г) покривального розчину проміжного шару (1500 г) наносили на дрібні
- 30 гранули, покриті проміжним шаром (975 г), одержані у прикладі одержання 48, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1100 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (82,5 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 48)	73,125 мг
гіпромелоза	2,625 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	1,875 мг

тальк	1,125 мг
оксид титану	1,125 мг
манітол	2,625 мг
загальне	82,5 мг

[0138]

Приклад одержання 50

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- 5 Очищену воду (1551,9 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (13,2 г), моностеарат (33 г), триетилцитрат (66 г), оксид заліза жовтий (0,386 г) та оксид заліза (III) (0,386 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2200 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину.
- 10 Попередньо визначену кількість (3382 г) вищенаведеного покривального розчину (3865 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1100 г), одержані у прикладі одержання 49, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно
- 15 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1744 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (130,811 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 49)	82,5 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	41,25 мг
полісорбат 80	0,825 мг
моностеарат	2,0625 мг
триетилцитрат	4,125 мг
оксид заліза жовтий	0,02415 мг
оксид заліза (III)	0,02415 мг
загальне	130,811 мг

20 [0139]

Приклад одержання 51

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (700 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г)
- 25 наносили на покриті полімером дрібні гранули (1744 г), одержані у прикладі одержання 50, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв.,
- 30 швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих манітолом, з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (138,311 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 50)	130,811 мг
манітол	7,5 мг
загальне	138,311 мг

35

[0140]

Приклад одержання 52

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- Очищену воду (1551,9 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (13,2 г),
 5 моностеарат (33 г), триетилцитрат (66 г), оксид заліза жовтий (0,386 г) та оксид заліза (III) (0,386 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до суміші (2200 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2090 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (110 г), та однорідно перемішували
 10 для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3382 г) вищенаведеного покривального розчину (3865 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1100 г), одержані у прикладі одержання 49, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході
 15 приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1744 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (130,811 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 49)	82,5 мг
метакрилова кислота - метилакрилат - метил метакрилат співполімер	39,1875 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	2,0625 мг
полісорбат 80	0,825 мг
моностеарат	2,0625 мг
триетилцитрат	4,125 мг
оксид заліза жовтий	0,02415 мг
оксид заліза (III)	0,02415 мг
загальне	130,811 мг

20

[0141]

Приклад одержання 53

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину.
 25 Попередньо визначену кількість (700 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1744 г), одержані у прикладі одержання 52, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно
 30 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

- 35 [Композиція покритих манітолом дрібних гранул (138,311 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 52)	130,811 мг
манітол	7,5 мг
загальне	138,311 мг

[0142]

Приклад одержання 54

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 42, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 126 г) та манітолу (126 г) у очищеній воді (1350 г), та диспергуванням оксиду титану (54 г), тальку (54 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 90 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (1500 г) покривального розчину проміжного шару (1800 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 42, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (48,75 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 42)	42,5 мг
гіпромелоза	1,75 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	1,25 мг
тальк	0,75 мг
оксид титану	0,75 мг
манітол	1,75 мг
загальне	48,75 мг

[0143]

Приклад одержання 55

- Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

- Дрібні гранули, покриті проміжним шаром, одержані у прикладі одержання 54, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION) для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 105 г) та манітолу (105 г) у очищеній воді (1125 г), та диспергуванням оксиду титану (45 г), тальку (45 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 75 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (500 г) покривального розчину проміжного шару (1500 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (975 г), одержані у прикладі одержання 54, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 85 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1100 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (55 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 54)	48,75 мг
гіпромелоза	1,75 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	1,25 мг
тальк	0,75 мг
оксид титану	0,75 мг

манітол	1,75 мг
загальне	55 мг

[0144]

Приклад одержання 56

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

- 5 Очищену воду (1551,9 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (13,2 г), моностеарат (33 г), триетилцитрат (66 г), оксид заліза жовтий (0,386 г) та оксид заліза (III) (0,386 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до суміші (2200 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (1870 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (330 г), та однорідно перемішували
- 10 для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3382 г) вищенаведеного покривального розчину (3865 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1100 г), одержані у прикладі одержання 55, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 45 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1744 г).

- 20 [Композиція дрібних гранул, покритих полімером (87,21 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 55)	55 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	23,375 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	4,125 мг
полісорбат 80	0,55 мг
моностеарат	1,375 мг
триетилцитрат	2,75 мг
оксид заліза жовтий	0,0161 мг
оксид заліза (III)	0,0161 мг
загальне	87,21 мг

[0145]

Приклад одержання 57

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

- 25 Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (700 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1744 г), одержані у прикладі одержання 56, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

- 35 [Композиція покритих манітолом дрібних гранул (92,21 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 56)	87,21 мг
манітол	5 мг
загальне	92,21 мг

[0146]

Приклад одержання 58

Одержання грануляту зовнішнього шару

- Манітол (1890 г), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC-33, 300 г), кристалічна целюлоза (300 г), кросповідон (150 г) та аспартам (90 г) заряджали у гранулятор з псевдоздріженим шаром (FD-3S, виробництва POWREX CORPORATION), та гранулювали під час розпилювання водного розчину манітолу (150 г) та безводну лимонну кислоту (30 г) у очищеній воді (820 г) та висушували для одержання грануляту зовнішнього шару (2910 г).

[Композиція грануляту зовнішнього шару (165,2 мг)]

манітол	115,9 мг
низько-заміщена	
гідроксипропілцелюлоза	17 мг
кристалічна целюлоза	17 мг
кросповідон	8,5 мг
безводну лимонну кислоту	1,7 мг
аспартам	5,1 мг
загальне	165,2 мг

10

[0147]

Приклад 13

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 51, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (330,7 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 г) та стеарат магнію (5 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (400 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 15 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (400 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 32 N та 40 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години дорівнював 2,5 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

- 25 [Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (400 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 51)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	165,2 мг
коригент	1,7 мг
стеарат магнію	2,5 мг
загальне	400 мг

[0148]

Приклад 14

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 30 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 51, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (428,2 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 г) та стеарат магнію (6,4 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (900 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (450 мг /таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 14 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (450 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки дорівнювали 33 N та 38 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години дорівнював 1,9 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

40

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (450 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 51)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	214,1 мг
коригент	2,1 мг
стеарат магнію	3,2 мг
загальне	450 мг

[0149]

Приклад 15

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 5 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 51, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (525,9 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 г) та стеарат магнію (7,9 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1000 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (500 мг /таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 13 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (500 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 34 N та 39 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години
- 10 дорівнював 1,6 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (500 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 51)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	262,9 мг
коригент	2,6 мг
стеарат магнію	3,9 мг
загальне	500 мг

[0150]

Приклад 16

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 20 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 53, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (330,7 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 г) та стеарат магнію (5 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (400 мг /таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 14 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (400 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 37 N та 43 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години
- 25 дорівнював 2,2 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (400 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 53)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг

гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	165,2 мг
коригент	1,7 мг
стеарат магнію	2,5 мг
загальне	400 мг

[0151]

Приклад 17

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 5 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 53, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (428,2 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 г) та стеарат магнію (6,4 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (900 г) таблетували, використовуючи
- 10 роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (450 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 13 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (450 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 38 N та 35 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години
- 15 дорівнював 1,6 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (450 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 53)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	214,1 мг
коригент	2,1 мг
стеарат магнію	3,2 мг
загальне	450 мг

[0152]

Приклад 18

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 20 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 53, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (525,9 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 г) та стеарат магнію (7,9 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1000 г) таблетували, використовуючи
- 25 роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (500 мг /таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 11 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (500 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу. Міцність та час розкладання у ротовій порожнині одержаної таблетки становили 36 N та 31 сек., відповідно. Рівень розчинення одержаної таблетки у 0,1N HCl через 2 години
- 30 дорівнював 1,6 %, що показало збільшену резистентність до кислоти.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (500 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 53)	138,311 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 57)	92,21 мг
гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 58)	262,9 мг
коригент	2,6 мг
стеарат магнію	3,9 мг
загальне	500 мг

[0153]

Приклад 19

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 51, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (428,2 г), одержані у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 г) та стеарат магнію (6,4 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (900 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (900 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 14 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (900 мг), яка містить сполуку X (60 мг) даного винаходу.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (900 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад одержання 51)	276,622 мг
дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад одержання 57)	184,42 мг
гранулят зовнішнього шару	(Приклад одержання 58)	428,2 мг
коригент		4,2 мг
стеарат магнію		6,4 мг
загальне		900 мг

15 [0154]

Приклад 20

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 51, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (525,9 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 г) та стеарат магнію (7,9 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1000 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (1000 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 13 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (1000 мг), яка містить сполуку X (60 мг) даного винаходу.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (1000 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад одержання 51)	276,622 мг
дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад одержання 57)	184,42 мг
гранулят зовнішнього шару	(Приклад одержання 58)	525,8 мг
коригент		5,2 мг
стеарат магнію		7,8 мг
загальне		1000 мг

30 [0155]

Приклад 21

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 53, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (428,2 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 г) та стеарат магнію (6,4 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (900г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (900мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 13 кН) для одержання орально

дезінтегрованої твердої лікарської форми (900 мг), яка містить сполуку X (60 мг) даного винаходу.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (900 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад	276,622 мг
одержання 53)		
дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад	184,42 мг
одержання 57)		
гранулят зовнішнього шару		428,2 мг
(Приклад одержання 58)		
коригент		4,2 мг
стеарат магнію		6,4 мг
загальне		900 мг

5 [0156]

Приклад 22

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

10 Дрібні гранули, покриті полімером (276,6 г), одержані у прикладі одержання 53, покриті полімером дрібні гранули (184,4 г), одержані у прикладі одержання 57, гранулят зовнішнього шару (525,9 г), одержаний у прикладі одержання 58, коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 г) та стеарат магнію (7,9 г) перемішували у резервуарі для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (1000 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (Correct 19K AWC) (1000 мг/таблетка, а пуансон діаметром 13 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 11 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (1000 мг), яка містить сполуку X (60 мг) даного винаходу.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (1000 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад	276,622 мг
одержання 53)		
дрібних гранул, покритих манітолом	(Приклад	184,42 мг
одержання 57)		
гранулят зовнішнього шару		525,8 мг
(Приклад одержання 58)		
коригент		5,2 мг
стеарат магнію		7,8 мг
загальне		1000 мг

[0157]

20 Приклад одержання 59

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

25 Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 35, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (TC-5E, 504 г) та манітолу (504 г) у очищеній воді (5400 г), та диспергуванням оксиду титану (216 г), тальку (216 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-HPC-32, 360 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (6000 г) покривального розчину проміжного шару (7200 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 35, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °C, температура одержання приблизно 41 °C, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

[Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (101,25 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (Приклад одержання 35)	63,75 мг
гіпромелоза	10,5 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза	7,5 мг
тальк	4,5 мг
оксид титану	4,5 мг
манітол	10,5 мг
загальне	101,25 мг

[0158]

Приклад одержання 60

5 Одержання дрібних гранул, покритих полімером

Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °C, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до суміші (2430,5 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2309 г) та дисперсії співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (121,5 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 59, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °C, температура одержання приблизно 26 °C, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували

20 дрібні гранули, покриті полімером (1927 г).

[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (160,575 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 59)	101,25 мг
метакрилова кислота- метилакрилат-метил метакрилат співполімер	48,09375 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	2,53125 мг
полісорбат 80	1,0125 мг
моностеарат	2,53125 мг
триетилцитрат	5,0625 мг
оксид заліза жовтий	0,046875 мг
оксид заліза (III)	0,046875 мг
загальне	160,575 мг

[0159]

Приклад одержання 61

25 Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 60, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °C, температура одержання приблизно

30

34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

5 [Композиція покритих манітолом дрібних гранул (168,075 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 60)	160,575 мг
манітол	7,5 мг
загальне	168,075 мг

[0160]

Приклад одержання 62

10 Одержання дрібних гранул, покритих полімером

Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2430 г) та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 59, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували дрібні гранули, покриті полімером (1927 г).

25 [Композиція дрібних гранул, покритих полімером (160,575 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 59)	101,25 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	50,625 мг
полісорбат 80	1,0125 мг
моностеарат	2,53125 мг
триетилцитрат	5,0625 мг
оксид заліза жовтий	0,046875 мг
оксид заліза (III)	0,046875 мг
загальне	160,575 мг

[0161]

Приклад одержання 63

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

30 Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 62, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40

хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (168,075 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером	(Приклад	160,575
одержання 62)		мг
манітол		7,5 мг
загальне		168,075 мг

5 [0162]

Приклад одержання 64

Одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром

Дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом, одержані у прикладі одержання 42, покривали покривальним розчином проміжного шару, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION), та безпосередньо висушували для одержання дрібних гранул наступного складу. Покривальний розчин проміжного шару одержували розчиненням гіпромелози (ТС-5Е, 504 г) та манітолу (504 г) у очищеній воді (5400 г), та диспергуванням оксиду титану (216 г), тальку (216 г) та низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (L-НРС-32, 360 г) у отриманому розчині. Попередньо визначену кількість (6000 г) покривального розчину проміжного шару (7200 г) наносили на дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом (2550 г), одержані у прикладі одержання 42, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 70 °С, температура одержання приблизно 41 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 100 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 16 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання дрібних гранул, покритих проміжним шаром з розміром частинок 150 мкм - 355 мкм.

25 [Композиція дрібних гранул, покритих проміжним шаром (67,5 мг)]

дрібні гранули, покриті фармацевтично активним інгредієнтом	(Приклад	42,5 мг
одержання 42)		
гіпромелоза		7 мг
низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза		5 мг
тальк		3 мг
оксид титану		3 мг
манітол		7 мг
загальне		67,5 мг

[0163]

Приклад одержання 65

Одержання дрібних гранул, покритих полімером

30 Очищену воду (1714,4 г) нагрівали до 80 °С, та у ній диспергували полісорбат 80 (14,58 г), моностеарат (36,45 г), триетилцитрат (72,9 г), оксид заліза жовтий (0,675 г) та оксид заліза (III) (0,675 г). Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та додавали до суміші (2430,5 г) дисперсії співполімеру метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат (Eudragit FS30D, виробництва Evonik Roehm) (2309 г) та дисперсія співполімеру метакрилова кислота-етилакрилат (Eudragit L30D-55, виробництва Evonik Roehm) (121,5 г), та однорідно перемішували для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (3735 г) вищенаведеного покривального розчину (4270 г) наносили на дрібні гранули, покриті проміжним шаром (1215 г), одержані у прикладі одержання 64, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 40 °С, температура одержання приблизно 26 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 7 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття одержували д

рібні гранули, покриті полімером (1927 г).
[Композиція дрібних гранул, покритих полімером (107,05 мг)]

дрібні гранули, покриті проміжним шаром (Приклад одержання 64)	67,5 мг
співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат	28,6875 мг
співполімер метакрилова кислота-етилакрилат	5,0625 мг
полісорбат 80	0,675 мг
моностеарат	1,6875 мг
триетилцитрат	3,375 мг
оксид заліза жовтий	0,03125 мг
оксид заліза (III)	0,03125 мг
загальне	107,05 мг

[0164]

5 Приклад одержання 66

Одержання покритих манітолом дрібних гранул

Манітол (150 г) розчиняли у очищеній воді (900 г) для отримання покривального розчину. Попередньо визначену кількість (630 г) вищенаведеного покривального розчину (1050 г) наносили на покриті полімером дрібні гранули (1927 г), одержані у прикладі одержання 65, використовуючи роторний пристрій для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром (типу MP-10 TOKU-2, виробництва POWREX CORPORATION). Умови нанесення покриття були наступними: температура повітря на вході приблизно 60 °С, температура одержання приблизно 34 °С, об'єм розпилюваного повітря приблизно 120 нл/хв., швидкість приблизно 550 об./хв., швидкість розпилення приблизно 10 г/хв., тангенціальне положення розпилювача. Після завершення нанесення покриття, отримані дрібні гранули висушували протягом приблизно 40 хв. та пропускали крізь кругле сито для одержання покритих манітолом дрібних гранул з розміром частинок 250 мкм - 425 мкм.

[Композиція покритих манітолом дрібних гранул (112,05 мг)]

дрібні гранули, покриті полімером (Приклад одержання 65)	107,05 мг
манітол	5 мг
загальне	112,05 мг

20 [0165]

Приклад 23

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

Дрібні гранули, покриті манітолом (1345 г), одержані у прикладі одержання 61, дрібні гранули, покриті манітолом (896,4 г), одержані у прикладі одержання 66, гранулят зовнішнього шару (2418 г), одержаний у прикладі одержання 47, сукралоза (76,8 г), коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 г) та стеарат магнію (38,4 г) перемішували, використовуючи барабанний змішувач для одержання перемішаного порошку. Одержаний змішаний порошок (4800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (AQUARIUS, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, пласка, зі скошеними краями, тиск таблетування 12,5 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.

[Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг)]

дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 61)	168,075 мг
дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 66)	112,05 мг

гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 47)	302,275 мг
сукралоза	9,6 мг
коригент	3,2 мг
стеарат магнію	4,8 мг
загальне	600 мг

[0166]

Приклад 24

Одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми

- 5 Дрібні гранули, покриті манітолом (1345 г), одержані у прикладі одержання 63, дрібні гранули, покриті манітолом (896,4 г), одержані у прикладі одержання 66, гранулят зовнішнього шару (2418 г), одержаний у прикладі одержання 47, сукралоза (76,8 г), коригент (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 г) та стеарат магнію (38,4 г) перемішували, використовуючи барабанний змішувач для одержання перемішаного порошку. Одержаний
- 10 змішаний порошок (4800 г) таблетували, використовуючи роторний пристрій для таблетування (AQUARIUS, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 мг/таблетка, пуансон діаметром 12 мм, плоска, зі скошеними краями, тиск таблетування 12,5 кН) для одержання орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг), яка містить сполуку X (30 мг) даного винаходу.
- 15 [Композиція орально дезінтегрованої твердої лікарської форми (600 мг)]
 дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 63) 168,075 мг
 дрібних гранул, покритих манітолом (Приклад одержання 66) 112,05 мг
 гранулят зовнішнього шару (Приклад одержання 47) 302,275 мг
 сукралоза 9,6 мг
 коригент 3,2 мг
 стеарат магнію 4,8 мг
 загальне 600 мг

Промислова придатність

[0167]

- 20 Вивільнення фармацевтично активного інгредієнта в присутності кислоти, наприклад, у шлунку, з орально дезінтегрованої твердої лікарської форми даного винаходу, яка містить дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, зокрема, фармацевтично активний інгредієнт нестабільний в кислотному середовищі, можна покращити для досягнення бажаного профілю елювання. Окрім цього, також може бути покращена варіація профілей елювання лікарських форм або партій (варіація елювання). Завдяки тому, що лікарська
- 25 форма може контролювати вивільнення фармацевтично активного інгредієнта протягом довгого часу, можна підтримувати терапевтично ефективну концентрація протягом довгого часу, зменшити частоту введення, досягти ефективного лікування при меншій дозі та ефектів, таких як зменшення побічних ефектів, викликаних повільним збільшення концентрації в крові тощо. Завдяки тому, що лікарська проявляє покращене розкладання або розчинення у ротовій
- 30 порожнині, її використовують для лікування або профілактики різноманітних хвороб як лікарську форму для прийому без води, зручну для осіб похилого віку та дітей. Окрім цього, завдяки перемішуванню дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт, мають розмір, що запобігає утворенню порошкоподібної текстури, одержують лікарську форму гладеньку у роті та зручну у застосуванні.
- 35 Ця заявка основана на заявках. 2008-061673 (подана 11 березня 2008) та 2008-334920 (подана 26 грудня 2008) поданих у Японії, вміст яких включено у даному документі як посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

40

1. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта,

- де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що
- 5 забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0,
- 10 де проміжний покривний шар містить суміш однієї або кількох речовин, вибраних з групи, яка складається з наступних: L-НРС, гідроксипропілцелюлоза, НРМС, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, метилцелюлоза, гідроксietилметилцелюлоза, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,02-1,5 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт,
- 15 де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче.
- 20 2. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично
- 25 активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0, де проміжний покривний шар містить суміш L-НРС, НРМС та D-
- 30 манітолу, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,05-1 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт, де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче.
- 35 3. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить дрібні гранули з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, де фармацевтично активний інгредієнт представлений лансопрозолем або його оптично активною формою, або його сіллю,
- 40 де дрібні гранули мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що
- 45 забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0,
- 50 де проміжний покривний шар містить суміш L-НРС, НРМС та D-манітолу, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,05-1 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт, де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче.
- 55 4. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, яка додатково містить пластифікатор, де полімером є кишковий полімер.

5. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, де дрібні гранули отримують шляхом нанесення на дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, покривного шару з полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %.
6. Лікарська форма за п. 5, де дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, є кишковими дрібними гранулами.
7. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, де полімер є кишковим полімером.
8. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, де вміст нанесеного полімерного покриття складає приблизно 5 - приблизно 80 мас. % дрібних гранул, які містять фармацевтично активний інгредієнт.
9. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, де покривний шар сформовано на верхньому шарі дрібних гранул.
10. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, яка додатково містить покривний шар, що включає водорозчинний цукровий спирт на верхньому шарі дрібних гранул.
11. Лікарська форма за п. 4, де вміст пластифікатора складає приблизно 1 - приблизно 20 мас. % від маси твердого полімеру.
12. Лікарська форма за п. 4, де пластифікатором є триетилцитрат.
13. Лікарська форма за п. 6, де кишкові дрібні гранули, які містять фармацевтично активний інгредієнт, є дрібними гранулами з рН-залежним контрольованим вивільненням.
14. Лікарська форма за п. 13, де дрібні гранули з рН-залежним контрольованим вивільненням одержують шляхом покриття гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, плівкою з контрольованим вивільненням.
15. Лікарська форма за п. 14, де плівка з контрольованим вивільненням містить полімер, який розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0 та не більше ніж рН 7,5.
16. Лікарська форма за п. 14, де гранули ядра додатково містять основну неорганічну сіль.
17. Лікарська форма за п. 15, де плівка з контрольованим вивільненням має вміст полімеру приблизно 30 - приблизно 100 мас. % гранул, покритих проміжним шаром.
18. Лікарська форма за п. 15, де плівка з контрольованим вивільненням має вміст полімеру приблизно 50 - приблизно 100 мас. % гранул, покритих проміжним шаром.
19. Лікарська форма за п. 1 або 2, де інгібітором протонної помпи є лансопразол або його оптично активна форма, або його сіль.
20. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить:
- (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули А мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилової кислоти - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилової кислоти - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилової кислоти - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0, де проміжний покривний шар містить суміш однієї або кількох речовин, вибраних з групи, яка складається з наступних: L-HPC, гідроксипропілцелюлоза, HPMC, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, метилцелюлоза, гідроксietилметилцелюлоза, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,02-1,5 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт, де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче, і
- (2) дрібні гранули В з іншою швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта у порівнянні з дрібними гранулами (1), фармацевтично активний інгредієнт дрібних гранул А та дрібних гранул В є однаковим.
21. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить:
- (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули А мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що

- забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0,
- 5 де проміжний покривний шар містить суміш L-HPC, HPMC та D-манітолу, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,05-1 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт,
- 10 де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче, і
- 15 (2) дрібні гранули В з іншою швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта у порівнянні з дрібними гранулами (1), фармацевтично активний інгредієнт дрібних гранул А та дрібних гранул В є однаковим.
22. Лікарська форма за п. 20 або 21, де дрібні гранули В мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або менше.
23. Лікарська форма за п. 20 або 21, де дрібні гранули В є кишковими дрібними гранулами, які розчиняються при рівні рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0, де кишкові дрібні гранули містять один або кілька видів водної кишкової полімерної основи, вибраної з фталату гіпромелози, ацетату фталату целюлози, ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат, співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, карбоксиметилетилцелюлози та шелаку.
- 20 24. Лікарська форма за п. 20 або 21, де дрібні гранули В покриті покривним шаром, який містить кишковий полімер, що розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0.
- 25 25. Лікарська форма за п. 20 або 21, де дрібні гранули В є дрібними гранулами з рН-залежним контрольованим вивільненням, за рахунок покриття гранул ядра, які містять фармацевтично активний інгредієнт, плівкою з контрольованим вивільненням, яка містить полімер, що розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 6,0 та не більше ніж рН 7,5, де плівку з контрольованим вивільненням утворюють на проміжному покритті гранул ядра, та вміст полімеру плівки з контрольованим вивільненням становить від приблизно 10 до приблизно 70 мас. % дрібних гранул.
- 30 26. Лікарська форма за п. 20 або 21, де дрібні гранули А та дрібні гранули В містять фармацевтично активний інгредієнт у масовому співвідношенні 1:10-10:1.
- 35 27. Лікарська форма за п. 20 або 21, яка додатково містить добавку.
28. Лікарська форма за п. 20 або 21, де добавка містить водорозчинний цукровий спирт.
29. Лікарська форма за п. 27, де добавка містить розріджувач.
- 40 30. Лікарська форма за п. 27, де вміст дрібних гранул А становить 10-50 мас. %, вміст дрібних гранул В становить 10-30 мас. %, та добавки 20-80 мас. %, кожен по відношенню до всієї лікарської форми.
31. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1, 2, 20 та 21, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 1000 мг або менше.
- 45 32. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1, 2, 20 та 21, де час орального розкладання становить 90 сек. або менше.
33. Лікарська форма за п. 20 або 21, здатна забезпечувати рН у шлунку на рівні не менше ніж 4 за 0,5 год. після введення та підтримувати вказаний рівень рН або вищий рівень рН протягом 14 год. або довше.
- 50 34. Лікарська форма за п. 20 або 21, де фармацевтично активний інгредієнт є R-лансопразолом або його сіллю, який досягає максимальної концентрації в крові через 5 год., та підтримує її на рівні не менше ніж 100 нг/мл протягом приблизно 4 год. або довше, при оральному введенні 30 мг фармацевтично активного інгредієнта.
- 55 35. Спосіб пригнічення руйнування дрібних гранул з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, які знаходяться у орально дезінтегровуваній таблетці, отриманій шляхом таблетування дрібних гранул та добавки, де дрібні гранули мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично активний інгредієнт, де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де спосіб включає покривання дрібних гранул плівкою з контрольованим вивільненням, що складається з
- 60

- полімеру, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві від приблизно 100 до приблизно 700 %, представленого співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, під час одержання таблетки,
- 5 де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим співвідношенням 85-100:15-0,
- де проміжний покривний шар містить суміш L-НРС, НРМС та D-манітолу, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,05-1 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт,
- 10 де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче.
- 15 36. Орально дезінтегрована тверда лікарська форма, яка містить:
- (1) дрібні гранули А з контрольованим вивільненням фармацевтично активного інгредієнта, де фармацевтично активний інгредієнт представлений інгібітором протонної помпи, де дрібні гранули А мають плівку з контрольованим вивільненням, де плівка з контрольованим вивільненням сформована на проміжному шарі гранул ядра, що містить фармацевтично
- 20 активний інгредієнт, і плівка з контрольованим вивільненням має полімерну речовину, що забезпечує литу плівку з подовженням при розриві приблизно 100 - приблизно 700 %, представлену співполімером метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, де плівка з контрольованим вивільненням містить суміш співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат і співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат з масовим
- 25 співвідношенням 85-100:15-0,
- де проміжний покривний шар містить суміш L-НРС, НРМС та D-манітолу, де кількість проміжного покривного шару, що наносять, становить 0,05-1 мас. ч. на 1 мас. ч. гранул, що містять фармацевтично активний інгредієнт,
- де фармацевтично активний інгредієнт вивільнюється з дрібних гранул, проявляючи
- 30 контрольоване вивільнення фармацевтично активного інгредієнта, не більше ніж на 10 % за 2 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 1,2, і не більше ніж на 5 % за 1 г, що виражається через швидкість розчинення в розчині з рН 6,8, і
- де дрібні гранули мають середній розмір частинок приблизно 500 мкм або нижче, і
- (2) дрібні гранули В з іншою швидкістю вивільнення фармацевтично активного інгредієнта у порівнянні з дрібними гранулами (1), фармацевтично активний інгредієнт дрібних гранул А та дрібних гранул В є однаковим,
- 35 де дрібні гранули В є кишковими дрібними гранулами та кишковий покривний шар дрібних гранул В може містити полімер, що розчиняється при значенні рН не менше ніж рН 5,0 та не більше ніж рН 6,0,
- 40 де кишковий покривний шар утворюють, використовуючи водну кишкову полімерну основу та субстрат з постійним вивільненням,
- де водна кишкова полімерна основа представлена однією або кількома видами основ, вибраними з співполімеру метакрилова кислота - етилакрилат, співполімеру метакрилова кислота - метилакрилат - метилметакрилат, гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат, та
- 45 субстрат з постійним вивільненням представлений одним або кількома видами субстратів, вибраних з співполімеру метилметакрилат - етилакрилат та етилцелюлози.
37. Лікарська форма за будь-яким з пп. 20, 21 та 36, де інгібітором протонної помпи є лансопразол або його оптично активна форма, або його сіль.
38. Лікарська форма за будь-яким з пп. 20, 21 та 36, що додатково містить добавку.
- 50 39. Лікарська форма за п. 38, де добавка включає водорозчинний цукровий спирт.
40. Лікарська форма за п. 38, де добавка включає дезінтегрант.
41. Спосіб за п. 35, де інгібітором протонної помпи є лансопразол або його оптично активна форма, або його сіль.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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