



(51) МПК
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013141534/15, 07.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 07.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 11.02.2011 US 61/441,716;
 16.05.2011 US 61/486,523

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2015 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 11.09.2013

(86) Заявка РСТ:
 US 2012/024110 (07.02.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/109216 (16.08.2012)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ШАХ Саед М. (US),
 ХАССАН Дэниел (US),
 ХАССАН Сара (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ЗедЭкс ФАРМА, ЭлЭлСи (US)

(54) СОСТАВЫ L-МЕНТОЛА, СОСТОЯЩИЕ ИЗ МНОЖЕСТВА ЧАСТИЦ, И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к составу для лечения желудочно-кишечного дискомфорта и синдрома раздраженного кишечника. Состав, состоящий из множества частиц L-ментола, для лечения желудочно-кишечного дискомфорта и синдрома раздраженного кишечника, содержащий множество частиц, имеющих пониженное высвобождение в условиях желудка и повышенное высвобождение при нейтральном pH, при этом частицы содержат: сердцевину - очищенный на 80% L-ментол в качестве

активного ингредиента, и кишечнорастворимое покрытие на сердцевине, эффективно высвобождающее 80% L-ментола в течение двух часов при помещении в среду, имеющую нейтральное значение pH. Способ получения состава. Способ лечения желудочно-кишечного дискомфорта и синдрома раздраженного кишечника. Вышеописанный состав позволяет эффективно высвободиться ментолу в местах раздражения желудочно-кишечного тракта. 3 н. и 13 з.п. ф-лы, 1 ил., 6 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

US 20100203134 A1, 12.08.2010 US 5397573 B, 14.03.1995 US 20030207851 A1, 06.11.2003.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)*A61K 31/045* (2006.01)*A61P 1/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013141534/15, 07.02.2012**(24) Effective date for property rights:
07.02.2012

Priority:

(30) Convention priority:
11.02.2011 US 61/441,716;
16.05.2011 US 61/486,523(43) Application published: **20.03.2015** Bull. № 8(45) Date of publication: **10.07.2016** Bull. № 19(85) Commencement of national phase: **11.09.2013**(86) PCT application:
US 2012/024110 (07.02.2012)(87) PCT publication:
WO 2012/109216 (16.08.2012)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "JURidicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**SHAKH Saed M. (US),
KHASSAN Deniel (US),
KHASSAN Sara (US)**

(73) Proprietor(s):

ZedEks FARMA, EIEISi (US)(54) **FORMULATIONS OF L-MENTHOL, CONSISTING OF PLURALITY OF PARTICLES, AND RELATED METHODS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a composition for treating gastrointestinal discomfort and irritable bowel syndrome. Composition consisting of many particles of L-menthol, for treating gastrointestinal discomfort and irritable bowel syndrome, having a plurality of particles, having low release under conditions of stomach and higher release at neutral pH, particles contain: core - purified to 80 % of L-menthol

as an active ingredient, and enteric coating on core, efficient release 80 % of L-menthol for two hours when placed in medium with neutral pH. Method of producing composition. Method of treating gastrointestinal discomfort and irritable bowel syndrome.

EFFECT: composition described above enables efficient release of menthol in places of gastrointestinal irritation.

16 cl, 1 dwg, 6 tbl, 2 ex

C 2
6 7 9
2 5 9 0 9 7 9
R UR U
2 5 9 0 9 7 9
C 2

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на выдачу патента США с регистрационным номером 61/441716, поданной 11 февраля 2011, озаглавленной «Составы, состоящие из множества частиц, и связанные с ними способы», содержание которой включено в настоящее описание в виде ссылки, и на основании предварительной заявки на выдачу патента США с регистрационным номером 61/486523, поданной 16 мая 2011, озаглавленной «Составы, состоящие из множества частиц, и связанные с ними способы», содержание которой включено в настоящее описание в виде ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к составам, состоящим из множества частиц, для доставки L-ментола высокой чистоты в кишечник и, более конкретно, к составам L-ментола высокой чистоты, состоящим из множества частиц, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и способам, которые имеют отношение в таким составам.

Уровень техники

Эфирные масла применяли довольно давно в связи с их биологической активностью. Некоторые эфирные масла применяют в настоящее время в качестве лекарственных средств. Например, растения *Mentha piperita* или *Mentha arvensis*, являются основными источниками мятного масла. Мятное масло эффективно при лечении симптомов желудочно-кишечных расстройств, таких как синдром раздраженной кишки (IBS). Такие симптомы могут включать боль, дискомфорт, вздутие, запор и/или диарею. Клинические испытания продемонстрировали значимое ослабление симптомов, ассоциированных с IBS, при применении мятного масла в виде капсул для однократного приема, покрытых кишечнорастворимым полимером - фталатом ацетата целлюлозы - или другими полимерами для кишечнорастворимых покрытий.

Для максимальной эффективности лечения IBS и для того, чтобы избежать сопутствующих осложнений, мятное масло должно быть доставлено локально в кишечник, при этом избегая попадания в желудок. Если мятное масло высвобождается из лекарственной формы до прохождения через пилорический сфинктер в кишечник, то оно может раздражать слизистые оболочки пищеварительного тракта.

Высвобождение мятного масла непосредственно в желудке может вызывать изжогу (раздражение желудка) и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Таким образом, поскольку мятное масло обычно вводят перорально, предпочтительно оно должно быть приготовлено с использованием кишечнорастворимого покрытия.

В настоящее время имеются покрытые кишечнорастворимой оболочкой капсулы для разового приема (одноэлементные) с целью лечения синдрома раздраженного кишечника, которые содержат мятное масло. Но несмотря на то что подразумевается, что покрытые кишечнорастворимой оболочкой одноэлементные капсулы задерживают высвобождение мятного масла вплоть до тех пор, пока капсула не поступит в кишечник, такой способ лечения IBS имеет существенные недостатки. Недостатки включают преждевременное высвобождение мятного масла из капсулы в желудке, приводящее к изжоге. Также случайное разжевывание капсулы приводит к преждевременному нарушению кишечнорастворимой оболочки и высвобождению масла в желудке. В случае применения имеющихся в настоящее время составов мятного масла требуются значительные дозы для того, чтобы достичь эффективной концентрации мятного масла в организме. Например, каждая из указанных выше капсул содержит примерно 200 мг мятного масла, и их необходимо принимать три раза в сутки за 30-60 минут до еды. В некоторых случаях доза может быть увеличена до двух капсул, принимаемых три раза

в сутки.

Покрытое кишечнорастворимой оболочкой мятное масло обычно вводят в виде одноэлементного состава. Однако в случае одноэлементного состава количество мятного масла, всасываемого в кишечнике, может варьировать от дозы к дозе по нескольким причинам. Во-первых, состав в виде кишечнорастворимой одноэлементной капсулы может прикрепиться в пищевode вследствие мукоадгезивных свойств кишечнорастворимой оболочки и поэтому не проходить в желудок в требуемых рамках времени. Было показано, что покрытые кишечнорастворимой оболочкой одноэлементные капсулы подобно покрытым кишечнорастворимой оболочкой одноэлементным таблеткам не высвобождают активный ингредиент из одноэлементного состава, поскольку размер одного элемента слишком велик, чтобы пройти через сужение в области пилорического клапана желудка. Кишечнорастворимая оболочка капсулы также может преждевременно треснуть или разрушиться под действием силы, создаваемой при набухании защитной желатиновой (или состоящей из гипромеллозы) оболочки, вызывающем давление на более тонкую наружную кишечнорастворимую оболочку. Капсулы, содержащие мятное масло, имеют более низкую удельную плотность, чем содержимое желудка и имеют тенденцию всплывать, а не оседать и затем проходить через сужение привратника между желудком и ниже лежащим кишечником.

Не распадающиеся таблетки или капсулы, принимаемые с пищей, могут оставаться в желудке длительное время, от 10 до 15 часов, до их выхода в тонкий кишечник. Небольшие частицы диаметром менее 3 мм выходят из желудка более регулярно, независимо от того, принимали ли их с пищей или нет. Период времени от 10 до 15 часов, в течение которого покрытая кишечнорастворимой оболочкой твердая желатиновая или сделанная из гипромеллозы капсула может подвергаться действию среды в желудке в заполненном пищей состоянии, может быть причиной разрушения кишечнорастворимой оболочки и растворения защитной желатиновой (или сделанной гипромеллозы) оболочки, что приведет к высвобождению мятного масла в желудке и вызовет изжогу или раздражение желудка.

Даже когда покрытая кишечнорастворимой оболочкой одноэлементная капсула своевременно проходит через привратник в интактном виде, то когда она достигает тонкого кишечника, покрытие растворяется и болюс масла высвобождается в кишечник. Такой выброс дозы, ситуация, в случае которой активный ингредиент высвобождается и оказывает очень сильное локальное действие в определенном участке кишечника, также нежелателен, поскольку он препятствует равномерному и стабильному воздействию мятного масла в просвете желудочно-кишечного тракта. Такое сильное локальное действие на одном участке в просвете желудочно-кишечного тракта на самом деле может обострять симптомы IBS.

Одноэлементные составы также в значительной степени подвержены влиянию количества пищи в желудке. Скорости выхода из одноэлементных дозированных форм изменчивы и непредсказуемы. Покрытые кишечнорастворимой оболочкой одноэлементные таблетки или капсулы, принимаемые с пищей, могут оставаться в желудке в течение многих часов перед тем, как выйти в тонкий кишечник. В результате в случае одноэлементных составов имеет место варьирование как между субъектами, так и у субъекта в отношении биодоступной концентрации активного ингредиента. Согласно нормативным рекомендациям покрытые кишечнорастворимой оболочкой одноэлементные капсулы никогда не могут быть биологически эквивалентными покрытым кишечнорастворимой оболочкой многоэлементным дозированным формам.

Одноэлементный кишечнорастворимый состав, содержащий мятное масло, раскрыт в патенте США № 4687667, который включен в настоящее описание в виде ссылки в той степени, в которой он не противоречит настоящей заявке.

5 Имеющиеся в настоящее время одноэлементные дозированные формы длительного высвобождения, содержащие покрытое кишечнорастворимой оболочкой мятное масло, имеют другое ограничение. Они высвобождают свой основной активный ингредиент, L-ментол, когда кишечнорастворимый слой разрушается. Конечный период полувыведения L-ментола составляет ~1,34 часа. Следовательно, системное воздействие L-ментола ограничено приблизительно 4 часами, что приводит к необходимости частого введения (обычно три раза в сутки), чтобы ослабить симптомы IBS. Применение 10 одноэлементной не распадающейся дозированной формы длительного высвобождения нежелательно вследствие непредсказуемого всасывания и более длительного времени пребывания в желудке.

Раскрытие изобретения

15 Одним аспектом изобретения является получение состоящего из множества частиц состава L-ментола с кишечнорастворимым покрытием с использованием L-ментола высокой степени очистки.

В одном варианте состоящий их множества частиц состав содержит множество частиц с пониженным высвобождением в условиях желудка и повышенным высвобождением 20 при нейтральном pH. Частицы имеют сердцевину, содержащую L-ментол в качестве активного ингредиента. L-ментол добавляют в сердцевину в виде, по меньшей мере, очищенного на 80% вещества L-ментола, такого как очищенный L-ментол, содержащий жидкость или кристаллы L-ментола. Кишечнорастворимое покрытие находится сверху сердцевины. Кишечнорастворимое покрытие эффективно высвобождает, по меньшей 25 мере, примерно 80% L-ментола в течение примерно двух часов при помещении в среду, имеющую по существу нейтральное значение pH.

В другом варианте сердцевина содержит примерно от 30% до примерно 70% масс./масс. L-ментола, примерно от 25% до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы, примерно от 0,5% до примерно 4% масс./масс. гипромеллозы, примерно 30 от 1% до примерно 3% масс./масс. полисорбата 80, примерно от 2% до примерно 15% масс./масс. коллоидного диоксида кремния, примерно от 4% до примерно 6% масс./масс. кроскармеллозы натрия и примерно от 0,5% до примерно 4% масс./масс. аскорбиновой кислоты. На сердцевине находится субпокрытие, содержащее гипромеллозу. Кишечнорастворимое покрытие находится на этом субпокрытии. Также 35 частицы имеют средний диаметр не более 3 мм.

Изобретение также относится к способам получения состоящих из множества частиц составов. Пример способа получения состоящего из множества частиц состава L-ментола согласно изобретению включает в себя получение множества сердцевины, содержащих кристаллический L-ментол в качестве активного ингредиента, сушку сердцевины, 40 покрытие сердцевины кишечнорастворимым покрытием, эффективно высвобождающим, по меньшей мере, примерно 80% L-ментола в течение примерно двух часов при помещении в среду, имеющую по существу нейтральное значение pH; и сушку покрытых кишечнорастворимой оболочкой сердцевины. В особенно предпочтительном варианте температуру сердцевины и покрытых кишечнорастворимой 45 оболочкой сердцевины поддерживают на уровне или ниже примерно 30°C.

Указанные и другие задачи, аспекты и преимущества настоящего изобретения будут лучше понятны в свете чертежей и следующего далее описания некоторых вариантов осуществления.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 представляет собой график растворения различных образцов состоящих из множества частиц составов согласно изобретению в 0,1 N растворе HCl (стадия растворения в кислоте) и затем в буфере с рН=6,8 (стадия растворения в буфере).

5 Подробное описание некоторых вариантов осуществления изобретения

В представленном выше описании сущности изобретения и в подробном описании некоторых вариантов осуществления изобретения и сопровождающих чертежах приведена ссылка на конкретные признаки (включая стадии способа) изобретения. Следует понимать, что раскрытие изобретения в настоящем описании включает все
10 возможные сочетания таких конкретных признаков. Например, в том случае когда конкретный признак раскрыт в контексте конкретного аспекта или варианта осуществления изобретения, такой признак также можно использовать, насколько это возможно, в сочетании и/или в контексте других конкретных аспектов и вариантов осуществления изобретения и в изобретении в целом.

15 Термин «содержит/включает в себя» используют в настоящем описании, имея в виду, что необязательно присутствуют другие ингредиенты, стадии и т.д. В том случае когда в настоящем описании ссылаются на способ, включающий в себя две или более определенных стадий, стадии могут быть осуществлены в любом порядке или
20 одновременно (за исключением тех случаев, когда контекст исключает такую возможность), и способ может включать в себя одну или несколько стадий, которые осуществляют перед любой из определенных стадий, между двумя определенными стадиями или после всех определенных стадий (за исключением тех случаев, когда контекст исключает такую возможность).

В данном разделе настоящее изобретение будет описано более полно со ссылкой на
25 сопровождающие чертежи, на которых показаны предпочтительные варианты осуществления изобретения. Однако настоящее изобретение может быть осуществлено во множестве разных форм, и его не следует считать ограниченным вариантами, указанными в настоящем описании. И такие варианты представлены для того, чтобы раскрытие было полным и завершенным и доносило объем изобретения специалистам
30 в данной области.

Мятное масло, эффективное в регулировании сокращения гладкой мускулатуры, можно заменить его основным биологически активным компонентом, L-ментолом. Мятное масло, полученное из *Mentha piperita*, содержит только до 50% ментола, и масло, полученное из *Mentha arvensis*, содержит только примерно 70-80% ментола. Другие
35 компоненты мятного масла включают ментон, пулегон, ментофуран и лимонен, которые могут вызывать нежелательные побочные эффекты или снижают эффективность L-ментола. В отличие от мятного масла, которое в основном доступно в виде жидкости, L-ментол доступен в жидкой форме и в форме кристаллического порошка. Авторы изобретения успешно разработали уникальное сочетание ингредиентов и способы
40 обработки для получения покрытого кишечнорастворимой оболочкой, состоящего из множества частиц состава, содержащего жидкий или твердый L-ментол высокой степени очистки.

Один аспект изобретения заключается в получении состоящего из множества частиц состава, содержащего твердый L-ментол, для лечения желудочно-кишечных расстройств,
45 таких как желудочно-кишечный дискомфорт и синдром раздраженного кишечника. Такой состав имеет преимущества по сравнению с обычными составами мятного масла, поскольку нежелательные ментон, пулегон, ментофуран и лимонен не вводят совместно с L-ментолом пациенту, который принимает состав, таким образом, избегая

нежелательных побочных эффектов или пониженной эффективности L-ментола, которые могут возникать в результате такого введения.

Кроме того, поскольку желательнее высвобождение L-ментола в кишечнике, а не в желудке, то состав обеспечивает пониженное высвобождение в желудке и повышенное высвобождение по существу при нейтральном значении pH, таком как значение pH, наблюдаемое в кишечнике. В предпочтительном варианте состав обеспечивает возможность высвобождения, по меньшей мере, примерно 80% L-ментола в течение примерно двух часов при помещении в среду, имеющую по существу нейтральное значение pH. В используемом в настоящем описании смысле среда, имеющая по существу нейтральное значение pH, означает среду, имеющую pH примерно 7, включая без ограничения pH примерно от 6,5 до примерно 7,5, также включая pH среды в кишечнике. В другом предпочтительном варианте состав обеспечивает возможность высвобождения не более чем примерно 10% L-ментола в течение примерно 2 часов при помещении в 0,1 N раствор HCl и затем не менее чем примерно 85% L-ментола в течение примерно 45 минут при помещении в среду, имеющую по существу нейтральное значение pH, что соответствует требованиям, предъявляемым к кишечнорастворимой защите согласно USP 711.

Твердые состоящие из множества частиц составы L-ментола согласно изобретению обеспечивают обладающий преимуществами носитель для пероральной доставки L-ментола, который можно вводить пациенту. Состоящий из множества частиц состав согласно изобретению содержит множество отдельных частиц, которые предпочтительно имеют сферическую форму, и предпочтительно им придают форму для включения в капсулу или дозированную форму для пероральной доставки пакетированного типа.

Изобретение также относится к уникальному способу получения состоящих из множества частиц составов, в котором контролируют температуру процесса образования, и материал для кишечнорастворимого покрытия выбирают так, чтобы предотвратить значимое испарение или распад L-ментола, тем самым обеспечивая возможность того, чтобы состав согласно изобретению содержал L-ментол, получаемый из источника L-ментола высокой степени очистки, такого как очищенный жидкий L-ментол или твердый L-ментол предпочтительно со степенью очистки 80% или выше.

Данные, представленные в разделе примеров, показывают, что авторы изобретения успешно получили состоящую из множества частиц композицию покрытого кишечнорастворимой оболочкой L-ментола высокой степени очистки, профиль растворения которого соответствует требованиям USP 711. Такой состав обеспечивает продолжительный период действия, более надежное дозирование и уменьшает недостатки, связанные с нежелательными производными и продуктами распада L-ментола, по сравнению с имеющимися в настоящее время на рынке составами мятного масла.

Множественные частицы согласно изобретению представляют собой множество частиц, которые предпочтительно имеют сферическую форму. Каждая частица имеет такой размер, чтобы он подходил для прохождения пилорического сфинктера в расслабленном состоянии. Диаметр частиц предпочтительно находится в диапазоне примерно 0,1-3 мм, более предпочтительно примерно 1-2,5 мм.

Частицы предпочтительно состоят из сферической сердцевины с кишечнорастворимым покрытием поверх сердцевины. Частицы также могут иметь необязательное субпокрытие между сердцевиной и кишечнорастворимым покрытием. В предпочтительном варианте субпокрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, также известную как «HPMC» или «гипромеллоза». Частицы также могут содержать одно или несколько

дополнительных покрытий, таких как герметизирующее покрытие или цветное покрытие на кишечнорастворимом покрытии. В предпочтительном варианте субпокрытие состоит из гипромеллозы Е5. Субпокрытие предпочтительно составляет примерно 1-5% масс./масс. частицы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

- 5 Сердцевина содержит основной активный ингредиент, который представляет собой L-ментол высокой степени очистки, такой как твердый L-ментол. Твердый L-ментол является кристаллическим веществом при комнатной температуре, имеет точку плавления при стандартном давлении примерно 42-45°C и может подвергаться сублимации при температуре, немного превышающей комнатную температуру.
- 10 Сердцевина также может содержать антиоксидант, который может поддерживать чистоту L-ментола, предотвращая окисление L-ментола до нежелательных производных. Примеры антиоксидантов включают без ограничения токоферол (витамин Е), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), ВНА (бутилированный гидроксианизол) и аскорбиновую кислоту. Сердцевина также может содержать один или несколько
- 15 неактивных ингредиентов.

- Термин «твердый L-ментол» означает L-ментол в форме твердого вещества, предпочтительно в своей кристаллической форме. В кристаллической форме L-ментол по существу не содержит нежелательных примесей. Хотя и не всегда необходимо, но предпочтительно, чтобы исходный материал для L-ментола выглядел в виде визуально
- 20 различных кристаллов L-ментола, которые затем измельчают с получением поликристаллического порошка. При разработке состава согласно изобретению авторы настоящего изобретения обнаружили, что тонкое измельчение L-ментола дает хорошие результаты. Хотя и не имея намерения быть связанными с какой-либо теорией, полагают, что тонкое измельчение L-ментола обеспечивает большую площадь поверхности L-
- 25 ментола, что повышает растворимость L-ментола в воде. Однако предпочтительно, чтобы L-ментол был тонко измельчен без повышения температуры L-ментола, которое может быть достаточным для распада молекул L-ментола, вызывать плавление L-ментола или вызывать сублимацию L-ментола. Подходящий способ получения тонко
- 30 измельченных кристаллов L-ментола заключается в размоле на струйной мельнице. Предпочтительная концентрация L-ментола в сердцевине составляет примерно от 30% до 70% масс./масс. от общей массы частицы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

- Сердцевина также может содержать один или несколько наполнителей, стабилизаторов, связывающих средств, поверхностно-активных веществ, вспомогательных веществ или дезинтегрирующих средств. Подходящие вещества для
- 35 осуществления таких функций предлагаются только в качестве примера. Подходящие наполнители включают фармацевтически подходящие наполнители. В одном варианте наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза. Подходящие связывающие средства включают фармацевтически приемлемые связывающие средства. В
- 40 предпочтительном варианте связывающим средством является растворимый в воде полимер на основе целлюлозы, такой как простой эфир целлюлозы. Поскольку L-ментол не является хорошо растворимым в воде, предпочтительно включение поверхностно-активного вещества в качестве солюбилизующего средства. Предпочтительным солюбилизующим средством является полисорбат 80 или лаурилсульфат натрия («SLS»). Было обнаружено, что солюбилизующее средство улучшает способность к
- 45 смачиванию и, следовательно, скорость и степень высвобождения L-ментола из частиц. Полисорбат 80 также усиливает всасывание L-ментола в плазму. Подходящие вспомогательные средства включают фармацевтически подходящие вспомогательные средства, такие как средства для улучшения текучести веществ сердцевины во время

обработки. В предпочтительном варианте вспомогательным веществом является коллоидный диоксид кремния. Подходящие дезинтегрирующие средства включают фармацевтически подходящие дезинтегрирующие средства. В предпочтительном варианте дезинтегрирующим средством является кроскармеллоза натрия.

5 Предпочтительная композиция для сердцевин содержит примерно: 30-70% масс./масс. тонко измельченного L-ментола; примерно от 2% до 15% масс./масс. вспомогательного средства; примерно от 25 до 60% масс./масс. наполнителя; примерно от 4% до 6% масс./масс. дезинтегрирующего средства; примерно от 0,5% до 4% масс./масс. связывающего средства; примерно от 1% до 3% масс./масс. солубилизирующего средства; и примерно от 0,5% до 4% масс./масс. антиоксиданта. В данном случае %
10 масс./масс. указан относительно общей массы частицы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

Список ингредиентов для двух примерных вариантов сердцевин показан в таблице 1. В таблице 1% масс./масс. указаны на основе массы не покрытой оболочкой
15 сердцевин. В случае сердцевин 1 L-ментол вносили, используя 95% масс./масс. L-ментола/5% масс./масс. Cab-O-Sil M5P (диоксид кремния), и перемалывали, используя в качестве оборудования мельницу Fitz Mill. В случае сердцевин 2 L-ментол вносили, используя 95% масс./масс. L-ментола/5% масс./масс. Cab-O-Sil M5P (диоксид кремния), и перемалывали, используя в качестве оборудования струйную мельницу. Проценты
20 (%) означают теоретическое количество L-ментола в смеси. В сердцевине 1 использовали авицель Ph101 в качестве наполнителя и в сердцевине 2 использовали авицель Ph102 в качестве наполнителя. Указанные наполнители химически идентичны и различаются только размером частиц.

Кишечнорастворимое покрытие наносят на непокрытую оболочкой сердцевину или,
25 если присутствует субпокрытие, на такое субпокрытие. Кишечнорастворимое покрытие предпочтительно наносят таким образом, что оно составляет примерно 5-35% масс./масс. частицы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой. Предпочтительным материалом для кишечнорастворимого покрытия является материал на основе метакриловой кислоты, такой как сополимер на основе метакриловой кислоты. Примеры
30 подходящих сополимеров на основе метакриловой кислоты включают Eudragit L30D-55 или Kollicoat MAE 30 DP. Такие вещества можно сочетать с другими веществами, такими как пластификаторы, для образования раствора для кишечнорастворимого покрытия. В типичном варианте раствор для кишечнорастворимого покрытия содержит примерно 20-40% масс./масс. воды, примерно 0,5-1,5% масс./масс. пластификатора,
35 примерно 5-15% противoadгезивного средства и примерно 40-70% сополимера. Только в качестве примера подходящим пластификатором является триэтилцитрат, и подходящим противoadгезивным средством является PlasACRYL T20.

Хотя и не обязательно, но может быть предпочтительным нанесение
40 кишечнорастворимого покрытия на сердцевину без нагревания сердцевин выше чем примерно 30°C. Это может представлять особую трудность, учитывая что кишечнорастворимые покрытия обычно наносят в устройстве для нанесения покрытия в кипящем слое при достаточной температуре в воздухозаборнике, чтобы получить температуру продукта примерно 38-42°C. К сожалению, при такой высокой температуре L-ментол имеет тенденцию распадаться и испаряться. Это сильно затрудняет получение
45 состава твердого L-ментола высокой степени очистки, который соответствует или приближается к техническим требованиям, предъявляемым к препаратам с кишечнорастворимыми оболочками согласно USP 711. Авторы изобретения обнаружили, что и Eudragit L30D-55 и Kollicoat MAE 30 DP были подходящими, поскольку они могут

быть надежно нанесены на сердцевинки при более низких температурах с хорошим слипанием между кишечнорастворимым покрытием и лежащим ниже материалом. Не имея намерения быть связанными с какой-либо теорией, авторы полагают, что это может быть обусловлено тем, что температура стеклования T_g таких сополимеров на основе метакриловой кислоты составляет приблизительно 26°C и зависит от используемого пластификатора. Такие материалы для кишечнорастворимого покрытия на основе сополимеров метакриловой кислоты не требуют чувствительного к pH порообразователя для растворения при нейтральном или близком к нейтральному pH.

Список ингредиентов в примерном варианте частиц, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, приведен в таблице 2. Сердцевина в данном примере представляет собой сердцевину 2. Значения % масс./масс. приведены на основе массы частицы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

Далее будут описаны способы получения составов, состоящих из множества частиц, согласно другому аспекту изобретения. Сердцевину обычно получают, используя влажное гранулирование вещества сердцевинки во влажной массе, экструзию влажной массы с образованием экструдата, резку экструдата на множество сердцевинных кусочков и сфероидизацию сердцевинных кусочков. Если в жидком растворе присутствует антиоксидант, то жидкий раствор антиоксиданта можно распылять на влажную массу. Сфероидизированные сердцевинные кусочки предпочтительно сушат до $<3\%$ на основании данных, полученных способом Карла Фишера. Затем сфероидизированные сердцевинные кусочки покрывают веществом кишечнорастворимого покрытия. Кишечнорастворимое покрытие обычно наносят в устройстве для нанесения покрытия в кипящем слое. Покрытые кишечнорастворимыми оболочками частицы затем сушат до $<3\%$ (Карл Фишер). Высушенное множество частиц, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, затем можно приготовить в виде подходящей фармацевтической дозированной формы, такой, например, как капсула или таблетка. Типичная предпочтительная капсула содержит примерно 250 мг частиц. Однако в зависимости от требуемой дозы количество можно корректировать.

Авторы изобретения обнаружили, что L-ментол может подвергаться сублимации, окисляться или иным образом разрушаться во время обработки, если тщательно не контролируют параметры обработки. Например, механическая сила, действующая на L-ментол при гранулировании, может его нагревать, приводя при этом к сублимации, окислению и/или распаду. Однако при использовании такого способа гранулирования L-ментола, как размол на струной мельнице, позволял авторам изобретения получать сердцевинки, в которых сохранялась целостность и количество необработанного L-ментола. Помимо проблем, связанных с гранулированием, сушка сердцевинных кусочков и нанесение кишечнорастворимого покрытия также может вызывать неблагоприятно действующее нагревание L-ментола. Предпочтительно, чтобы в ходе осуществления способа температура состава поддерживалась на уровне или ниже 30°C и более предпочтительно на уровне или ниже 25°C .

Состоящие из множества частиц составы согласно изобретению предпочтительно готовят для перорального приема человеком или животным и так, чтобы гарантировать, что пациент получает эффективное количество L-ментола высокой степени очистки в течение нескольких часов после проглатывания. Эффективное количество представляет собой такое количество, которое достаточно для того, чтобы оказать влияние на заболевание или процесс в организме. В предпочтительном варианте доза состоящего из множества частиц состава обеспечивает примерно от 10 мг до 200 мг или более предпочтительно примерно 90-110 мг L-ментола. Дозы состоящего из множества частиц

состава можно вводить время от времени при необходимости лечения острых воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта или можно вводить в виде части долговременной схемы лечения синдрома раздраженного кишечника. Пациентом может быть человек или животное.

5 Соответственно, другой аспект изобретения относится к способу лечения желудочно-кишечного расстройства, при этом способ включает в себя введение пациенту (человеку или животному) состоящего из множества частиц состава согласно изобретению.

Примеры

В настоящем разделе описаны примеры некоторых предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Примеры никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1: Получение состоящих из множества частиц составов

15 Подробности эксперимента. Оборудование, используемое для создания составов согласно изобретению включает следующие устройства: весы с верхней загрузкой, ручные сита (12, 14, 16, 18, Pan, 70 меш), встряхиватель для сит Rotap, миксер ИКА, кухонный комбайн KitchenAid (предварительное измельчение), мельницу Fitz, оборудованную ситом 0,065", струйную мельницу, высокоскоростной миксер Key International, сушилку с псевдооживленным слоем Glatt GPCC-3, псевдооживленный слой Glatt GPCC-3 со вставкой Wurster 7", анализатор влаги по Карлу Фишеру и сферонизатор.

20 Получение сердцевин 1. Сердцевину 1, показанную в таблице 1, получали, как описано выше, используя следующие установки. Установки для влажной грануляции: скорость мешалки 300 об/мин, скорость измельчителя 3450 об/мин, время гранулирования влажной массы 80-90 секунд, максимальная мощность мешалки 5,5-6,2 А. Установки экструзии: скорость мешалки 25 об/мин, скорость подающего устройства 30 об/мин, размер сита 1,2 мм. Экструдаты загружали в сферонизатор, вращающийся со скоростью 500 об/мин. Частицы для сердцевин 1 сушили при 17-23°C в потоке воздуха 45 куб. футов/мин (1,26 м³/мин) в течение 60-75 минут.

30 Получение сердцевин 2. Сердцевину 2, показанную в таблице 1, получали, как описано выше, используя следующие установки. Установки для влажной грануляции: скорость мешалки 640 об/мин, скорость измельчителя 9450 об/мин, максимальная мощность мешалки 6-7 А. Установки экструзии: скорость мешалки 25 об/мин, скорость подающего устройства 30 об/мин, размер сита 1,2 мм. Экструдаты загружали в сферонизатор, вращающийся со скоростью 900-925 об/мин. Частицы для сердцевин 2 сушили при 17-23°C в потоке воздуха 45 куб. футов/мин (1,26 м³/мин) в течение 60-75 минут.

40 Нанесение субпокрытия. Частицы сердцевин 1 и сердцевин 2 разделяли по размеру. Фракцию, которая проходила через сито с размером 14-18 меш, выбирали для нанесения субпокрытия. Сердцевины помещали в сушилку с псевдооживленным слоем и субпокрытие наносили напылением на сердцевин в форме 10% водного раствора гипромеллозы (гипромеллозы Е5) комнатной температуры.

45 Приготовление растворов для кишечнорастворимого покрытия. Два кишечнорастворимых покрытия, которые оценивали по отдельности, содержали Eudragit L30D-55 и Kollicoat MAE 30 DP. Кишечнорастворимые покрытия наносили на сердцевин в устройстве для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем (Wurster 7") в виде жидкого раствора. В таблицах 3 и 4 показаны ингредиенты, используемые в покрытии Eudragit (раствор А для кишечнорастворимого покрытия) и в покрытии Kollicoat (раствор В для кишечнорастворимого покрытия), соответственно.

Раствор А для кишечнорастворимого покрытия наносили на сердцевин, используя

следующие параметры: температуру на входе поддерживали в диапазоне от 22,7°C до 23°C; температуру на выпуске поддерживали в диапазоне от 27°C до 30°C; поток воздуха поддерживали в диапазоне от 20 до 22 куб. футов/мин (от 0,56 до 0,62 м³/мин); скорость напыления поддерживали в диапазоне от 4,15 до 4,4 г/мин; температуру продукта поддерживали в диапазоне от 19°C до 22°C.

Раствор В для кишечнорастворимого покрытия наносили на сердцевины, используя следующие параметры: температуру на входе поддерживали в диапазоне от 22,7°C до 23°C; температуру на выпуске поддерживали в диапазоне от 28°C до 30°C; поток воздуха поддерживали в диапазоне от 20 до 22 куб. футов/мин (от 0,56 до 0,62 м³/мин); скорость напыления поддерживали на уровне примерно 4,25 г/мин; и температуру продукта поддерживали в диапазоне от 19°C до 22°C.

Пример 2: Оценка приготовленных составов, состоящих из множества частиц

Приготовленные состоящие из множества частиц составы оценивали с целью определения того, соответствуют ли или приближаются ли они к требованиям, предъявляемым согласно USP 711. Чтобы соответствовать требованиям, предъявляемым к препаратам с кишечнорастворимыми оболочками согласно USP 711, менее 10% активного ингредиента должно высвобождаться в течение 2 часов в 0,1 N растворе HCl («стадия в кислоте»). Затем не менее 85% активного ингредиента должно высвобождаться в течение 45 минут в буфере с pH 6,8 («стадия в буфере»).

Данные, представленные в таблицах 5 и 6, подтверждают, что оба покрытия, Eudragit и Kollicoat, можно успешно использовать в случае кристаллического L-ментола для создания состоящих из множества частиц составов L-ментола, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, которые удовлетворяют или приближаются к требованиям, предъявляемым к препаратам с кишечнорастворимым покрытием согласно USP 711. В таблицах 5 и 6 идентификация партии относится к используемой сердцевине, оболочке на сердцевине и номеру получения конкретного состава. Субпокрытие из 3% масс./масс. гипромеллозы наносили на все сердцевины перед их покрыванием конкретной кишечнорастворимой оболочкой.

На стадии обработки кислотой образцы помещали в 0,1 N раствор HCl на два часа. Затем образцы извлекали из кислых условий и помещали в условия буфера на несколько часов, как указано. Цифрами указано количество L-ментола в процентах, высвобождаемого в конкретный момент времени в часах.

Фиг.1 представляет собой график профиля растворения нескольких состоящих из множества частиц составов, содержащих сердцевины, покрытые Kollicoat. Массу Kollicoat, выражаемую в % масс./масс. относительно массы частицы, варьировали, чтобы определить, при каком значении в % можно получить наиболее предпочтительные результаты. На фиг.1 очень четко показано, что профиль растворения частиц с кишечнорастворимыми оболочками намного улучшен по сравнению с непокрытыми сердцевинами. Данные для состоящих из множества частиц препаратов с кишечнорастворимыми оболочками графически имеют приблизительно сигмоидальную форму с медленным увеличением в первые два часа на стадии обработки в кислоте и резким повышением после двух часов, когда начинается стадия обработки в буфере. Когда кишечнорастворимое покрытие Kollicoat составляет примерно 18% масс./масс. от массы частицы, менее 10% L-ментола высвобождается на стадии обработки кислотой и почти 100% L-ментола высвобождается в течение 2 часов на стадии обработки буфером.

Настоящее изобретение описано выше со ссылкой на сопровождающие чертежи, на которых показаны предпочтительные варианты осуществления изобретения. Если не

указано иное, то подразумевается, что все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое обычно известно в области, к которой настоящее изобретение относится, на момент его подачи. Хотя можно применять различные способы и вещества, сходные или эквивалентные способам и веществам, описанным в настоящей публикации, при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, описаны подходящие способы и вещества. Специалистам следует понимать, что применяемые и описанные способы и вещества являются примерами и не могут быть единственными для применения в настоящем изобретении.

Любые публикации, заявки на выдачу патентов, патенты и другие описания, упоминаемые в настоящем описании, включены в виде ссылки в полном объеме, как будто они являются частью настоящего описания. Однако в случае противоречия настоящее описание, включая любые определения, будет проверено.

В приведенном выше описании раскрыты типичные предпочтительные варианты осуществления изобретения, и хотя использованы конкретные термины, они использованы только в описательном смысле, а не в целях ограничения. Изобретение описано с некоторыми подробностями, но будет очевидно, что могут быть осуществлены различные модификации и изменения, не отходя от сути и не выходя за рамки объема изобретения, который раскрыт в приведенном выше описании и который определен в прилагаемой формуле изобретения.

Ингредиент	Сердцевина 1 (грамм/% масс./масс.)	Сердцевина 2 (грамм/% масс./масс.)	Функция ингредиента
L-ментол	249,6/49,92	241,92/48,38	Активный ингредиент
Cab-O-Sil M5P (коллоидный диоксид кремния)	10,4/2,08	26,88/5,38	Вспомогательное средство
Авицель (микрористаллическая целлюлоза)	190,00/38,00	176,20/35,24	Наполнитель
Ac-Di-Sol (кроскармелоза натрия)	30,00/6,00	30,00/6,00	Дезинтегрирующее средство
Гипромеллоза (метоцель A15 Premium)	10,00/1,00	10,00/1,00	Связывающее средство
Полисорбат 80	5,00/2,00	10,00/2,00	Солубилизирующее средство
Аскорбиновая кислота	5,00/1,00	5,00/1,00	Антиоксидант
Вода (% от сухой массы)	(93,00%)	(86,16%)	

Ингредиент	% масс./масс ингредиента в конечном состоянии из множества частиц препарата с кишечнорастворимым покрытием	Масса ингредиента в конечной дозированной форме (мг)	Функция ингредиента
L-ментол	43,816	100,000	Активный ингредиент
Cab-O-Sil M5P (коллоидный диоксид кремния)	2,804	6,399	Вспомогательное средство
Авицель pH102	30,234	69,001	Наполнитель
Ac-Di-Sol (FMC; кроскармелоза натрия)	5,148	11,748	Дезинтегрирующее средство
Метоцель A15 Premium	1,716	3,916	Связывающее средство
Полисорбат 80	0,858	1,958	Солубилизирующее средство
Аскорбиновая кислота	0,858	1,958	Антиоксидант
Гипромеллоза E5	2,627	5,995	Субпокрытие
Kollisoat MAE 30 DP, твердое вещество	10,369	23,666	Источник метакрилового сополимера
Триэтилцитрат	0,538	1,227	Пластификатор
PlasACRYL T20	1,033	2,358	Противоадгезивное средство
Вода ¹			

¹Испаряется

Таблица 3
Раствор А для кишечнорастворимого покрытия: Eudragit L30D-55 (Evonik)

Ингредиент	Граммы
Eudragit L30D-55 (твердое вещество, 30% масс./масс.)	578,7
Триэтилцитрат	9
PlasACRYL T20	86,5
Вода*	325,8

*Испаряется

Таблица 4
Раствор В для кишечнорастворимого покрытия: Kollicoat MAE 30 DP (BASF)

Ингредиент	Граммы
Kollicoat 30 DP 55 (твердое вещество, 30% масс./масс.)	578,7
Триэтилцитрат	9
PlasACRYL T20	86,5
Вода*	325,8

*Испаряется

Таблица 5
Результаты растворения различных покрытых Eudragit и непокрытых составов, состоящих из множества частиц

Идентификация партии	% растворения в час									
	Стадия в кислоте, 0,1N HCl		Стадия в буфере буфер с pH=6,8							
Время (час)→	1	2	2,25	2,5	2,75	3	4	6	8	10
Непокрытая сердцевина 1; препарат 1	49	52	149	105	101	99	97	95	94	92
Непокрытая сердцевина 1; препарат 2	34	41	72	77	77	76	75	75	75	74
Сердцевина 1; Evonik Eudragit L30D (12% масс./масс.) + 0,5% SLS	2	5	35	65	77	80	86	85	85	84
Сердцевина 1; Evonik Eudragit L30D (12% масс./масс.) + 1,0% SLS	2	5	42	73	83	88	91	90	90	89

Таблица 6
Результаты растворения различных покрытых Kollicoat и непокрытых составов, состоящих из множества частиц

Идентификация партии	% растворения в час							
	Стадия в кислоте, 0,1N HCl		Стадия в буфере буфер с pH = 6,8					
Время (час)→	1	2	2,25	2,5	2,75	3	4	
Непокрытая сердцевина 2; препарат 1	32	46			80	89	93	96
Непокрытая сердцевина 2; препарат 2	33	47			76	86	91	95
Непокрытая сердцевина 2; препарат 3	31	46			75	86	91	95
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (12% масс./масс.), препарат 1	5	16			72	82	86	93
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (12% масс./масс.), препарат 2	5	15			73	82	86	92
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (12% масс./масс.), препарат 3	5	15			75	82	86	91
Непокрытая сердцевина 2; препарат 4	36	53			80	88	92	97
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (12% масс./масс.), препарат 4	5	18			82	90	95	98
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (15% масс./масс.), препарат 1	2	14			80	91	95	98
Сердцевина 2; Kollicoat MAE 30 DP (18% масс./масс.), препарат 1	1	9			84	95	99	103

Формула изобретения

1. Состоящий из множества частиц состав L-ментола для лечения желудочно-кишечного дискомфорта и синдрома раздраженного кишечника, содержащий множество

частиц, имеющих пониженное высвобождение в условиях желудка и повышенное высвобождение при нейтральном рН, при этом частицы содержат:

сердцевину, содержащую L-ментол в качестве активного ингредиента, при этом L-ментол помещен в сердцевину в виде очищенного, по меньшей мере, на 80% вещества L-ментола;

кишечнорастворимое покрытие на сердцевине, при этом кишечнорастворимое покрытие эффективно высвобождает, по меньшей мере, 80% L-ментола в течение двух часов при помещении в среду, имеющую нейтральное значение рН.

2. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором L-ментол является кристаллическим.

3. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 2, в котором кристаллический L-ментол присутствует в виде микронизированных частиц.

4. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором сердцевина дополнительно содержит солюбилизующее средство, эффективное в отношении солюбилизации L-ментола.

5. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором сердцевина дополнительно содержит антиоксидант, эффективно предотвращающий окисление L-ментола.

6. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 5, в котором антиоксидантом является аскорбиновая кислота.

7. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором сердцевина содержит от 30% до 70% масс./масс. L-ментола.

8. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором кишечнорастворимое покрытие содержит полимерный материал, имеющий температуру стеклования T_g не более чем 30°C.

9. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором кишечнорастворимое покрытие содержит основанный на метакриловой кислоте сополимер.

10. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, в котором кишечнорастворимое покрытие эффективно высвобождает 10% L-ментола в течение 2 часов при помещении в 0,1 N раствор HCl, и затем высвобождает 85% L-ментола в течение 45 минут при помещении в среду, имеющую нейтральное значение рН.

11. Состав, состоящий из множества частиц, по п. 1, который представлен в виде фармацевтической дозированной формы, которую можно вводить пациенту перорально.

12. Способ получения состоящего из множества частиц состава L-ментола, содержащего множество частиц, имеющих пониженное высвобождение в условиях желудка и повышенное высвобождение при нейтральном рН, при этом способ включает в себя:

получение множества сердцевин, содержащих кристаллический L-ментол в качестве активного ингредиента, при этом кристаллический L-ментол является L-ментолом, очищенным, по меньшей мере, на 80%;

сушку сердцевин;

покрывание сердцевин кишечнорастворимой оболочкой, эффективно высвобождающей, по меньшей мере, 80% L-ментола в течение двух часов при помещении в среду, имеющую нейтральное значение рН; и

сушку покрытых кишечнорастворимой оболочкой сердцевин.

13. Способ по п. 12, дополнительно включающий поддержание температуры сердцевин и покрытых кишечнорастворимой оболочкой сердцевин на уровне или ниже 30°C.

14. Способ по п. 13, в котором температура находится в диапазоне от 19°C до 22°C.

15. Способ по п. 12, дополнительно включающий помещение частиц в дозированную форму, которую можно вводить пациенту перорально.

16. Способ лечения желудочно-кишечного дискомфорта и синдрома раздраженного кишечника, при этом способ включает введение пациенту состава, состоящего из множества частиц, по п. 1.

10

15

20

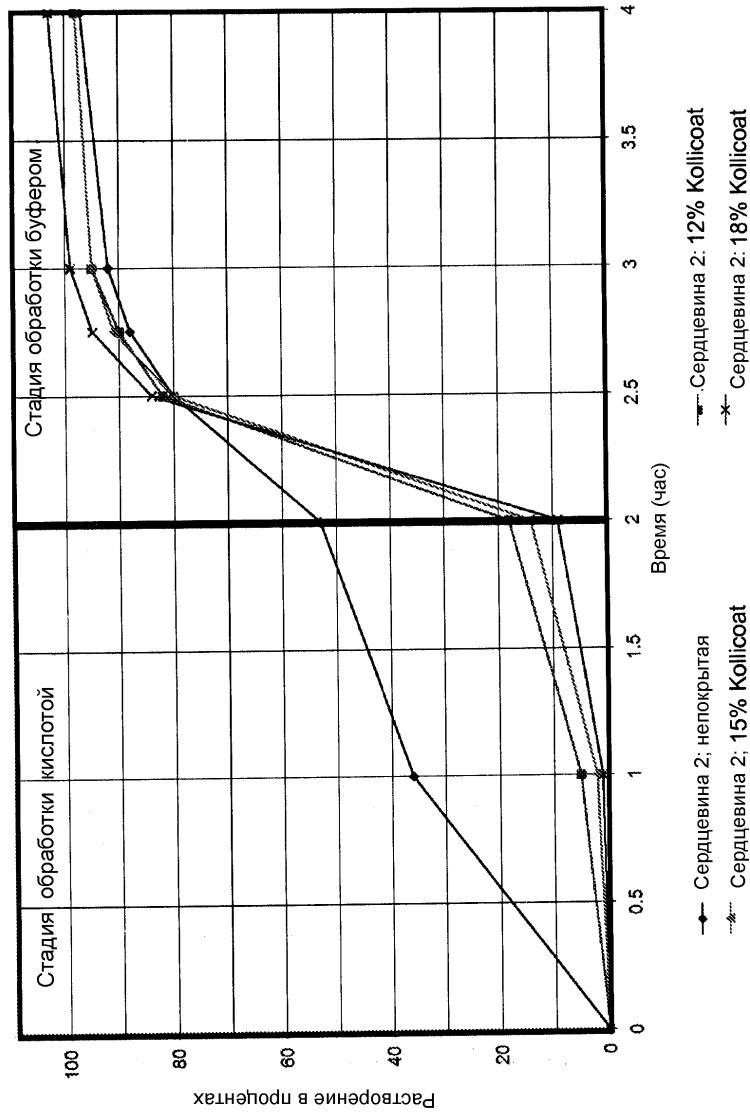
25

30

35

40

45



ФИГ.1