



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*A61K 9/30* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 47/30* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 1/04* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2006101082/15, 16.07.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.07.2004(30) Конвенционный приоритет:  
17.07.2003 IN 580/CHE/03  
30.12.2003 IN 1064/CHE/03  
20.04.2004 US 60/563,707

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2007

(45) Опубликовано: 10.12.2009 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2207121 C2, 20.10.2001. RU 2161481 C2,  
10.01.2001. EP 1092434 A, 18.04.2001. RU  
2095054 C1, 10.11.1997. DD 273197 A5,  
08.11.1989. RU 2089180 C1, 10.09.1997. US  
5997303 A, 07.12.1999. US 5882715 A,  
16.03.1999. US 341338 A, 04.03.1969. US  
6479075 B1, 12.11.2002. US 6500459 B1,  
31.12.2002. EP 1308159 A, 07.05.2003. US  
6635206 B1, 21.10.2003.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 17.02.2006(86) Заявка РСТ:  
US 2004/022910 (16.07.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/009410 (03.02.2005)Адрес для переписки:  
123100, Москва, а/я 48, Юридическая фирма  
"Жигачев и Христофоров", пат.пов.  
А.А.Христофорову, рег.№ 509

(72) Автор(ы):

СРИНИВАС Ирукулла (IN),  
ДИКСИТ Ахилеш Ашок (IN),  
РЕДДИ Паллемпалли Венката Сива (IN),  
РЕДДИ Билла Правин (IN),  
МОХАН Мэйлатур Сивараман (IN),  
РАВИНДЕР Кодипяка (IN),  
НАСАРЕ Виджей (IN),  
ПЕРГАМЕНТ Эдуард (US)

(73) Патентообладатель(и):

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ИНК. (US),  
Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД. (IN)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С НАБУХАЮЩИМ ПОКРЫТИЕМ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической  
дозированной форме, содержащей  
фармацевтически активное вещество,  
нестабильное в присутствии кислоты, которая  
включает центральное ядро, содержащееактивное вещество и разрыхлитель,  
набухающее покрытие, окружающее  
центральное ядро, и энтеросолюбильное  
покрытие, окружающее набухающее покрытие.  
Набухающее покрытие включает проламин,  
предпочтительно зеин. Фармацевтически

активное вещество включает бензимидазол, выбранный из омепразола, эзомепразола, лансопразола, рабепразола и пантопразола. Изобретение обеспечивает быстрое

высвобождение фармацевтически активного вещества в среде, имеющей значение рН по меньшей мере 5.4 и 29 з.п. ф-лы.

RU 2 3 7 5 0 4 8 C 2

RU 2 3 7 5 0 4 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/30* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 47/30* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 1/04* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006101082/15, 16.07.2004**

(24) Effective date for property rights:  
**16.07.2004**

(30) Priority:  
**17.07.2003 IN 580/CHE/03**  
**30.12.2003 IN 1064/CHE/03**  
**20.04.2004 US 60/563,707**

(43) Application published: **27.08.2007**

(45) Date of publication: **10.12.2009 Bull. 34**

(85) Commencement of national phase: **17.02.2006**

(86) PCT application:  
**US 2004/022910 (16.07.2004)**

(87) PCT publication:  
**WO 2005/009410 (03.02.2005)**

Mail address:  
**123100, Moskva, a/ja 48, Juridicheskaja firma**  
**"Zhigachev i Khristoforov", pat.pov.**  
**A.A.Khristoforovu, reg.№ 509**

(72) Inventor(s):

**SRINIVAS Irukulla (IN),**  
**DIKSIT Akhilesh Ashok (IN),**  
**REDDI Pallemalli Venkata Siva (IN),**  
**REDDI Billa Pravin (IN),**  
**MOKhAN Mehjlatur Sivaraman (IN),**  
**RAVINDER Kodipjaka (IN),**  
**NASARE Vidzhej (IN),**  
**PERGAMENT Ehdvard (US)**

(73) Proprietor(s):

**D-R REDDI'S LABORATORIS INK. (US),**  
**D-R REDDI'S LABORATORIS LTD. (IN)**

**(54) PHARMACOLOGICAL COMPOSITION WITH SWELLING COATING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical dosed form, which contains pharmaceutically active substance, unstable in presence of acid, which includes central nucleus, containing active substance and loosening agent, swelling coating, surrounding central nucleus, and enterosoluble coating, surrounding

swelling coating. Swelling coating includes prolamin, preferably, zein. Pharmaceutically active substance includes benzimidazole, selected from omeprazole, lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole.

EFFECT: invention ensures fast release of pharmaceutically active substance in medium, which has pH value at least 5.

33 cl, 12 ex

Известный уровень техники

В данном описании упоминаются несколько патентов и других документов.

Содержание этих документов включено в данное описание по ссылке.

5 Изобретение касается твердых фармацевтических дозированных форм, имеющих покрытие, которое защищает фармацевтически активные ингредиенты, содержащиеся в них, от деградации под действием кислотного желудочного сока. В частности, дозированные формы имеют покрытие, включающее вещества, которые набухают при контакте с водными жидкостями.

10 Ряд фармацевтически активных ингредиентов являются химически неустойчивыми в кислотных средах. Вследствие этого, пероральное введение не может быть эффективным без определенных средств защиты веществ от контакта с желудочным соком. Это, однако, приводит также к общему нежелательному эффекту замедления доступа к веществу в организме, поскольку системное всасывание не начинается, пока  
15 вещество не будет высвобождено из его дозированной формы.

Были разработаны средства для обеспечения защиты фармацевтической дозированной формы от действия кислотного содержимого желудка и перехода  
20 активных ингредиентов в доступное состояние лишь после попадания дозированной формы в более щелочную среду, такую как в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке или подвздошной кишке. Типично это предусматривает покрытие дозированной формы или частиц, содержащих активный фармацевтический агент, материалом, стойким к действию кислоты, но растворяющимся или становящимся проницаемым в более щелочной среде.

25 Lovgren et al., в патенте США №4786505, описывают стабильную фармацевтическую композицию омепразола, стойкую к действию кислоты, но быстро растворяющуюся в нейтральной или щелочной среде. Частички омепразола смешивают с водорастворимым реакционноспособным по отношению к щелочам веществом и  
30 покрывают частички "разделительным слоем", действующим как рН-буферная зона, предотвращая контакт лекарственного средства с кислотными группами, присутствующими в конечном материале покрытия. Наконец, на двухслойную композицию наносят покрытие из энтеросолюбильного полимера, не реагирующего с кислотами.

35 Патент США №5035899, на имя Saeki et al., касается композиций нестабильных в присутствии кислоты лекарственных средств, защищенных от контакта с желудочным соком. На центральную часть, содержащую лекарственное средство, наносят сначала покрытие из мелкодисперсных частиц материала, имеющего низкую растворимость в  
40 воде, а потом покрытие энтеросолюбильного пленкообразующего материала, такого как этилцеллюлоза.

Mazer et al., в патенте США №5160742, раскрывают систему замедленного высвобождения для чувствительного к кислоте лекарственного средства, такого как β-лактамовый антибиотик. Частицы лекарственного средства с покрытием, пригодные  
45 для включения в сиропы или другие композиции, готовят путем формирования центрального ядра, содержащего лекарственное средство, нанесения на ядро покрытия из проламина и нанесения конечного внешнего покрытия энтеросолюбильного вещества, такого как сополимер метакриловой кислоты. Необязательно, на слой энтеросолюбильного покрытия может быть нанесено  
50 дополнительное покрытие из проламина. Лекарственное средство высвобождается на протяжении продолжительного периода времени, начиная с момента попадания покрытых частиц в среду с высоким рН.

Патент США №5472712, на имя Oshlack et al., описывает композиции с контролируемым высвобождением, имеющие центральное ядро с лекарственным средством и гидрофобное этилцеллюлозное покрытие контролируемого высвобождения, которое необязательно содержит гидрофильное парообразующее  
5 вещество, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза. Необязательно, центральные ядра могут иметь промежуточное "барьерное" покрытие из вещества, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза, которое, предпочтительно, не влияет на скорость растворения конечного продукта.

10 В патенте США №5609909, на имя Meyer et al., пероральные композиции с замаскированным неприятным вкусом лекарственного вещества, в которых лекарственное средство становится биодоступным немедленно после контакта с кислотной жидкостью в желудке, получают путем нанесения на частичку  
15 центрального ядра, содержащего лекарственное средство, покрытия из смеси проламина и неполимерного пластификатора.

Патент США №5811388, на имя Friend et al., описывает приготовление дозированной формы, в которой лекарственное средство не высвобождается в  
20 верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но высвобождается в нижних отделах желудочно-кишечного тракта для непосредственного лечения заболеваний ободочной кишки. Дозированная форма включает сердцевину таблетки, содержащую лекарственное средство и большое количество гидроколлоида растительного происхождения, необязательно покрытую пленкой энтеросолюбильного вещества.

25 Lerner et al, описывают, в патенте США №5840332, композицию для доставки лекарственного средства в определенный участок желудочно-кишечного тракта, в которой сердцевина, содержащая лекарственное средство, покрыта водонерастворимым материалом с проникаемыми частичками водонерастворимого гидрофильного вещества. Сердцевина с покрытием может, необязательно, быть далее  
30 покрыта энтеросолюбильным полимером.

Патент США №6346269, на имя Hsiao et al, описывает пероральные композиции для чувствительных к кислоте лекарственных средств, в которых вещество  
35 лекарственного средства смешивают со щелочным материалом, таким как тринатрийфосфат, и наносят в виде покрытия на сердцевину, такую как таблетка, после чего на слой вещества лекарственного средства наносят энтеросолюбильное покрытие.

Методы изготовления пленок, листов и изделий из зеина описаны в патенте США №6635206 на имя Padua et al.

40 Существует потребность в дозированной форме, содержащей лекарственное средство, в которой лекарственные вещества не контактируют с кислотой в желудке, но будут быстро высвободиться, когда дозированная форма попадает в более щелочную среду.

Сущность изобретения

45 В одном варианте осуществления, изобретение включает фармацевтическую дозированную форму, содержащую: твердое центральное ядро, содержащее фармацевтически активное вещество и разрыхлитель; набухающее покрытие, окружающее центральное ядро; и энтеросолюбильное покрытие, окружающее  
50 набухающее покрытие. Дозированная форма может иметь разные варианты осуществления, включая таблетки с покрытием или капсулы, содержащие гранулы с покрытием, или минитаблетки с покрытием.

Предпочтительным аспектом изобретения является дозированная форма, в которой

фармацевтически активное вещество в значительной степени удерживается, пока дозированная форма находится в желудке, но где фармацевтически активное вещество быстро высвобождается после того, как дозированная форма попадает в среду, имеющую значение рН по меньшей мере 5.

5 Изобретение также включает фармацевтическую дозированную форму, содержащую твердое центральное ядро, которое включает чувствительное к кислоте фармацевтически активное вещество и разрыхлитель; набухающее покрытие, содержащее компонент, образующий гидроколлоид, и окружающее центральное ядро; 10 и энтеросолюбильное покрытие, окружающее набухающее покрытие.

Изобретение далее включает фармацевтическую дозированную форму, имеющую твердое центральное ядро, содержащее бензимидазол и разрыхлитель; набухающее покрытие, содержащее одно или несколько веществ, образующих гидроколлоиды, 15 выбранных из зеина, кросповидона и гидроксипропилцеллюлозы, и окружающее центральное ядро; и энтеросолюбильное покрытие, содержащее сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, окружающее набухающее покрытие.

Другим аспектом изобретения является способ лечения при наличии медицинских показаний, включающий оральное введение фармацевтической дозированной формы 20 по любому из вышеописанных аспектов и вариантов осуществления, в котором: дозированная форма остается по существу неизменной во время прохождения через желудок; энтеросолюбильное покрытие удаляется в средах пищеварительной системы со значениями рН выше приблизительно 5; водные жидкости проникают в участки дозированной формы с удаленным энтеросолюбильным покрытием, вызывая 25 образование гидроколлоида в набухающем покрытии; водные жидкости проходят через гидроколлоид и гидратируют центральное ядро; и гидратированное центральное ядро фрагментируется, высвобождая фармацевтически активное вещество из дозированной формы.

30 Далее, изобретение включает способ изготовления фармацевтической дозированной формы, включающий стадии: смешивания компонентов, включая фармацевтически активное вещество и разрыхлитель, и формирования твердого центрального ядра; нанесения на центральное ядро набухающего покрытия, содержащего компонент, образующий гидроколлоид; и нанесения внешнего покрытия, содержащего стойкое к 35 кислотам энтеросолюбильное вещество.

Предпочтительные агенты набухания в набухающем покрытии включают проламины; винилпирролидоновые полимеры; производные целлюлозы; крахмалы; карбоксивинильные полимеры; альгинаты; пектины; агар и смолы. Более 40 предпочтительными для использования в качестве агентов набухания являются зеин, кросповидон или гидроксипропилцеллюлоза.

Детальное описание изобретения

Данное изобретение предлагает фармацевтическую дозированную форму, включающую центральное ядро, содержащее фармацевтически активный ингредиент, 45 и набухающее покрытие, окружающее центральное ядро. Центральное ядро составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, предпочтительно, по меньшей мере 80%, предпочтительно, по меньшей мере 82,5%, предпочтительно, по меньшей мере 85%, предпочтительно, по меньшей мере 87%, 50 предпочтительно, по меньшей мере 88%, предпочтительно, по меньшей мере 89%, от фармацевтической композиции в целом. Центральное ядро может также составлять по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93% от фармацевтической композиции в целом.

В этой заявке, термины "фармацевтически активный ингредиент", "фармацевтически активное вещество" и "активное вещество" используются взаимозаменяемо для обозначения компонента фармацевтической дозированной формы, обеспечивающего терапевтический эффект при введении субъекту. Данное изобретение особенно применимо к чувствительным к кислоте фармацевтически активным веществам, проявляющим нестабильность в средах с низким рН, таким как производные бензимидазола, включая их оптически активные изомеры.

Конкретные примеры полезных бензимидазольных соединений включают рабепразол, омепразол, эсомепразол, лансопразол и пантопразол. Другие лекарственные средства, для которых изобретение будет полезным, включают, без ограничения: фармацевтически активные вещества, реагирующие с компонентами энтеросолюбильного покрытия, примерами которых являются лекарственные средства, образующие нерастворимые комплексы с энтеросолюбильным покрытием, такие как флуоксетин и дулоксетин; и сильно щелочные лекарственные средства, которые могут реагировать с кислотными группами, снижая нерастворимость покрытия в кислоте, такие как диклофенакнатрий и пироксикам.

В используемом тут значении "набухающее покрытие" является покрытием, которое увеличивается в объеме при контакте с водными жидкостями. Это набухание обычно происходит за счет поглощения воды. Набухающее покрытие прибавляет 0,1-10%, 0,5-8%, 0,7-7%, 1-5%, 1,3-3%, 1,5-2%, приблизительно 2% или приблизительно 1,5% к весу центрального ядра. В другом варианте осуществления, набухающее покрытие прибавляет 0,1-5%, 0,1-4%, 0,1-3%, 0,1-2% или 0,1-1% к весу центрального ядра.

В общем, набухающее покрытие при смачивании становится гидроколлоидом, который представляет собой гелеподобную суспензию микроскопических частичек в воде. Предпочтительно, гидроколлоид образуется из проламина, такого как глиадин, гордеин или, еще предпочтительнее, зеин. Зеин экстрагируют из кукурузы в виде гранулированного аморфного порошка от соломенного до бледно-желтого цвета или мелких хлопьев, причем разные промышленно производимые экстракты имеют молекулярный вес в интервале 25000-35000. Зеин нерастворим в воде и нерастворим в спиртах, но растворим в водных растворах спирта. Химически зеин имеет довольно высокое содержание глутамина и не содержит лизина и триптофана. Зеин содержит приблизительно 20-22% глутаминовой кислоты и глутамина, 17-20% лейцина, 5-9% пролина, 8-10% аланина, 4-7% фенилаланина, 3-7% изолейцина, 4-6% серина, 4-5% аспарагина и 3-5% тирозина. Содержание остальных аминокислот в зеине составляет менее 3% каждой.

Зеину был предоставлен статус вещества, признанного полностью безвредным (GRAS) Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США с марта 1985 г. для применения в пищевых и фармацевтических продуктах. Зеин является коммерчески доступным из нескольких источников, включая Freeman Industries LLC (Tuckahoe, New York USA); к коммерческим зеиновым продуктам, которые продаются компанией, принадлежат Zein F4000, Zein 4400, Zein F6000, Zein G-10, Aqua Zein и Aqua Zein Neutral.

Предпочтительным на данное время зеином в целях данного изобретения является Zein F6000, который подвергают повторной экстракции для снижения уровня его окраски (вызванной ксантофиллом). Zein F6000 представляет собой гранулированный порошок очень светло-желтого цвета с молекулярным весом приблизительно 35000 и насыпной плотностью 0,125-0,21 г/мл. Он содержит 90-96% зеинового белка в пересчете на сухое вещество.

Гидроколлоид может быть также сформирован из гидроксипропилметилцеллюлозы.

Вязкость 2 мас.% водного раствора разных гидроксипропилметилцеллюлозных продуктов изменяется в интервале от приблизительно 4000 мПа·с до приблизительно 100000 мПа·с.

5 В одном варианте осуществления, гидроксипропилметилцеллюлоза является продуктом с типом замещения 2208 (Substitution Type 2208) по Фармакопее США, который также называется гипромеллозой 2208, имеющим вязкость приблизительно 15000 мПа·с, коммерчески доступным как Methocel K15M. В другом  
10 варианте осуществления, гидроксипропилметилцеллюлоза является продуктом с типом замещения 2910 (Substitution Type 2910) по Фармакопее США, также известным как гипермеллоза 2910, с вязкостью приблизительно 4000 мПа·с, продаваемым под названием Methocel E4M.

15 METHOCEL является торговой маркой, принадлежащей Dow Chemical Company (Midland, Michigan USA).

Другие вещества, пригодные для формирования гидроколлоида, включают, без ограничения, кросповидон; натриевую соль кроскармеллозы; производные  
20 целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза; смолы, такие как экстракты морских водорослей, растительные экстракты, растительные эксудаты, экстракты растительных семян и продукты бактериальной ферментации; крахмалы, включая пептизированные и модифицированные крахмалы; и синтетические материалы, такие как карбоксивинильные полимеры, включая карбополы.

25 Дополнительные конкретные примеры включают альгинаты, пектины, пектины с низким содержанием метоксигрупп, агар, каррагенан, гуммиарабик (plus arabic), трагакант, карайя, гатти, смолу рожкового дерева (carob), гуар, декстран, ксантан, каррагенан, тара (tara), Khaya grandfolia, геллан (gellan), маннан Konjac,  
30 галактоманнан, смолы фуноран (funoran), ацетан (acetan), велан (welan), рамсан (rhamсан), фуцеллеран (fucelleran), сукциногликан, сциерогликан, шизофилан (schizophylan), курдлан (curdлан), пуллалан (pullulan), карайи и тамаринда.

В дополнение к фармацевтически активному веществу, центральное ядро дополнительно включает разрыхлитель, который в водной среде способствует  
35 физической фрагментации материала, с которым он смешан. Разрыхлитель не вызывает растворения или химического изменения фрагментируемого материала. Примерами пригодных разрыхлителей являются: крахмалы, такие как картофельный или маниоковый крахмал, модифицированные крахмалы (такие как натриевая соль  
40 гликолята крахмала) и частично пептизированные крахмалы (такие как Starch 1500); поливинилпирролидоны, включая модифицированные поливинилпирролидоны (такие как кросповидон, полимеризованный в условиях, способствующих сшиванию); целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, модифицированные  
45 целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, натриевая соль кроскармеллозы и кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы); формальдегид-казеиновые соединения (такие как Esma-Spreng R™, смолы, такие как полакрилин-калий, который продается Rohm and Haas Company (Philadelphia, Pennsylvania USA) под торговой маркой AMBERLITE IRP88;  
50 обезжиренные соевые экстракты; альгиновая кислота; агар-агар; карбонат кальция; фосфат кальция и карбонат натрия. В патенте США №6696085, на имя Rault et al., указано, что акриловые полимеры являются пригодными для использования в качестве разрыхлителей таблеток.

В дополнение к вышеуказанному, центральное ядро может содержать любые желательные компоненты, такие как связующие, смазывающие вещества, антиоксиданты и т.д., как хорошо известно специалистам и обсуждается ниже.

5 Фармацевтическая дозированная форма далее включает энтеросолюбильное покрытие, окружающее набухающее покрытие. "Энтеросолюбильное покрытие" является покрытием, по существу нерастворимым при кислотных значениях pH в желудке, но по существу растворимым или водонепроницаемым при более высоких значениях pH в кишечнике. В данном изобретении, энтеросолюбильное покрытие  
10 защищает набухающее покрытие от контакта с кислотной желудочной средой, но не препятствует контакту набухающего покрытия с более щелочным кишечным соком. Энтеросолюбильное покрытие может быть выбрано для обеспечения целевого высвобождения в определенном отделе кишечника. Например, энтеросолюбильное покрытие может обеспечивать доставку в двенадцатиперстную кишку (pH>5,5), в  
15 тощую кишку (pH 6-7) или в подвздошную кишку (pH до 7,5). Промежуточные точки доставки могут быть обеспечены путем комбинирования разных материалов покрытия или изменения толщины покрытия. Материалы энтеросолюбильного покрытия включают покрытие на основе целлюлозы, такой как ацетатфталат целлюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, покрытие на основе  
20 метакрилата, покрытие на основе поливинилацетатфталата и покрытие на основе шеллака.

В данном изобретении, предпочтительными являются покрытия на основе метакрилата, причем несколько полезных продуктов являются коммерчески  
25 доступными от фирмы Rohm GmbH & Co. (Darmstadt, Germany) под торговым названием EUDRAGIT. Особенно предпочтительным является Eudragit L100-55. Eudragit L100-55 представляет собой высушенный распыливанием порошок Eudragit L30D-55, который может быть восстановлен. Eudragit L30D-55 является водной дисперсией  
30 pH-зависимого полимера, растворимого при pH не ниже 5,5, предназначенного для целевой доставки в двенадцатиперстную кишку. Eudragit L100-55 сохраняет pH-зависимость Eudragit L30D-55 и, таким образом, является растворимым при pH не ниже 5,5 и обеспечивает доставку в двенадцатиперстную кишку.

Eudragit L100-55 и Eudragit L30D-55 являются сополимерами метакриловой кислоты  
35 и этилакрилата в соотношении 1:1. Они имеют молекулярную формулу:  $(C_5H_2O_2 \cdot C_4H_6O_2)_x$  и регистрационный номер CAS (Chemical Abstracts) 25212-88-8. Eudragit L100-55 также удовлетворяет требованиям Фармакопеи США к сополимеру метакриловой кислоты типа C.

40 В одном варианте осуществления, энтеросолюбильное покрытие включает 1-40%, 3-35%, 5-30%, 6-20%, или 7-10%, или 8% от композиции в целом. В другом варианте осуществления, энтеросолюбильное покрытие включает не более 20%, не более 17,5%, не более 15%, не более 12,5%, не более 10%, не более 9%, не более 8%, не более 7%, не более 6%, не более 5% или не более 4% от композиции в целом.

45 Необязательно, к набухающему покрытию прибавляют эксципиент, который модулирует высвобождение фармацевтически активного вещества. Модулирование может осуществляться путем содействия или препятствования доступу воды к центральному ядру. Пригодные эксципиенты включают пластификаторы, такие как  
50 молочная кислота, ацетамид молочной кислоты, глицерин, глицерилмоностеарат, триацетин, сорбит, триэтилцитрат, поливинилпирролидон, триэтиленгликоль, трикрезилфосфат, дибутилтартрат, этиленгликольмоноолеат, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, дибутилсебакат, ацетилированные

моноглицериды и другие масла и воски, а также полиэтиленгликоли 300, 400, 600, 1450, 3350 и 8000. Дополнительные эксципиенты, модулирующие скорость высвобождения активного вещества, включают водорастворимые поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и докузат натрия, и материалы энтеросолюбильного покрытия, такие как Eudragit L100-55, которые домешивают в набухающее покрытие.

Без ограничения какой-либо определенной теорией действия считается, что материал энтеросолюбильного покрытие, включенный в набухающее покрытие, растворяется при контакте с кишечной жидкостью и образует каналы в набухающем покрытии, которые способствуют доступу кишечных жидкостей к центральному ядру. В одном варианте осуществления, материал энтеросолюбильного покрытие составляет приблизительно 0,1-30%, 0,5-20%, 1-17,5%, предпочтительно, 5-15% или, еще предпочтительнее, 5-10% от набухающего покрытия. В другом варианте осуществления, материал энтеросолюбильного покрытия составляет 10-50%, 15-40%, предпочтительно, 20-30% от набухающего покрытия.

Также без ограничения какой-либо теорией утверждается, что водорастворимое поверхностно-активное вещество служит причиной быстрого смачивания набухающего покрытия при контакте с кишечными жидкостями, тем самым способствуя поступлению жидкости к центральному ядру. В случае использования водорастворимого поверхностно-активного вещества, оно составляет приблизительно 0,001-30%, 0,005-20%, 0,01-10%, 0,03-8%, 0,05-6%, 0,07-4%, 0,09-2% или 0,1-1 мас.% от набухающего покрытия. Предпочтительным интервалом значений является 0,01-10%.

Например, если в набухающем покрытии используется зеин, величина набухания контролирует его проницаемость, и наибольшая проницаемость достигается при наибольшем объеме набухания. Дополнительную информацию о диффузии через гидратированные пленки зеина см. Y.K. Oh et al., "Swelling and Permeability Characteristics of Zein Membranes", PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol.57, pages 208-217 (2003).

Добавление пластификаторов к зеину влияет на его проницаемость для воды. Комбинация зеина с гигроскопическими пластификаторами, такими как глицерин, триэтиленгликоль и левулиновая кислота, приводит к увеличению абсорбции воды по сравнению с непластифицированным зеином. Однако введение в зеин гидрофобных пластификаторов, таких как дибутилтартрат и олеиновая кислота, приводит к уменьшению абсорбции воды по сравнению с непластифицированным зеином.

Чем больше степень проникновения воды, тем меньшим будет предел прочности на разрыв и покрытие может просто разрушаться, приводя к полному высвобождению фармацевтически активного вещества. Обсуждение водоабсорбционных характеристик литых пластифицированных зеиновых пленок см. J.W. Lawton, "Plasticizers for Zein: Their Effect on Tensile Properties and Water Absorption of Zein Films", Cereal Chemistry, Vol.81, pages 1-5 (2004).

Модулирование профиля высвобождения фармацевтически активного вещества эксципиентом, таким как пластификатор, не ограничено зеином. В общем, изменение количества и типа пластификатора влияет на предел прочности на разрыв покрытия. Использование гигроскопических эксципиентов вместо гидрофобных также влияет на профиль высвобождения таким же образом, как было описано для зеина.

Для образования центральных ядер по изобретению фармацевтически активное вещество смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми

носителями, такими как вода, солевой раствор, цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или чем-либо из такого: наполнители или инертные наполнители, такие как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит или кремнекислота; связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, кополивидон (copolyvidonum) (такой как PLASDONE™ S-630, сополимер М-винил-2-пирролидона и винилацетата, который предлагается фирмой International Specialty Products (Wayne, New Jersey, USA)), сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, такие как поллоксамер 407, сахароза или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как крахмал, поливинилпирролидоны, целлюлозы, формальдегид-казеиновые соединения, обезжиренные соевые экстракты, альгиновая кислота, агар-агар, карбонат кальция, фосфат кальция, картофельный или маниоковый крахмал или карбонат натрия; смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния или твердый полиэтиленгликоль; агенты замедления растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; агенты смачивания, такие как цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия или докузат натрия; абсорбенты, такие как каолиновая или бентонитовая глина; и стабилизаторы. Фармацевтически активное вещество может также быть смешано с буферными агентами, такими как карбонаты щелочных металлов и оксиды щелочноземельных металлов. Этот перечень не является исключительным, и многие другие функциональные компоненты, известные специалистам, также могут быть полезными в данном изобретении.

Центральные ядра по изобретению могут иметь форму таблеток, минитаблеток, гранул, твердых дисперсных частиц произвольной или округлой формы. Таблетки и минитаблетки могут быть изготовлены прямым прессованием или любым другим способом, известным специалистам в этой области. Для формирования гранул может быть использована сухая грануляция, влажная грануляция, грануляция из расплава или любой другой способ, известный специалистам в данной области. Твердые дисперсные частицы произвольной или округлой формы могут быть изготовлены любым способом, известным специалистам в этой области, таким как экструзия или сферонизация. Частицы округлой формы могут также быть изготовлены путем гранулирования из расплава или нанесения покрытия на дисперсные зародышевые частицы. Влажные центральные ядра высушивают с помощью обычных процедур высушивания, таких как воздушная сушка или сушка при нагревании и/или при сниженном давлении. На центральные ядра по изобретению наносят набухающее покрытие, а потом внешнее энтеросолюбивое покрытие. В общем, покрытие может быть нанесено любыми методами, известными специалистам, такими как дражирование (включая перфорированные замкнутые системы дражирования), коацервация или нанесение покрытия в псевдооживленном слое. Псевдооживленный слой может иметь роторную втулку и/или втулку-волчок. Покрытия можно в общем классифицировать по их полимерной основе, например: на основе целлюлозы, включая ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу; каррагенан; на основе метакрилата или метакриловой кислоты, таких как метакриловая кислота, метакрилат, акрилат, этакрилат, метилметакрилат или их сополимеры; или на основе поливинилацетатфталата. Типично, полимер смешивают с растворителем, таким как вода, и пластификатором, таким как полиэтиленгликоль, молочная кислота, ацетамид,

глицерин, глицерилмоностеарат, триацетин, сорбит, триэтилцитрат, поливинилпирролидон, триэтиленгликоль, трикрезилфосфат, дибутилтартрат, этиленгликольмоноолеат, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота или дибутилсебакат. Необязательно, могут быть также добавлены любые из таких компонентов: антиадгезив, антивспениватель, наполнитель, 5 поверхностно-активное вещество, краситель, вкусовое вещество, и комбинации любых двух или нескольких из этих компонентов.

После нанесения энтеросолюбильного покрытия на фармацевтической композиции 10 может быть напечатана идентифицирующая информация с использованием типографских красок и процедур, известных специалистам, таких как глубокая офсетная печать. Фармацевтически приемлемые печатные краски, которые могут быть использованы для глубокой офсетной печати, включают Markem™ 2200, 2202, 2212 и 2222 производства фирмы Markem Corporation (Keene, New Hampshire, USA).

15 Эти печатные краски типично изготавливаются на основе шеллака и содержат пигменты. К любым из этих печатных красок могут быть добавлены разбавители для увеличения или уменьшения скорости высыхания и/или регулирование вязкости. После нанесения эти печатные краски обычно высушивают на воздухе.

20 Другие фармацевтически приемлемые печатные краски включают продукты под названиями Opacode™ и Opacode™ WB, которые оба содержат пигменты, диоксид титана и растворитель и производятся фирмой Colorcon (West Point, Pennsylvania, USA). Много других печатных красок известно специалистам в данной области, и любые из них будут пригодными для дозированных форм по изобретению.

25 Необязательно, на дозированные формы с энтеросолюбильным покрытием может быть дополнительно нанесено покрытие из тонкой пленки. Часто пленка будет окрашена для облегчения идентификации продукта и из эстетических соображений; в этом случае печать любой желательной информации может осуществляться после 30 нанесения пленочного покрытия. Многие продукты, пригодные для пленочных покрытий, являются коммерчески доступными, включая предлагаемые фирмой Colorcon (West Point, Pennsylvania, USA) под торговыми марками OPADRY и OPAGLOS. Эти продукты фирмы Colorcon представляют собой сухие порошки, содержащие полимер, пластификатор и пигмент, которые смешивают с водой или 35 растворителем, таким как спирт, и набрызгивают на таблетки или другие твердые дозированные формы. Эта процедура нанесения пленочного покрытия и альтернативные продукты для нанесения пленочного покрытия хорошо известны специалистам.

40 Таблетки с покрытием, округлые гранулы, гранулы или твердые частички могут быть помещены в капсулы для удобства введения. Помещение в оболочку может осуществляться любым известным специалистам способом, таким как заполнение предварительно сформированной капсулы. Такие капсулы могут состоять из желатина или любого другого материала, известного специалистам в этой области.

45 Без ограничения любой теорией утверждается, что после растворения энтеросолюбильного покрытия в кишечнике набухающее покрытие впитывает кишечные жидкости и расширяется наружу. Таким образом, сначала набухающее покрытие расширяется, как воздушный шарик, который надувают, не разрушаясь. 50 При набухании покрытия его проницаемость для воды увеличивается. Предполагается, что набухающее покрытие содержит микроканалы, по которым вода путем диффузии проходит к центральному ядру.

Вода является причиной начала фрагментации центрального ядра. Некоторые из

этих фрагментов могут пронзать набухающее покрытие, приводя к поступлению еще большего количества воды. Дополнительная вода служит причиной еще более сильной фрагментации центрального ядра, которая, как считается, вызывает прокалывание покрытия другими фрагментами. Считается, что этот цикл  
5 продолжается до полного высвобождения фармацевтически активного вещества или до тех пор, пока набухающее покрытие не ослабеет настолько, что разрушается под действием впитывания.

Далее, без ограничения какой-либо теорией, считается, что высвобождение  
10 активного вещества можно модулировать с помощью других факторов, помимо наличия энтеросолюбильного покрытия. Одним из таких факторов является выбор вещества, образующего гидроколлоид, в набухающем покрытии. Гидроколлоиды имеют разную способность к набуханию и, следовательно, проницаемость для  
15 кишечной жидкости. Утверждается, что проницаемость гидроколлоида влияет на скорость гидратации центрального ядра и вызываемую этим фрагментацию центрального ядра. Гидроколлоиды также имеют разный предел прочности на разрыв, который, как считают, влияет на долю фрагментов центрального ядра, способных пронзать при фрагментации набухающее покрытие. Число фрагментов,  
20 способных выйти наружу, оказывает непосредственное влияние на высвобождение фармацевтически активного вещества. Считается также, что число отверстий, образованных в набухающем покрытии, дополнительно влияет на высвобождение активного вещества путем увеличения поступления в центральное ядро кишечной жидкости, которая служит причиной дополнительной фрагментации. От предела  
25 прочности на разрыв дополнительно зависит, когда и разрушится ли вообще набухающее покрытие вследствие ослабления, вызванного поглощением воды, приводя к полному высвобождению активного вещества. Кроме того, некоторые гидроколлоиды эродировать при набухании, что влияет на легкость прокалывания  
30 набухающего покрытия фрагментами центрального ядра.

Другим фактором может быть необязательное добавление к набухающему покрытию эксципиента, модулирующего высвобождение фармацевтически активного вещества. Такие агенты могут увеличивать или уменьшать проницаемость гидроколлоида для кишечной жидкости.

Эта проницаемость влияет на количество кишечной жидкости, которая контактирует с центральным ядром и приводит к фрагментации. Существует предположение, что в результате фрагментации фрагменты пронзают набухающее покрытие, тем самым влияя на высвобождение фармацевтически активного вещества.  
40 Далее считается, что отверстия, образованные в набухающем покрытии, образуют проходы для поступления дополнительного количества кишечной жидкости к центральному ядру, дополнительно ускоряя фрагментацию.

Третьим фактором является использование разрыхлителя в центральном ядре. Применение разрыхлителя повышает скорость фрагментации центрального ядра, что,  
45 предположительно, повышает частоту образования фрагментами отверстий в набухающем покрытии.

Само лишь увеличение числа фрагментов, которые выходят наружу через набухающее покрытие, повышает скорость высвобождения фармацевтически  
50 активного вещества. Дополнительно считается, что большее количество отверстий, образованных в набухающем покрытии, позволяет большему количеству воды поступать в центральное ядро, вызывая еще более сильную фрагментацию активного вещества. Кроме того, разрыхлитель может влиять на силу, с которой фрагменты

центрального ядра давят на набухающее покрытие, что может вызывать образование отверстий в набухающем покрытии большим количеством фрагментов. Такое усиленное разрушение будет дополнительно увеличивать скорость высвобождения фармацевтически активного вещества, позволяя большему числу фрагментов центрального ядра проходить сквозь набухающее покрытие. Такие разрыхлители также образуют дополнительные отверстия, через которые кишечная жидкость гидратирует и фрагментирует активное вещество, приводя к дополнительному высвобождению активного вещества. Хотя скорость высвобождения фармацевтически активного вещества можно модулировать, как описано выше, данное изобретение не имеет целью создание композиций с замедленным высвобождением, в которых фармацевтически активное вещество высвобождается с контролируемой скоростью на протяжении длительного периода времени, такого как 12 или 24 часа. Наоборот, признаком данного изобретения является замедленное высвобождение принятого внутрь фармацевтически активного вещества до тех пор, пока дозированная форма не достигнет кишечного тракта, где щелочные значения рН, не влияющие на чувствительное к кислоте фармацевтически активное вещество, вызывают быстрое, по существу, полное высвобождение фармацевтически активного вещества для системного всасывания.

Приведенные далее примеры предназначены для того, чтобы помочь пониманию изобретения, и не имеют целью и не должны толковаться как каким-либо образом ограничивающие изобретение, определенное в прилагаемой формуле изобретения. В примерах ингредиенты, которые являются летучими при высушивании и потому отсутствуют в конечном продукте, не включены в табличные списки ингредиентов; однако, такие ингредиенты упоминаются как растворители и т.д. в описании процедур приготовления. Кроме того, увеличение веса при печати информации на готовой дозированной форме является незначительным и потому не включено в конечный совокупный вес. Проценты приведены в пересчете на вес, если в контексте четко не указано иное.

#### Пример 1

Изготавливают таблетки, содержащие 20 или 40 мг пантопразола, используя такие компоненты и процедуру:

Ингредиенты	Количество (мг) на таблетку 20 мг	Количество (мг) на таблетку 40 мг
Центральное ядро таблетки		
Сухое смешивание		
Пантопразол-натрий	22,55	45,1
Маннит (Pearlitol SD-200)	110,95	221,9
Кросповидон	8,25	16,5
Карбонат натрия	3,75	7,5
Грануляция		
Карбонат натрия безводный	3,75	7,5
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LF)	4	8
Смазка		
Кросповидон	8,25	16,5
Тальк	1,5	3
Стеарат кальция	2	4
Всего	165	330
Набухающее покрытие		
Zein F6000	2,07	4,13
Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	0,41	0,82
Возрастающий итог	167,48	334,95

	Энтеросолюбильное покрытие		
	Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	9,25	18,49
	Триэтилцитрат	0,93	1,85
	Диоксид титана	1,83	3,65
5	Тальк	1,41	2,81
	Возрастающий итог	180,83	361,65
	Пленочное покрытие		
	Opadry Yellow OY-52945	4,52	9,04
	Возрастающий итог	185,42	370,79
	Печать		
10	Opacode Black S-1-8152 HV	q.s. (достаточное количество)	q.s.

Центральные ядра таблеток готовят путем гранулирования сухой смеси пантопразола-натрия, маннита, кросповидона и карбоната натрия с водным раствором гидроксипропилцеллюлозы (Klucel LF) и безводного карбоната натрия. Грануляты высушивают с использованием обычных методов сушки. Высушенные гранулы затем смазывают кросповидоном, тальком и стеаратом кальция. Смазанные гранулы прессуют в центральные ядра. На центральные ядра наносят первичное покрытие из смеси зеина, Eudragit L100-55, воды и изопропилового спирта и высушивают. Наносят энтеросолюбильное покрытие поверх первичного покрытия с использованием Eudragit L100-55 с изопропиловым спиртом в качестве растворителя и триэтилцитратом в качестве пластификатора. Тальк и диоксид титана используют в качестве смазывающего вещества и агента придания непрозрачности, соответственно. После сушки на таблетку с энтеросолюбильным покрытием наносят пленочное покрытие с использованием Opadry Yellow OY-52945 и печатную информацию с помощью Opacode Black S-1-8152 HV.

#### Пример 2

Таблетки, содержащие 20 или 40 мг пантопразола, изготавливают с использованием таких компонентов и процедуры:

	Ингредиенты	Количество (мг) на таблетку 20 мг	Количество (мг) на таблетку 40 мг
	Центральное ядро таблетки		
	Сухое смешивание		
35	Пантопразол-калий	22,55	45,1
	Маннит (Pearlitol SD-200)	110,95	221,9
	Кросповидон	8,25	16,5
	Карбонат натрия	3,75	7,5
	Грануляция		
40	Карбонат натрия безводный	3,75	7,5
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LF)	4	8
	Смазка		
	Кросповидон	8,25	16,5
	Тальк	1,5	3
45	Стеарат кальция	2	4
	Всего	165	330
	Набухающее покрытие		
	Zein F6000	2,07	4,13
	Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	0,41	0,82
	Возрастающий итог	167,48	334,95
50	Энтеросолюбильное покрытие		
	Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	9,25	18,49
	Триэтилцитрат	0,93	1,85
	Диоксид титана	1,83	3,65

Тальк	1,41	2,81
Возрастающий итог	180,83	361,65
Пленочное покрытие		
Opadry Yellow OY-52945	4,52	9,04
Возрастающий итог	185,42	370,79
Печать		
Opacode Black S-1-8152 HV	q.s.	q.s.

Центральные ядра таблеток изготавливают путем гранулирования сухой смеси пантопразола-натрия, маннита, кросповидона и карбоната натрия с водным раствором гидроксипропилцеллюлозы (Klucel LF) и безводного карбоната натрия. Грануляты высушивают с использованием обычных способов. Высушенные гранулы смазывают кросповидоном, тальком и стеаратом кальция. Смазанные гранулы затем прессуют в центральные ядра. На центральные ядра наносят первичное покрытие из смеси зеина, Eudragit L100-55, воды и изопропилового спирта. После сушки наносят энтеросолюбильное покрытие поверх первичного покрытия с использованием Eudragit L100-55 с изопропиловым спиртом в качестве растворителя и триэтилцитратом в качестве пластификатора. Тальк и диоксид титана используют как смазывающее вещество и агент придания непрозрачности, соответственно. Потом на высушенную таблетку с энтеросолюбильным покрытием наносят пленочное покрытие с использованием Opadry Yellow OY-52945 и печатают информацию с использованием Opacode Black S-1-8152 HV.

### Пример 3

Капсулы, содержащие 40 мг омепразола, изготавливают с использованием таких компонентов и процедуры:

Ингредиенты	Количество/капсулу (мг)
Центральные ядра гранул	
Омепразол	40
Маннит	236
Кросповидон	18
Гидроксипропилметилцеллюлоза, 5 сП-с	8
Полоксамер 407	5
Меглумин	3
Всего	310
Набухающее покрытие	
Zein F6000	6,2
Возрастающий итог	316,2
Энтеросолюбильное покрытие	
Фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HP 55)	63,24
Триэтилцитрат	6,31
Тальк	9,45
Возрастающий итог	395,25

Центральные ядра гранул омепразола готовят смешиванием омепразола, маннита, кросповидона, меглумина и полоксамера и гранулированием этой смеси с гидроксипропилметилцеллюлозой в качестве связующего. Полученные таким образом гранулы подвергают экструзии и сферонизации для получения сферических гранул. Гранулы потом высушивают обычными способами сушки. На гранулы наносят набухающее покрытие, содержащее зеин и лаурилсульфат натрия, растворенный в смеси изопропилового спирта и воды, а потом высушивают. Энтеросолюбильное покрытия готовят путем растворения фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и триэтилцитрата в смеси изопропилового спирта и ацетона и диспергирования талька в

этом растворе, который затем наносят на промежуточное покрытие.

Гранулы с покрытием фасуют по весу в желатиновые капсулы.

#### Пример 4

5 Таблетки, содержащие 40 мг омепразола, изготавливают с использованием таких ингредиентов и процедуры:

	Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)
	Центральное ядро таблетки	
	Омепразол	40
10	Маннит (Pearitol SD-200)	231,3
	Кросповидон	6
	Меглумин	3
	Полоксамер 407	5
	Гидроксипропилметилцеллюлоза, 5 мПа·с	8
15	Стеарат магния	3,8
	Тальк	3
	Всего	300
	Набухающее покрытие	
	Zein F6000	2,73
20	Лаурилсульфат натрия	0,27
	Возрастающий итог	303
	Энтеросолюбильное покрытие	
	Фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HP 55)	24
	Триэтилцитрат	2,4
	Тальк	3,6
25	Возрастающий итог	333

30 Центральное ядро таблеток омепразола готовят путем смешивания омепразола, маннита, кросповидона, меглумина и полоксамера и гранулирования смеси с гидроксипропилметилцеллюлозой в качестве связующего. Гранулы высушивают в сушилке с псевдоожиженным слоем, и сухие гранулы прессуют в таблетки или минитаблетки. На эти таблетки или минитаблетки центрального ядра наносят раствор промежуточного покрытия, содержащего зеин и лаурилсульфат натрия, растворенные в смеси изопропилового спирта и воды, а потом высушивают. Энтеросолюбильное

35 покрытие готовят путем растворения фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и триэтилцитрата в смеси изопропилового спирта и ацетона и диспергирования талька в этом растворе, слой которого затем наносят на промежуточное покрытие.

#### Пример 5

40 Таблетки, содержащие 40 мг пантопразола, изготавливают с использованием таких ингредиентов и процедуры:

	Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)
	Центральное ядро таблетки	
	Пантопразол-натрий сесквигидрат	45
45	Маннит (Pearlitol SD-200)	143,18
	Маннит (Pearlitol DC-400)	47,72
	Кросповидон	16,5
	Plasdone S-630	30
	Лаурилсульфат натрия	2,5
50	Меглумин	3
	Стеарат кальция	6
	Тальк	6
	Всего	300
	Набухающее покрытие	

Зеин	4,5
Возрастающий итог	304,5
Энтеросолюбильное покрытие	
Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	16,81
Триэтилцитрат	1,68
Диоксид титана	3,39
Тальк	2,51
Возрастающий итог	328,89

Центральные ядра таблеток изготавливают путем смешивания пантопразола-натрия сесквигидрата с маннитом, кросповидоном, Plasdone S630, тальком и стеаратом магния, и прямого прессования в таблетки. На эти центральные ядра таблеток наносят раствор набухающего покрытия, который содержит зеин и лаурилсульфат натрия, растворенные в смеси изопропилового спирта и воды, а потом высушивают. Энтеросолюбильное покрытие готовят путем растворения фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и триэтилцитрата в смеси изопропилового спирта и ацетона и диспергирования талька в этом растворе, слой которого наносят потом на промежуточное покрытие.

#### Пример 6

Капсулы, содержащие эсомепразол, изготавливают с использованием таких ингредиентов и процедуры:

Ингредиенты	Количество (г)
Гранулы	
Эсомепразол-магниевый тригидрат	178
Маннит	938
Кросповидон	72
Лаурилсульфат натрия	20
Коповидон	32
Всего	1240
Набухающее покрытие	
Зеин	16,2
Лаурилсульфат натрия	1,62
Возрастающий итог	1257,82
Энтеросолюбильное покрытие	
Сополимер метакриловой кислоты типа С	110
Триэтилцитрат	11
Диоксид титана	15,29
Тальк	16,5
Возрастающий итог	1410,61

Центральное ядро изготавливают путем смешивания эсомепразола-магния тригидрата, маннита, кросповидона и лаурилсульфата натрия и гранулирования этой смеси с водным раствором коповидона. Гранулы потом подвергают экструзии и сферонизации для получения сферических гранул. Гранулы высушивают обычными методами сушки. На сухие гранулы наносят раствор промежуточного покрытия, содержащего зеин и лаурилсульфат натрия, растворенные в смеси изопропилового спирта и воды, а потом высушивают. Энтеросолюбильное покрытие готовят путем растворения сополимера метакриловой кислоты типа С и триэтилцитрата в изопропиловом спирте и диспергирования талька и диоксида титана в этом растворе.

Гранулами с покрытием заполняют желатиновые капсулы, получая 4000 капсул, каждая из которых содержит 40 мг эсомепразола.

#### Пример 7

Изготавливают таблетки эсомепразола с использованием таких ингредиентов и процедуры:

	Ингредиенты	Количество (мг/таблетку)
5	Центральное ядро таблетки	
	Эсомепразол-магний тригидрат	44,5
	Оксид магния	20
	Plasdone S-630	17,5
	Кросповидон	10
10	Маннит (Pearlitol SD 200)	227
	Коллоидный диоксид кремния	3,5
	Стеарилфумарат натрия	17,5
	Всего	340
	Набухающее покрытие	
	Zein F6000	6,8
15	Возрастающий итог	346,8
	Энтеросолюбильное покрытие	
	Eudragit L100-55	19,1
	Триэтилцитрат	1,9
	Диоксид титана	3,8
20	Тальк	2,9
	Возрастающий итог	374,5

Эсомепразол-магний тригидрат, оксид магния, коповидон, кросповидон, маннит и диоксид кремния смешивают, а потом прибавляют стеарилфумарат натрия, продолжая перемешивание. Из этой смеси прессуют центральные ядра таблеток. Таблетки покрывают водно-спиртовым раствором зеина, а потом высушивают. Наконец, ингредиенты энтеросолюбильного покрытия диспергируют в воде и наносят на таблетки с зеиновым покрытием, после чего окончательно высушивают.

#### Пример 8

Таблетки, содержащие рабепразол-натрий, изготавливают с использованием таких ингредиентов и процедуры:

	Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)
35	Центральное ядро таблетки	
	Рабепразол-натрий	20
	Маннит (Pearlitol SD 200)	97,2
	Маннит (Pearlitol DC 400)	28
	Меглумин	5,1
	Кросповидон	3,4
40	Plasdone S-630	10,5
	Тальк	3,4
	Стеарат магния	2,4
	Всего	170
	Набухающее покрытие	
	Zein F6000	4,25
45	Триэтилцитрат	0,2
	Возрастающий итог	174,45
	Энтеросолюбильное покрытие	
	Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L100-55)	12,26
	Триэтилцитрат	1,224
50	Тальк	0,68
	Возрастающий итог	188,614

Рабепразол-натрий, кросповидон, Plasdone S630 и маннит (Pearlitol SD 200)

перемешивают с маннитом (Pearlitol DC 400) в течение 20 минут. Потом прибавляют к смеси тальк и стеарат магния и перемешивают на протяжении 5 минут. Эту смазанную смесь потом прессуют в таблетки. На центральные ядра таблеток наносят первичное покрытие водно-спиртовым раствором зеина (увеличение веса  $2,5\pm 0,5\%$ ) и высушивают. На таблетки с первичным покрытием наносят раствор энтросолюбильного покрытия (увеличение веса 8-9%).

#### Пример 9

Таблетки рабепразола-натрия изготавливают с использованием таких ингредиентов и процедуры:

Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)
Центральное ядро таблетки	
Рабепразол-натрий	20
Маннит (Pearlitol SD-200)	97,01
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения LH21 (L-НПС)	14,4
Оксид магния	40
Лаурилсульфат натрия	1,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза, 5 мПа·с	3
Тальк	1,54
Стеарат магния	2,25
Всего	180
Набухающее покрытие	
Zein 6000	4,9
Триэтилцитрат	0,49
Возрастающий итог	185,39
Энтросолюбильное покрытие	
Eudragit L100-55	14,46
Триэтилцитрат	1,44
Тальк	0,79
Возрастающий итог	202,08
Пленочное покрытие	
Opadry Yellow OY-52945	5,05
Возрастающий итог	207,13
Печать	
Opacode Black	q.s.

Оксид магния просеивают через сито 60 меш (250 мкм). Рабепразол-натрий, L-НПС, маннит (SD 200) и просеянный оксид магния просеивают через сито 40 меш (425 мкм). Потом материалы перемешивают на протяжении 30 минут в смесителе-грануляторе Rapid. Лаурилсульфат натрия (SLS) растворяют в очищенной воде и гидроксипропилметилцеллюлозу (НПМС) растворяют в теплой очищенной воде. Смесь рабепразола-натрия перемешивают с растворами SLS и НПМС. Влажную массу высушивают в сушилке с псевдоожиженным слоем и высушенные гранулы просеивают через сито 20 меш (850 мкм). Просеянные гранулы смешивают с L-НПС в двухконусном смесителе в течение 5 минут. Прибавляют к смеси стеарат магния (просеянный через сито 60 меш) и перемешивают на протяжении 5 минут. Потом прессуют из смазанной смеси центральные ядра таблеток. На центральные ядра таблеток наносят водно-спиртовый раствор зеинового покрытия (увеличение веса  $2,5\pm 0,5\%$ ) и высушивают. На таблетки с покрытием далее наносят раствор энтросолюбильного покрытия (увеличение веса  $8,0\pm 1,0\%$ ). Таблетки с энтросолюбильным покрытием дополнительно покрывают раствором Opadry с увеличением веса  $2,0\pm 0,5\%$ . Затем на таблетках с пленочным покрытием печатают

информацию с использованием печатной краски Opacode black.

#### Пример 10

5 Таблетки пантопразола-натрия, изготовленные согласно Примеру 5, подвергают испытаниям по методу 724 "Высвобождение лекарственного средства" Фармакопеи США, 24-е издание (United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland USA, pp.1944-1947, 2000), с использованием Метода В и Аппарата 1 (описанных в Метод 711 "Растворение" на странице 1942). Таблетку сначала погружают в 0,1N хлористоводородную кислоту при перемешивании на два часа при 37°C. Потом 10 таблетку погружают в фосфатный буфер, рН 6,8, при перемешивании, и отбирают образцы буферного раствора для анализа через определенные промежутки времени для определения количества лекарственного средства, которое высвобождается из таблетки.

15 Далее приведены данные, полученные при испытаниях шести таблеток. Количество лекарственного средства, которое высвобождается в кислоту, не указывается, но было незначительным. В общем, высвобождение в кислоту до 10% лекарственного средства считается приемлемым для дозированных форм с энтеросолюбильным покрытием. В целях данного изобретения считается, что фармацевтически активное вещество по 20 существу удерживается в дозированной форме, если менее чем приблизительно десять процентов массовых высвобождается в 0,1N хлористоводородную кислоту при проведении испытаний согласно USP.

Время (мин)	Процент высвобождения лекарственного средства						
	Таблетка 1	Таблетка 2	Таблетка 3	Таблетка 4	Таблетка 5	Таблетка 6	Среднее
0	0	0	0	0	0	0	0
15	29	18	22	21	18	17	21
30	61	62	65	57	55	58	60
45	82	86	84	84	81	79	83
60	92	94	91	92	89	88	91

30 Эти результаты показывают, что лекарственное средство по существу целиком высвобождается в течение шестидесяти минут при рН 6,8.

#### Пример 11

35 Как в Примере 10, проводят испытания таблеток рабепразола-натрия, изготовленных согласно Примеру 9 по Методу 724 Высвобождение лекарственного средства (USP). Однако в качестве щелочного раствора для второй части испытаний использовался фосфатный буфер с рН 8,0, который также содержал 0,5 мас.% лаурилсульфата натрия. Были получены следующие результаты.

Время (мин)	Процент высвобождения лекарственного средства						
	Таблетка 1	Таблетка 2	Таблетка 3	Таблетка 4	Таблетка 5	Таблетка 6	Среднее
0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0
30	18	37	12	43	0	28	23
45	82	94	74	94	93	92	88
60	91	91	92	90	92	92	91

40 Эти результаты показывают, что лекарственное средство по существу полностью высвобождается в течение шестидесяти минут при рН 8,0.

#### Пример 12

50 Изготавливают таблетки эзомепразола с использованием описанных ниже

ингредиентов и процедуры.

	Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)
	Центральное ядро таблетки	
5	Эзомепразол-магний тригидрат	44,5
	Оксид магния	20
	Plasdone S-630	17,5
	Маннит (Pearlitol SD 200)	237
	Коллоидный диоксид кремния	3,5
10	Стеарилфумарат натрия	17,5
	Всего	340
	Набухающее покрытие	
	Zein F6000	6,8
	Возрастающий итог	346,8

15 Эзомепразол-магний тригидрат, оксид магния, Plasdone S-630, диоксид кремния и маннит просеивают и смешивают, потом прибавляют стеарилфумарат натрия, смесь перемешивают и, наконец, формуют таблетки прямым прессованием смеси. Зеин растворяют в водно-спиртовой смеси и наносят покрытие на таблетки. Таблетки с покрытием затем высушивают.

20 Изготавливают аналогичным способом дополнительное количество таблеток, дополнительно содержащих 7 мг или 10 мг ингредиента разрыхлителя кросповидона в центральном ядре композиции, с соответствующим уменьшением количества маннита для поддержания постоянного веса таблеток. Подвергают таблетки испытаниям для  
25 определения характеристик растворения при pH 6,8 с использованием процедуры Примера 10 (за исключением того, что была опущена стадия контакта с кислотой), получая следующие результаты.

30 Время (мин)	Процент высвобождения лекарственного средства		
	Без разрыхлителя	Разрыхлитель 7 мг	Разрыхлитель 10 мг
15	0	0	61
30	0	1	80
45	0	3	86
60	0	6	89
90	0	-	88
35 120	1	-	-

Для данной конкретной композиции 10 мг разрыхлителя обеспечивают желательное быстрое высвобождение лекарственного средства при pH 6,8. Однако другие  
40 композиции могут иметь желательные характеристики высвобождения лекарственного средства при отличных концентрациях разрыхлителя, в зависимости от вида разных компонентов композиции, физических методов, используемых для изготовления центральных ядер (таких как давление прессования таблеток), и присутствия дополнительного покрытия. Таким образом, надо проводить испытания  
45 каждой предложенной композиции с использованием разных количеств выбранных компонентов разрыхлителя для определения точного состава композиции, обеспечивающей желательные характеристики высвобождения лекарственного средства.

50

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая дозированная форма, которая включает:

а) твердое центральное ядро, содержащее фармацевтически активное вещество и

разрыхлитель;

б) набухающее покрытие, включающее проламин, окружающее центральное ядро; и

с) энтеросолюбильное покрытие, окружающее набухающее покрытие.

5 2. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой центральное ядро является таблеткой.

3. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, включающая многочисленные центральные ядра с покрытием, помещенные в капсулу.

10 4. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой фармацевтически активное вещество является нестабильным в присутствии кислоты.

5. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой фармацевтически активное вещество является реакционноспособным по отношению к компоненту энтеросолюбильного покрытия.

15 6. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой фармацевтически активное вещество включает бензимидазол.

7. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой фармацевтически активное вещество включает бензимидазол, который является одним или несколькими членами, выбранными из группы, состоящей из омепразола, эсомепразола, 20 лансопразола, рабепразола и пантопразола.

8. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой разрыхлитель включает один или несколько компонентов, выбранных из группы, состоящей из крахмалов; поливинилпирролидонов; формальдегид-казеиновых соединений; смол; 25 обезжиренных соевых экстрактов; альгиновой кислоты; агар-агара; карбоната кальция; фосфата кальция; карбоната натрия и акриловых полимеров.

9. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой набухающее покрытие включает один или несколько гидроколлоидобразующих компонентов, выбранных из группы, состоящей из винилпирролидоновых полимеров; производных целлюлозы; 30 крахмалов; карбоксивинильных полимеров; альгинатов; пектинов; агара и смол.

10. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой набухающее покрытие включает зеин.

11. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой набухающее покрытие включает гидроксипропилметилцеллюлозу.

35 12. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой набухающее покрытие включает эксципиент, модулирующий высвобождение фармацевтически активного вещества из центрального ядра при гидратации.

40 13. Фармацевтическая дозированная форма по п.12, в которой эксципиент включает один или несколько компонентов, выбранных из группы, состоящей из пластификаторов; водорастворимых поверхностно-активных веществ и материалов энтеросолюбильного покрытия.

45 14. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой энтеросолюбильное покрытие включает компонент на основе целлюлозы, на основе метакрилата, на основе поливинилацетатфталата, или на основе шеллака.

15. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой энтеросолюбильное покрытие включает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

50 16. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой центральное ядро составляет по меньшей мере 50 мас.% от дозированной формы.

17. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой набухающее покрытие составляет приблизительно от 0,1 до 10 мас.% от дозированной формы.

18. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой энтеросолюбильное

покрытие составляет приблизительно от 0,1 до 30 мас.% от дозированной формы.

19. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, в которой фармацевтически активное вещество, по существу, удерживается в дозированной форме, пока дозированная форма находится в желудке, и высвобождается после попадания дозированной формы в среду пищеварительной системы со значением рН по меньшей мере 5.

20. Фармацевтическая дозированная форма, включающая:

- а) твердое центральное ядро, содержащее чувствительное к кислоте фармацевтически активное вещество и разрыхлитель;
- б) набухающее покрытие, содержащее проламин, окружающий центральное ядро; и
- с) энтеросолюбильное покрытие, окружающее набухающее покрытие.

21. Фармацевтическая дозированная форма по п.20, в которой чувствительное к кислоте фармацевтически активное вещество включает бензимидазол.

22. Фармацевтическая дозированная форма по п.20, в которой разрыхлитель включает один или несколько компонентов, выбранных из группы, состоящей из крахмалов; поливинилпирролидонов; формальдегид-казеиновых соединений; смол; обезжиренных соевых экстрактов; альгиновой кислоты; агар-агара; карбоната кальция; фосфата кальция; карбоната натрия и акриловых полимеров.

23. Фармацевтическая дозированная форма по п.20, в которой гидроколлоидобразующий компонент включает один или несколько членов, выбранных из группы, состоящей из винилпирролидоновых полимеров; производных целлюлозы; крахмалов; карбоксивинильных полимеров; альгинатов; пектинов; агара и смол.

24. Фармацевтическая дозированная форма по п.20, в которой энтеросолюбильное покрытие включает компонент на основе целлюлозы, на основе метакрилата, на основе поливинилацетатфталата или на основе шеллака.

25. Фармацевтическая дозированная форма по п.20, в которой энтеросолюбильное покрытие включает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

26. Фармацевтическая дозированная форма, включающая:

- а) твердое центральное ядро, содержащее бензимидазол и разрыхлитель;
- б) набухающее покрытие, включающее один или несколько материалов, образующих гидроколлоид, содержащих зеин и опционально кросповидон и гидроксипропилцеллюлозу, и окружающих центральное ядро; и
- с) энтеросолюбильное покрытие, включающее сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата и окружающее набухающее покрытие.

27. Фармацевтическая дозированная форма по п.26, в которой разрыхлитель включает один или несколько компонентов, выбранных из группы, состоящей из крахмалов; поливинилпирролидонов; формальдегид-казеиновых соединений; смол; обезжиренных соевых экстрактов; альгиновой кислоты; агар-агара; карбоната кальция; фосфата кальция; карбоната натрия и акриловых полимеров.

28. Фармацевтическая дозированная форма по п.26, в которой набухающее покрытие включает кросповидон.

29. Фармацевтическая дозированная форма по п.26, в которой набухающее покрытие включает гидроксипропилцеллюлозу.

30. Способ изготовления фармацевтической дозированной формы, включающий стадии:

- а) смешивания компонентов, включающих фармацевтически активное вещество и разрыхлитель, и формования твердого центрального ядра;

б) нанесения на центральное ядро набухающего покрытия, включающего проламин; и

с) нанесения внешнего покрытия, содержащего стойкое к кислотам энтеросолюбильное вещество.

5

31. Способ по п.30, в котором проламин содержит зеин.

32. Способ по п.30, в котором твердое центральное ядро формуют в виде таблетки.

33. Способ по п.30, дополнительно включающий стадию наполнения капсулы многочисленными центральными ядрами с покрытием.

10

Приоритет по пунктам:

17.07.2003 по пп.1-33;

30.12.2003 по пп.1-33;

20.04.2004 по пп.1-33.

15

20

25

30

35

40

45

50