

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044361**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.21

(21) Номер заявки
201990704

(22) Дата подачи заявки
2017.10.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) СОСТАВНАЯ КАПСУЛА, СОДЕРЖАЩАЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 10-2016-0142156

(32) 2016.10.28

(33) KR

(43) 2019.09.30

(86) PCT/KR2017/011571

(87) WO 2018/080104 2018.05.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(56) KR-B1-101401913

FANG, Y. et al., "Eudragit L/HPMCAS Blend Enteric-Coated Lansoprazole Pellets: Enhanced Drag Stability and Oral Bioavailability", AAPS PharmSciTech, June 2014, vol. 15, no. 3, pages 513-521. See page 514, left column.

WO-A2-2012001705

KR-A-1020070083956

KR-A-1019960704532

(72) Изобретатель:
Квон Тэк Кван, Чан Сын Хун, Им Хо Тэк, Ким Йонг Ил, Пак Дже Хён, Ву Джон Су (KR)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев А.В., Билык А.В. (RU)

(57) В одном аспекте настоящего изобретения предложена составная капсула для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, и способ ее получения, где составная капсула содержит первую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль; слой внутреннего покрытия, образованного на данном ядре; и слой первого кишечнорастворимого покрытия, образованного на данном слое внутреннего покрытия; и вторую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль; слой внутреннего покрытия, образованного на данном ядре; и слой второго кишечнорастворимого покрытия, образованного на данном слое внутреннего покрытия, где указанные заболевания, связанные с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия, указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия, указанный слой внутреннего покрытия и указанное ядро определены в формуле изобретения.

B1

044361

044361

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к составной капсуле, содержащей эзомепразол, и способу ее получения и, более конкретно, к составной капсуле, содержащей эзомепразол, которая является кишечнорастворимой, поскольку ее активный ингредиент не растворяется в желудке, и характеристики двойного высвобождения проявляются в кишечнике, что обеспечивает возможность высвобождения активного ингредиента в течение длительного периода времени и поддержания лечебного действия, и к способу получения составной капсулы, содержащей эзомепразол.

Предшествующий уровень техники

Эзомепразол ((S)-5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)-метилсульфинил]-3Н-бензоимидазол), который представляет собой (S)-оптический изомер, известный как обладающий превосходной безопасностью и эффективностью среди двух оптических изомеров омепразола, является одним из типов ингибитора протонной помпы (PPI).

Как PPI, эзомепразол обладает действием, ингибирующим секрецию кислоты желудочного сока у млекопитающих, включая человека, путем регулирования секреции кислоты желудочного сока на последней стадии пути секреции кислоты. Соответственно, широко известно использование эзомепразола для предупреждения и лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, включая рефлюкс-эзофагит, гастрит, дуоденит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки и пептическая язва, и им подобные.

PPI, включая эзомепразол, легко разлагаются или модифицируются в кислых условиях. Поэтому были разработаны кишечнорастворимые препараты, которые могут предупреждать разложение лекарственных средств, путем включения слоя кишечнорастворимого покрытия, который предотвращает воздействие кислоты желудочного сока в желудке, и которые могут растворяться и всасываться в кишечнике.

Дополнительно было обнаружено, что применение агентов на основе эзомепразола из уровня техники сопряжено с проблемами, вследствие короткого периода действия, которые заключаются в том, что кислота желудочного сока секретруется через 12 ч или более после приема дозы агента-эзомепразола, и наблюдаются такие симптомы как изжога из-за снижения pH в желудке. Для предупреждения этого явления частота введения лекарственных средств может быть увеличена. Однако увеличение частоты введения лекарственных средств может вызывать проблему, связанную со снижением удобства приема лекарственного средства для пациента.

Описание воплощений, техническая задача

Следовательно, необходимо разработать пероральную лекарственную форму, содержащую эзомепразол, обладающую кислотоустойчивостью, в то же время проявляющую более продолжительную эффективность лекарственного средства.

Предложена составная капсула, содержащая эзомепразол, которая является устойчивой к кислоте, так что она не разрушается в желудке, и имеет характеристики двойного высвобождения, приводящие к долговременной эффективности лекарственного средства.

Предложен способ получения составной капсулы, содержащей эзомепразол.

Техническое решение

В одном аспекте настоящего изобретения предложена составная капсула для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, выбранных из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, дуоденита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и пептической язвы, которая содержит:

первую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой внутреннего покрытия на данном ядре и слой первого кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия; и

вторую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой

внутреннего покрытия на данном ядре и слой второго кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия,

где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, и

указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части представляют собой мини-таблетки,

где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и

где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения вышеуказанной составной капсулы по настоящему изобретению, включающий:

получение ядра, содержащего эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическую добавку;

нанесение на ядро слоя внутреннего покрытия;

получение первой растворяющейся части путем нанесения слоя первого кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия;

отдельно получение второй растворяющейся части путем нанесения слоя второго кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия; и

заполнение капсулы совместно первой растворяющейся частью и второй растворяющейся частью, где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, и

указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части представляют собой мини-таблетки,

где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и

где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС).

Полезные эффекты изобретения

Составная капсула, содержащая эзомепразол, согласно воплощению настоящего изобретения обладает кислотоустойчивостью и не подвержена разрушению вследствие воздействия желудочного сока, а также способна проявлять долговременную лекарственную эффективность в течение длительного времени благодаря включению как первой растворяющейся части, которая обеспечивает немедленное высвобождение при попадании в кишечник, так и второй растворяющейся части, которая обеспечивает замедленное высвобождение. Следовательно, при введении один раз в сутки составная капсула, содержащая эзомепразол, может проявлять долговременную лекарственную эффективность без каких-либо побочных эффектов, включая изжогу, через 12 ч после введения один раз в сутки.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена схематическая диаграмма составной капсулы согласно одному воплощению, в которой как ядро (обозначено красным) первой растворяющейся части, так и ядро (обозначено синим) второй растворяющейся части представляют собой мини-таблетки.

На фиг. 2 и 3 представлены графики, показывающие результаты теста на растворимость мини-таблеток с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия из примеров 1-3 и сравнительных примеров 1 и 2 соответственно.

На фиг. 4 и 5 представлены графики, показывающие результаты теста на растворимость мини-таблеток с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия из примеров 4-7 и сравнительных примеров 3-8 соответственно.

На фиг. 6 представлен график, показывающий результаты измерений в тестах на растворимость составных капсул из примеров 8 и 9 и сравнительного примера 9.

Подробное описание изобретения

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые в настоящем изобретении, если не указано иное, имеют такое же значение, как обычно понимает специалист в данной области техники. Дополнительно в настоящем описании приведены предпочтительные способы или примеры, однако подобные или эквивалентные им способы или примеры также включены в объем настоящего изобретения. Дополнительно числовые значения, указанные здесь, рассматривают как включающие значение "примерно", даже если это специально не указано. Содержание всех публикаций, на которые есть ссылки в настоящем описании, включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно одному воплощению предложена составная капсула для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, выбранных из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, дуоденита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и пептиче-

ской язвы, содержащая

первую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой внутреннего покрытия на данном ядре и слой первого кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия; и

вторую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой внутреннего покрытия на данном ядре и слой второго кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия,

где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, и

указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части представляют собой мини-таблетки,

где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и

где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

Фармацевтически приемлемая соль эзомепразола может представлять собой любую фармацевтически приемлемую соль, доступную в данной области техники, и например, может представлять собой соль металла, такую как соль магния (Mg), соль стронция (Sr), соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция или им подобные, или соль аммония. Однако фармацевтически приемлемая соль эзомепразола не ограничена ими. В одном воплощении его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой Mg-соль эзомепразола или Sr-соль эзомепразола.

Дополнительно эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в форме ангидрида или гидрата.

Ядро, содержащее эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, может представлять собой твердый агент, который может быть включен в капсулу, и представляет собой мини-таблетки. В одном воплощении ядро может включать мини-таблетку, и более конкретно, может иметь форму мини-таблетки, близкую к сферической форме. Следовательно, первая растворяющаяся часть и/или вторая растворяющаяся часть в виде многоединичных сферических таблеток (multi-unit spherical tablets, MUSTs) могут быть помещены в составную капсулу. В одном воплощении, как ядро первой растворяющейся части, так и ядро второй растворяющейся части могут быть в форме мини-таблеток, и в виде MUST оба ядра могут быть помещены в составную капсулу (фиг. 1).

Мини-таблетка может иметь диаметр от 1 мм до 4 мм и, более конкретно, диаметр от 1,5 мм до 3 мм. Первая растворяющаяся часть и вторая растворяющаяся часть во внутреннем пространстве капсулы могут быть заполнены мини-таблетками, разделенными по меньшей мере на 4, более конкретно, на 4-40 независимых слоев соответственно. Мини-таблетка может быть изготовлена в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Наряду с эзомепразолом или его фармацевтически приемлемой солью, которые представляют собой активный ингредиент, ядро может содержать любую подходящую фармацевтическую добавку, доступную в данной области техники, для приготовления ядра. Например, ядро может дополнительно содержать одну или более чем одну добавку, выбранную из разбавителя, связывающего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта, стабилизатора и их комбинации. Однако добавка не ограничена ими.

Для применения в качестве разбавителя один или более чем один разбавитель может быть выбран из маннита, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, целлюлозы и их производного, двухосновного или трехосновного фосфата кальция, эритрита, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (HPC-L), прежелатинизированного крахмала, сорбита, ксилита и их комбинации, но разбавитель не ограничен ими. В одном воплощении для применения в качестве разбавителя можно использовать маннит и/или микрокристаллическую целлюлозу.

Для применения в качестве связывающего вещества одно или более чем одно связывающее вещество может быть выбрано из гидроксипропилцеллюлозы (HPC), коповидона (сополимера винилпирролидона с другими винил-производными), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (повидона), прежелатинизированного крахмала, HPC-L и их комбинации, но связывающее вещество не ограничено ими. В одном воплощении для применения в качестве связывающего вещества можно использовать HPC.

Для применения в качестве разрыхлителя один или более чем один разрыхлитель может представлять собой кроскармеллозу натрия, кукурузный крахмал, кросповидон, НРС-L, прежелатинизированный крахмал и их комбинацию, но разрыхлитель не ограничен ими. В одном воплощении для применения в качестве разрыхлителя можно использовать кроскармеллозу натрия.

Для применения в качестве смазывающего агента может быть выбрано одно или более чем одно из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, талька, полиэтиленгликоля, бегената кальция, стеарата кальция, гидрогенизированного касторового масла и их комбинации, но смазывающее вещество не ограничено ими. В одном воплощении для применения в качестве смазывающего вещества можно использовать стеарилфумарат натрия.

Слой внутреннего покрытия, образованный на ядре, способен предупреждать взаимодействие между ядром и слоем кишечнорастворимого покрытия и может включать в качестве материала основы покрытия гидрофильный полимер, который не ингибирует высвобождение активного ингредиента в ядре при разрушении слоя кишечнорастворимого покрытия после введения составной капсулы. Слой внутреннего покрытия включает НРМС в качестве материала основы покрытия.

В настоящем описании ядро, на котором образован слой внутреннего покрытия, также обозначают как ядро с внутренним покрытием. Количество слоя внутреннего покрытия может быть подходящим образом выбрано специалистом в данной области техники, но в одном воплощении количество слоя внутреннего покрытия может находиться в диапазоне от примерно 3% по массе до примерно 5% по массе относительно ядра с внутренним покрытием.

Как первая растворяющаяся часть, так и вторая растворяющаяся часть составной капсулы включают слои кишечнорастворимого покрытия, и таким образом можно поддерживать кислотоустойчивость в желудке. Кроме того, при попадании в кишечник после прохождения через желудок быстро происходит первое высвобождение активного ингредиента из первой растворяющейся части, и после периода задержки последовательно происходит второе высвобождение активного ингредиента из второй растворяющейся части. Следовательно, составная капсула может избегать разрушения в желудке и вследствие быстрого растворения лекарственного средства при попадании в кишечник может быстро проявить лекарственную эффективность, и эта лекарственная эффективность может затем поддерживаться в течение длительного времени посредством "двойного" высвобождения лекарственного средства.

Слой кишечнорастворимого покрытия, включенный в первую растворяющуюся часть, может включать в качестве материалов основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты. Сополимер LD метакриловой кислоты представляет собой анионный сополимер, включающий метакриловую кислоту и этилакрилат в соотношении примерно 1:1, и присутствует в форме раствора. Сополимер LD метакриловой кислоты доступен в продаже под торговым названием Eudragit L30 D-55, и его название по номенклатуре IUPAC представляет собой поли(метакриловая кислота-со-этилакрилат) 1:1.

Слой кишечнорастворимого покрытия, включенный в первую растворяющуюся часть, может включать в качестве материалов основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), например от примерно 2:1 (мас./мас.) до примерно 3:1 (мас./мас.).

Сополимер S метакриловой кислоты представляет собой анионный сополимер, включающий метакриловую кислоту и метилметакрилат в соотношении примерно 1:2. Сополимер S метакриловой кислоты доступен в продаже под торговым названием Eudragit S-100, и его название по номенклатуре IUPAC представляет собой поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:2.

Сополимер L метакриловой кислоты представляет собой анионный сополимер, включающий метакриловую кислоту и метилметакрилат в соотношении примерно 1:1. Сополимер L метакриловой кислоты доступен в продаже под торговым названием Eudragit L-100, и его название по номенклатуре IUPAC представляет собой поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1.

Сополимер LD метакриловой кислоты, который представляет собой материал основы покрытия слоя кишечнорастворимого покрытия первой растворяющейся части (также называемого слоем первого кишечнорастворимого покрытия), представляет собой твердый порошок, включенный в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.), например от примерно 8% (мас./мас.) до примерно 30% (мас./мас.) относительно ядра с внутренним покрытием первой растворяющейся части. Когда количество такого твердого порошка составляет менее чем 5% (мас./мас.) относительно ядра с внутренним покрытием, трудно поддерживать кислотоустойчивость в водном растворе 0,1 н. HCl, несмотря на быстрое растворение твердого порошка. В данном отношении, при пероральном введении активный ингредиент может разлагаться вследствие природы PPI, и соответственно, достижение лекарственной эффективности может быть проблематичным. Кроме того, когда сополимер LD метакриловой кислоты используют в форме твердого порошка для покрытия в количестве более 50% (мас./мас.) относительно ядра с внутренним покрытием первой растворяющейся части, достаточная кислотоустойчивость может сохраняться в водном растворе 0,1 н. HCl, но после прохождения через желудок растворение активного ингредиента чрезмерно замедляется в кишечнике, что приводит к задержке во всасывании лекарственного средства в живом организме и отсроченной лекарственной эффективности.

Сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты, которые представляют

собой материалы основы покрытия слоя кишечнорастворимого покрытия второй растворяющейся части (также называемого слоем второго кишечнорастворимого покрытия), можно смешивать в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), и например от примерно 2:1 (мас./мас.) до примерно 3:1 (мас./мас.). Когда материалы основы покрытия смешаны в соотношении менее чем вышеуказанное соотношение, доля сополимера L метакриловой кислоты, который растворяется при относительно низком pH, становится относительно высокой, и соответственно, может происходить его быстрое высвобождение при достижении кишечника после прохождения желудка, что приводит к трудностям в проявлении характеристик двойного высвобождения. Кроме того, когда материалы основы покрытия смешаны в соотношении более чем вышеуказанное соотношение, доля сополимера S метакриловой кислоты, который является относительно нерастворимым веществом, увеличивается, что приводит к избыточно замедленному высвобождению лекарственных средств. В этом отношении материалы основы покрытия могут экскретироваться без достижения полного высвобождения лекарственных средств, приводя к низкой биодоступности.

Как твердый порошок, смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты, можно использовать в количестве от 15% (мас./мас.) до 40% (мас./мас.), например от 20% (мас./мас.) до 35% (мас./мас.) относительно ядра с внутренним покрытием. Когда смесь содержится в количестве менее чем вышеуказанное количество, вторая растворяющаяся часть может оказаться неспособной поддерживать желаемую задержку в растворении, и вследствие быстрого растворения при попадании в кишечник характеристики двойного высвобождения могут не поддерживаться из-за связанных с этим трудностей. Кроме того, когда смесь содержится в количестве более чем вышеуказанное количество, слой кишечнорастворимого покрытия может стать толще, так что второе высвобождение лекарственных средств из растворяющейся части может быть избыточно замедленным. Следовательно, лекарственные средства в составной капсуле могут экскретироваться без достижения полного высвобождения лекарственных средств, приводя к низкой биодоступности.

Составная капсула может включать активный ингредиент отдельно в первой растворяющейся части и во второй растворяющейся части в подходящем соотношении, и такое подходящее соотношение может быть выбрано специалистом в данной области техники в зависимости от желаемых характеристик растворения. В одном воплощении эзомерпазол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в массовом соотношении первой растворяющейся части и второй растворяющейся части в составной капсуле от 2:1 до 1:2.

Капсула, составляющая составную капсулу, может представлять собой твердую капсулу, и можно использовать любую твердую капсулу, доступную в данной области техники. Материал основы твердой капсулы может быть выбран, например, из желатина, гипромеллозы, пуллулана (NP caps TM или подобный ему, от Capsugel Company), поливинилового спирта и их комбинации, но материал основы не ограничен ими.

Для применения в качестве твердой капсулы можно использовать любую капсулу традиционного размера, доступную в данной области техники. В зависимости от размера капсулы используют капсулы различных размеров. Капсула большого размера, например, капсула размера 00 (имеющая диаметр колпачка капсулы 8,5 мм и длину капсулы: 23,3 мм) не подходит для пожилых пациентов или маленьких детей, которые имеют маленькие размеры тела, и также может иметь плохую способность перемещаться вследствие увеличенного объема капсулы. В одном воплощении, принимая во внимание ограничения массы таблеток или гранул, которыми наполняют капсулу, можно использовать капсулу размера 0, размера 1, размера 2, размера 3 или размера 4, например, размера 1, размера 2 или размера 3.

В составной капсуле активный ингредиент трудно высвобождается в очень кислых условиях. Однако первое высвобождение активного ингредиента происходит быстро из первой растворяющейся части в кишечнике при pH 5,5 или менее, и второе высвобождение активного ингредиента происходит из второй растворяющейся части в кишечнике при pH от 6,5 до 7,0.

Для проведения теста на растворимость составной капсулы составную капсулу оставляют на 2 ч в водном растворе 0,1 н. HCl и затем этот раствор переносят в искусственный кишечный сок с pH от 6,7 до 6,9. В тесте на растворимость высвобождение практически не происходит в течение первых двух часов, но высвобождение начинается в искусственном кишечном соке. Через 150 мин после начала теста на растворимость происходит первое высвобождение из первой растворяющейся части, в котором высвобождается примерно 90% (мас./мас.) или более активного ингредиента из первой растворяющейся части. После периода задержки 180 мин от начала теста на растворимость начинается растворение активного ингредиента из второй растворяющейся части, и затем, в момент времени 360 мин, второе высвобождение, при котором растворение завершается (примерно 99% или более). Во время периода задержки 180 мин может быть достигнуто высвобождение 5% активного ингредиента, предпочтительно 2% активного ингредиента из второй растворяющейся части.

В одном воплощении, когда тест на растворимость проводят непрерывно в течение 240 мин в искусственном кишечном соке, имеющем pH от 6,7 до 6,9, после растворения в водном растворе 0,1 н. HCl при 100 оборотах в минуту (об/мин) в течение 120 мин при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в соответствии со способом с использованием лопастной мешалки II, описанным в Фармакопее США (USP), составная капсула

обладает кислотоустойчивостью в 0,1 н. HCl в течение 120 мин, примерно 55% или менее активного ингредиента растворяется в искусственном кишечном соке в течение 60 мин, и примерно 95% или более активного ингредиента растворяется в искусственном кишечном соке в течение 240 мин (см. экспериментальный пример 4).

Таким образом, принимая во внимание что составная капсула может обладать достаточной биодоступностью и продолжительностью действия, не допуская растворения активного ингредиента в желудке, но обеспечивая двойное высвобождение активного ингредиента в кишечнике, составную капсулу можно эффективно использовать, в то же время уменьшая частоту введения.

Составная капсула может включать в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль. Известно, что такой активный ингредиент является эффективным или может быть использован для любого лечения или предупреждения заболеваний, для которых эффективность лекарственного средства будет открыта в будущем. Следовательно, согласно одному воплощению настоящего изобретения составную капсулу можно использовать для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, выбранных из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, дуоденита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и пептической язвы.

В одном воплощении составную капсулу можно вводить один раз в сутки.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения составной капсулы по настоящему изобретению, включающий:

получение ядра, содержащего эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическую добавку;

нанесение на ядро слоя внутреннего покрытия;

получение первой растворяющейся части путем нанесения слоя первого кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия;

отдельно получение второй растворяющейся части путем нанесения слоя второго кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия; и

заполнение капсулы совместно первой растворяющейся частью и второй растворяющейся частью,

где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, и

указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 1,5:1 (мас./мас.) до примерно 3,5:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части

представляют собой мини-таблетки,

где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и

где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

Детали способа получения перорального твердого препарата согласно одному воплощению могут быть применимы как таковые для перорального твердого препарата согласно одному из аспектов настоящего изобретения, и любой способ получения, известный в данной области техники, можно использовать для уточнения.

Когда ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части составной капсулы представляют собой мини-таблетки (MUST), ядра могут быть изготовлены посредством прямого прессования или непрямого прессования. Для прямого прессования можно использовать сухие гранулы или влажные гранулы.

В одном воплощении изготовление ядра может включать следующие стадии:

(а) смешивание разбавителей с эзомепразолом или его фармацевтически приемлемой солью;

(б) смешивание смеси со стадии (а) с разрыхлителем, связывающим веществом и смазывающим веществом; и

(в) проведение сухого гранулирования смеси со стадии (б) с последующим таблетированием полученного в результате продукта с получением мини-таблетки.

Для нанесения на мини-таблетку слоя внутреннего покрытия, слоя первого кишечнорастворимого покрытия и слоя второго кишечнорастворимого покрытия можно применять любой способ нанесения покрытия на мини-таблетку. Например, для нанесения покрытия можно использовать устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на приведенные

ниже Примеры. Однако приведенные ниже Примеры служат исключительно для иллюстративных целей и не предназначены каким-либо образом ограничивать объем настоящего изобретения.

Примеры

Пример получения 1: образование ядра, содержащего магниевую соль эзомепразола, и слоя внутреннего покрытия.

Используя составы из табл. 1 ниже, магниевую соль эзомепразола и маннит смешивали и смесь просеивали с использованием круглого сита с ячейкой 30 меш. Полученный в результате продукт добавляли в пустой блендер вместе с микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия, гидроксипропилцеллюлозой и стеарилфумаратом натрия для смешивания в течение 15 мин, тем самым получая конечную смесь. Конечную смесь помещали в роликовый пресс и затем подвергали сухой грануляции. Полученные в результате гранулы просеивали с использованием круглого сита с ячейкой 20 меш.

Далее, MUST-пуансон с диаметром 2,0 мм использовали для таблетирования 10 мини-таблеток, каждая из которых имела сжатие в степени от примерно 1 кПа до примерно 2 кПа и массу 7,5 мг, с получением тем самым MUST.

Таблица 1

Составы ядра, содержащего магниевую соль эзомепразола

	Ингредиент	Масса (мг/10 таблеток)	Масса (%)
Ядро	Магниевая соль эзомепразола	21,7	28,9
	Микрокристаллическая целлюлоза	15,0	20,0
	Маннит	30,5	40,7
	Кроскармеллоза натрия	2,4	3,2
	Гидроксипропилцеллюлоза	2,4	3,2
	Стеарилфумарат натрия	3,0	4,0
	Сумма	75,0	100,0

Полученные MUST покрывали покрывающей жидкостью, имеющей состав согласно табл. 2 ниже, в устройстве для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, с получением тем самым мини-таблеток с внутренним покрытием, имеющих массу 7,88 мг на таблетку.

Таблица 2

Состав слоя внутреннего покрытия

	Ингредиент	Масса (мг/10 таблеток)	Масса (%)
Отделяемый слой покрытия	Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,8	4,82
	Очищенная вода	(подходящее количество, q.s.)	-
	Сумма	78,8	100,0

q.s. - сколько требуется

Пример получения 2: примеры 1-3 и сравнительные примеры 1 и 2.

Получение мини-таблетки с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия.

На мини-таблетку с внутренним покрытием наносили покрытие с использованием составов из табл. 3 в грануляторе с псевдооживленным слоем, так чтобы получить мини-таблетку с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия в соответствии с примерами 1-3 и сравнительными примерами 1 и 2. В примерах 1-3, Eudragit L30 D-55, который представляет собой материал основы первого кишечнорастворимого покрытия, наносили в количестве от 5% (мас./мас.) до 50% (мас./мас.) по массе относительно мини-таблетки с внутренним покрытием. В каждом из сравнительных примеров 1 и 2 Eudragit L30 D-55 наносили в количестве 4% (мас./мас.) и 51% (мас./мас.) по массе соответственно.

Таблица 3

Составы слоя первого кишечнорастворимого покрытия

Ингредиент	Масса (мг/10 таблеток)				
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2
Еудрагит L30 D-55 (в форме твердого порошка)	26,35 (7,88)	13,18 (3,94)	131,80 (39,40)	10,54 (3,15)	132,59 (40,19)
Триэтилцитрат	2,35	1,18	11,80	0,94	12,59
Диацетилированный моноглицерид	0,43	0,22	2,20	0,17	2,99
Полисорбат 80	0,18	0,09	0,90	0,07	1,69
Очищенная вода	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)
Сумма	108,11	93,47	225,50	90,52	228,66

Пример получения 3: примеры 4-7 и сравнительные примеры 3-8.

Получение мини-таблетки с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия.

На мини-таблетку с внутренним покрытием из примера получения 1 наносили покрытие с использованием составов из табл. 4 и 5 ниже в грануляторе с псевдооживленным слоем, так чтобы получить мини-таблетки из примеров 4-7 и сравнительных примеров 3-8, образуя слой второго кишечнорастворимого покрытия.

В примерах 4 и 5, смесь Eudragit S-100 и Eudragit L-100, смешанных в соотношении 2:1, наносили в массовом отношении от 25% (мас./мас.) до 35% (мас./мас.) относительно мини-таблетки с внутренним покрытием. В Примерах 6 и 7, смесь Eudragit S-100 и L-100, смешанных в соотношении 3:1, наносили в массовом соотношении от 20% (мас./мас.) до 30% (мас./мас.) относительно мини-таблетки с внутренним покрытием.

Таблица 4

Составы слоев второго кишечнорастворимого покрытия из примеров 4-7

Ингредиент	Масса (мг/10 таблеток)			
	Eudragit S/L в соотношении 2/1		Eudragit S/L в соотношении 3/1	
	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7
Eudragit S-100	13,3	18,6	12,0	18,0
Eudragit L-100	6,7	9,4	4,0	6,0
Триэтилцитрат	2,0	2,8	1,6	2,4
Тальк	10,0	14,0	8,0	12,0
Этанол	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)
Очищенная вода	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)
Сумма	110,8	123,6	104,4	117,2

В сравнительных примерах 3 и 4, смесь Eudragit S-100 и Eudragit L-100, смешанных в соотношении 2:1, наносили в количестве 10,15% (мас./мас.) и 40,61% (мас./мас.) по массе, соответственно, относительно мини-таблетки с внутренним покрытием. В сравнительных примерах 5 и 6, смесь Eudragit S-100 и Eudragit L-100, смешанных в соотношении 3:1, наносили в количестве 10,15% (мас./мас.) и 40,61% (мас./мас.) по массе, соответственно, относительно мини-таблетки с внутренним покрытием. В сравнительных примерах 7 и 8, смесь Eudragit S-100 и Eudragit L-100, смешанных в соотношении 6:1, наносили в количестве 10,15% (мас./мас.) и 20,30% (мас./мас.) по массе соответственно, относительно мини-таблетки с внутренним покрытием.

Составы слоев второго кишечнорастворимого покрытия из сравнительных примеров 3-8

Ингредиент	Масса (мг/10 таблеток)					
	Eudragit S/L в соотношении 2/1		Eudragit S/L в соотношении 3/1		Eudragit S/L в соотношении 6/1	
	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4	Сравнительный Пример 5	Сравнительный Пример 6	Сравнительный Пример 7	Сравнительный Пример 8
Eudragit S-100	5,3	21,2	6,0	24,0	6,86	13,7
Eudragit L-100	2,7	10,8	2,0	8,0	1,14	2,3
Триэтилцитрат	0,8	3,2	0,8	3,2	0,8	1,6
Тальк	4,0	16,0	4,0	16,0	4,0	8,0
Этанол	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)
Очищенная вода	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)	(q.s.)
Сумма	91,6	130,0	91,6	130,0	91,6	104,4

Пример получения 4: примеры 8 и 9 и сравнительный пример 9.

Получение мини-таблетки с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия и мини-таблетки с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия.

В твердую желатиновую капсулу No. 2, главный материал основы которой представляет собой желатин, помещали вместе 10 таблеток, представляющих собой мини-таблетки с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия из примера 1, и 10 таблеток, представляющие собой мини-таблетки с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия из примера 4, так чтобы изготовить составную капсулу из примера 8 (включающую 40 мг эзомерпазола). Таким же образом мини-таблетки из примеров 1 и 7 помещали в капсулу, так чтобы получить составную капсулу из примера 9. Дополнительно таким же образом мини-таблетками из примера 1 и сравнительного примера 3 наполняли капсулу, так чтобы получить составную капсулу из сравнительного примера 9.

Пример получения 5: получение составных капсул согласно типам капсул.

Составную капсулу получали таким же образом, как в примере получения 4, за исключением того, что мини-таблетками наполняли капсулу из гипромеллозы, которая представляет собой твердую капсулу, главный материал основы которой представляет собой гипромеллозу. Дополнительно, получали составную капсулу таким же образом как в примере получения 4, за исключением того, что мини-таблетками наполняли пуллулановую капсулу, которая представляет собой твердую капсулу, главный материал основы которой представляет собой пуллулан.

Экспериментальный пример 1: тест на растворимость мини-таблеток с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия.

Используя мини-таблетки с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия из примеров 1-3 и сравнительных примеров 1 и 2, уровни растворения магниевых солей эзомерпазола в зависимости от времени измеряли в следующих условиях.

Условия растворения.

Элюат: 300 мл 0,01 н. HCl (2 ч) → 1000 мл искусственного кишечного сока (pH 6,8).

Прибор: лопастная мешалка USP (способ), 100 об/мин.

Температура: 37°C.

Момент времени, в который измеряли уровень растворения: 60 мин, 120 мин, 125 мин, 130 мин, 135 мин, 150 мин, 165 мин и 180 мин.

Условия анализа.

Используемое оборудование: ВЭЖХ (Hitachi 5000 series, Japan).

Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр (измеряемая длина волны: 302 нм).

Колонка: Трубка из нержавеющей стали, имеющая внутренний диаметр примерно 4,0 мм и длину примерно 10 см колонка 5 мкм, заполненная силикагелем для жидкостной хроматографии.

Подвижная фаза - натрий-фосфатный буфер (pH 7,3):ацетонитрил:очищенная вода = 50:35:15.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

Результаты измерения уровня растворения мини-таблеток с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия из примеров 1-3, показаны в табл. 6 и на фиг. 2.

Таблица 6

	Уровень растворения (%)					
	Пример 1		Пример 2		Пример 3	
Время (минут)	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
125	50,7	6,9	70,8	2,7	30,6	3,8
130	86,4	1,5	95,9	1,1	61,0	1,8
135	100,3	1,3	100,6	0,3	85,1	1,9
150	100,0	1,9	99,8	0,6	95,6	1,2
165	100,1	1,2	101,1	1,4	100,6	1,3
180	100,9	1,3	101,3	0,8	100,0	1,0

Как показано в табл. 6 и на фиг. 2, мини-таблетки из примеров 1-3 обладают кислотоустойчивостью в 0,1 н. HCl в течение первых 2 ч. Далее, мини-таблетки продемонстрировали уровень растворения 90% или более в искусственном кишечном соке (pH 6,8) в течение 30 мин (то есть, 150 мин после начала теста на растворимость), указывая на то что мини-таблетки проявляют немедленное высвобождение.

Результаты измерения уровня растворения из сравнительных примеров 1 и 2 показаны в табл. 7 и на фиг. 3.

Таблица 7

	Уровень растворения (%)			
	Сравнительный Пример 1		Сравнительный Пример 2	
Время (минута)	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0
120	10,0	6,4	0,0	0,0
125	65,4	2,7	10,6	1,8
130	86,9	3,6	30,3	4,8
135	89,9	1,5	61,8	1,3
150	90,6	0,8	85,6	1,2
165	90,2	1,1	95,7	0,5
180	90,1	0,9	100,7	0,8

Как показано в табл. 7 и на фиг. 3, мини-таблетки из сравнительного примера 1, в котором Eudragit L30 D-55 использовали в качестве слоя первого кишечнорастворимого покрытия с массой 4% (мас./мас.) относительно массы мини-таблетки с внутренним покрытием, было трудно достичь достаточной кислотоустойчивости из-за низкой доли покрытия по сравнению с мини-таблеткой с внутренним покрытием, и продемонстрировала 10% высвобождение в 0,1 н. HCl в течение 120 мин. Кроме того, мини-таблетка из сравнительного примера 1 не продемонстрировала конечный уровень растворения 100% из-за свойств эзомепразола, который разлагается в кислом окружении.

Дополнительно, мини-таблетка из сравнительного примера 2, в котором Eudragit L30 D-55 использовали в качестве слоя первого кишечнорастворимого покрытия с массой 51% (мас./мас.) относительно массы мини-таблетки с внутренним покрытием, сохраняла достаточную кислотоустойчивость, но продемонстрировала уровень растворения 85% через 150 мин. Следовательно, абсорбция эзомепразола замедлялась, и соответственно, проявление лекарственной эффективности также возможно было задержано.

Экспериментальный пример 2: тест на кислотоустойчивость мини-таблеток с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия.

Используя мини-таблетки с образованным слоем первого кишечнорастворимого покрытия из примеров 1-3 и сравнительных примеров 1 и 2, мини-таблетки оставляли на 2 ч в кислых условиях, описанных ниже, и кислотоустойчивость измеряли исходя из количества магниевых солей эзомепразола. Ис-

пользовали 10 мини-таблеток, и результаты показаны в табл. 8.

Условия определения кислотоустойчивости.

Тестовый раствор: 0,01 н. HCl.

Прибор: метод с использованием лопастной мешалки USP, 100 об/мин.

Температура: 37°C.

Время: оставляли на 2 ч.

Условия анализа.

Используемое устройство: ВЭЖХ (Hitachi 5000 series, Japan).

Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр (измеряемая длина волны: 302 нм).

Колонка: Трубка из нержавеющей стали, имеющая внутренний диаметр примерно 4,0 мм и длину примерно 10 см.

Колонка 5 мкм, заполненная силикагелем для жидкостной хроматографии.

Подвижная фаза - натрий-фосфатный буфер (pH 7,3):ацетонитрил:очищенная вода = 50:35:15.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

Таблица 8

Результаты теста на кислотоустойчивость

	Количество до теста (%)	Количество после теста (%)
Пример 1	100,9 ± 1,3	101,2 ± 0,5
Пример 2	101,3 ± 2,5	100,6 ± 1,2
Пример 3	100,6 ± 0,9	100,1 ± 1,1
Сравнительный Пример 1	100,6 ± 1,6	90,4 ± 2,4
Сравнительный Пример 2	100,7 ± 0,7	101,3 ± 1,7

В результате теста на кислотоустойчивость в 0,1 н. HCl мини-таблеток из примеров 1-3 и сравнительных примеров 1 и 2, как показано в табл. 8, сравнительный пример 1, в котором доля покрывающего слоя была низкой, демонстрировал разницу в количестве соли магниевого соли эзомепразола до и после теста примерно 10,0%. Однако было обнаружено, что оставшиеся образцы, за исключением сравнительного примера 1, после теста на кислотоустойчивость имеют количества, аналогичные исходным количествам активного ингредиента.

Экспериментальный пример 3: тест на растворимость мини-таблеток с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия.

Используя мини-таблетки с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия из примеров 4-7 и сравнительных примеров 3-8, уровни растворения магневых солей эзомепразола в зависимости от времени измеряли в следующих условиях.

Условия растворения.

Элюат: 300 мл 0,01 н. HCl → 1000 мл искусственного кишечного сока (pH 6,8).

Устройство: лопастная мешалка USP (способ), 100 об/мин.

Температура: 37°C.

Момент времени, в который измеряли уровни растворения: 60 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин, 210 мин, 240 мин, 300 мин и 360 мин.

Условия анализа.

Используемое устройство: ВЭЖХ (Hitachi 5000 series, Japan).

Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр (измеряемая длина волны: 302 нм).

Колонка: Трубка из нержавеющей стали, имеющая внутренний диаметр примерно 4,0 мм и длину примерно 10 см колонка 5 мкм, заполненная силикагелем для жидкостной хроматографии.

Подвижная фаза.

Натрий-фосфатный буфер (pH 7,3):ацетонитрил:очищенная вода = 50:35:15.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

Результаты измерения уровня растворения мини-таблеток с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия из примеров 4-7 показаны в табл. 9 и на фиг. 4.

Таблица 9

Время (минут)	Уровни растворения (%)							
	Пример 4		Пример 5		Пример 6		Пример 7	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
150	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
180	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	3,1	0,0	0,0
240	64,6	2,1	0,0	0,0	65,5	2,6	5,9	1,5
300	94,4	0,2	76,4	7,7	83,2	6,6	51,1	9,7
360	1-1,2	2,1	98,8	2,0	99,2	9,7	101,7	11,1

Относительно результатов, представленных в табл. 9 и на фиг. 4, мини-таблетки из примеров 4-7 не показали никакого растворения в первые 2 ч в 0,1 н. HCl, так что кислотоустойчивость сохранялась. Затем высвобождение лекарственных средств было отсрочено на 60 мин или дольше в искусственном кишечном соке (рН 6,8). Однако как только высвобождение лекарственных средств началось, высвобождение произошло быстро.

Несмотря на небольшие различия в зависимости от соотношения Eudragit S и Eudragit L, после того как кислотоустойчивость в 0,1 н. HCl сохранялась в течение 120 мин, магниевая соль эзомерпазола почти не высвобождалась в течение 60 мин в искусственном кишечном соке, но быстро высвобождалась по истечении времени 60 мин. Затем, по истечении времени 360 мин, были подтверждены превосходные характеристики высвобождения, составившего высвобождение 99% или более магниевой соли эзомерпазола. Когда уровень растворения 90% или более не был обеспечен в момент времени 360 мин вследствие природы препарата, лекарственное средство возможно может быть выведено нерастворенным, и в этом отношении было подтверждено, что недостаточное высвобождение может быть достигнуто в примерах 4-7.

Дополнительно результаты измерения уровня растворения мини-таблеток с образованным слоем второго кишечнорастворимого покрытия из сравнительных примеров 3-8 показаны в табл. 10 и на фиг. 5.

Таблица 10

Время (минут)	Уровень растворения (%)											
	Сравнительный Пример 3		Сравнительный Пример 4		Сравнительный Пример 5		Сравнительный Пример 6		Сравнительный Пример 7		Сравнительный Пример 8	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
150	52,9	0,0	0,0	0,0	25,6	2,6	0,0	0,0	16,7	3,1	0,0	0,0
180	75,6	10,6	0,0	0,0	65,1	13,8	0,0	0,0	33,5	4,0	0,0	0,0
210	86,4	2,3	0,0	0,0	74,1	3,2	0,0	0,0	52,4	3,0	0,0	0,0
240	93,6	7,0	0,0	0,0	82,1	4,8	0,0	0,0	62,6	4,2	3,0	5,1
300	99,0	1,1	0,0	0,0	96,0	10,1	0,0	0,0	87,8	8,2	44,5	8,0
360	91,5	0,8	56,4	7,7	100,4	3,9	16,5	2,3	95,8	9,3	61,2	6,2

В отношении результатов, показанных в табл. 10 и на фиг. 5, в случае мини-таблеток из сравнительных примеров 3, 5 и 7 было трудно сохранить кислотоустойчивость в 0,1 н. HCl в течение 2 ч из-за низкой массовой доли слоя второго кишечнорастворимого покрытия. В случае мини-таблеток из сравнительных примеров 4, 6 и 8, из-за высокой массовой доли слоя второго кишечнорастворимого покрытия не только сохранялась кислотоустойчивость, но также высвобождение лекарственных средств было избыточно замедлено в искусственном кишечном соке. В этих мини-таблетках высвобождение лекарственного средства более чем на 90% не было достигнуто даже по истечении 6 ч, и следовательно лекарственное средство возможно может быть экскретировано без высвобождения лекарственных средств, то есть не происходит высвобождение в достаточной степени.

Экспериментальный пример 4: тест на уровень растворения составных капсул.

Используя составные капсулы из примеров 8 и 9 и сравнительного примера 9, зависимые от времени уровни растворения магниевых солей эзомерпазола измеряли в следующих условиях.

Условия растворения.

Элюат: 300 мл 0,1 н. HCl → 1000 мл искусственного кишечного сока (pH 6,8).

Прибор: лопастная мешалка USP (способ), 100 об/мин.

Температура: 37°C.

Момент времени, в который измеряли уровни растворения: 60 мин, 120 мин, 125 мин, 130 мин, 135 мин, 150 мин, 165 мин, 180 мин, 210 мин, 240 мин, 300 мин и 360 мин.

Условия анализа.

Используемое устройство: ВЭЖХ (Hitachi 5000 series, Japan).

Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр (измеряемая длина волны: 302 нм).

Колонка: Трубка из нержавеющей стали, имеющая внутренний диаметр примерно 4,0 мм и длину примерно 10 см.

Колонка 5 мкм, заполненная силикагелем для жидкостной хроматографии.

Подвижная фаза - натрий-фосфатный буфер (pH 7,3):ацетонитрил:очищенная вода = 50:35:15.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

Результаты измерения уровня растворения показаны в табл. 11 и на фиг. 6.

Таблица 11

Уровни растворения магниевой соли эзомепразола

Время (минут)	Уровень растворения (%)					
	Пример 8		Пример 9		Сравнительный Пример 9	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
125	22,8	5,6	24,8	4,5	25,2	4,5
130	45,1	1,3	44,2	2,2	46,3	2,2
135	50,1	0,9	49,9	1,0	50,1	1,0
150	50,0	0,8	50,0	1,2	75,3	2,4
165	50,2	1,1	50,4	0,6	86,7	1,9
180	50,0	0,5	50,3	0,5	98,6	7,8
210	53,5	8,5	53,3	10,6	100,4	4,9
240	82,6	2,3	94,1	8,3	100,1	6,8
300	95,5	1,9	99,3	1,5	99,1	2,7
360	101,2	1,2	100,7	2,0	98,6	1,9

В отношении результатов из табл. 11 и фиг. 6, составные капсулы из примеров 8 и 9, полученные путем смешивания мини-таблетки, включающей слой первого кишечнорастворимого покрытия, и мини-таблетки, включающей слой второго кишечнорастворимого покрытия, в соотношении 1:1, сохраняли кислотоустойчивость в течение первых 2 ч в 0,1 н. HCl. Затем, после первого высвобождения в искусственном кишечном соке высвобождение было отсрочено примерно на 45 мин до начала второго высвобождения. Согласно графику на фиг. 6, такие характеристики двойного высвобождения были ясно показаны. Следовательно, составные капсулы из примеров 8 и 9 демонстрировали длительное высвобождение лекарственного средства вплоть до 6 ч после начала теста на растворимость благодаря характеристикам двойного высвобождения в искусственном кишечном соке.

В мини-таблетке из сравнительного примера 9 кислотоустойчивость сохранялась в 0,1 н. HCl в течение 2 ч. Однако после первого высвобождения высвобождение лекарственных средств происходило немедленно без задержки в высвобождении до начала второго высвобождения. Таким образом, высвобождение большей части лекарственных средств (98% или более) завершалось после 3 ч теста на растворимость.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно показано и описано со ссылкой на примеры его воплощений, специалисту в данной области техники будет понятно, что могут быть внесены различные изменения в его форму и детали без отступления от идеи и объема воплощений, как определено в прилагаемой формуле. Примеры воплощений следует рассматривать только как описательные и не предназначенные каким-либо образом ограничивать объем изобретения. Следовательно, объем воплощений определяется не подробным описанием воплощений, а прилагаемой формулой, и все различия в пределах этого объема следует рассматривать как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Составная капсула для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты желудочного сока, выбранных из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, дуоденита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и пептической язвы, содержащая

первую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой внутреннего покрытия на данном ядре и слой первого кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия; и

вторую растворяющуюся часть, включающую ядро, содержащее в качестве активного ингредиента эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, слой внутреннего покрытия на данном ядре и слой второго кишечнорастворимого покрытия на данном слое внутреннего покрытия,

где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 2:1 (мас./мас.) до примерно 3:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части представляют собой мини-таблетки,

где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и

где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

2. Составная капсула по п.1, где слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 2:1 (мас./мас.) до примерно 3:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 20% (мас./мас.) до примерно 35% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия.

3. Составная капсула по п.1, где каждое из ядер первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержат одну или более чем одну фармацевтическую добавку, выбранную из разбавителя, связывающего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта, стабилизатора и их комбинации.

4. Составная капсула по п.1, где фармацевтически приемлемая соль эзомепразола включает магниевою соль эзомепразола или стронциевую соль эзомепразола.

5. Составная капсула по п.1, где материал основы капсулы указанной составной капсулы выбран из желатина, гипромеллозы, пуллулана, поливинилового спирта и их комбинации.

6. Способ получения составной капсулы по любому из пп.1-5, включающий

получение ядра, содержащего эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическую добавку;

нанесение на ядро слоя внутреннего покрытия;

получение первой растворяющейся части путем нанесения слоя первого кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия;

отдельно получение второй растворяющейся части путем нанесения слоя второго кишечнорастворимого покрытия на данный слой внутреннего покрытия; и

заполнение капсулы совместно первой растворяющейся частью и второй растворяющейся частью с получением тем самым составной капсулы,

где указанный слой первого кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия сополимер LD метакриловой кислоты в количестве от примерно 5% (мас./мас.) до примерно 50% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, и

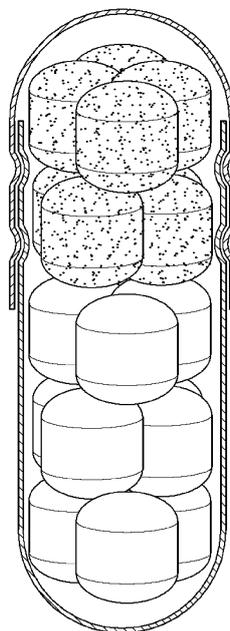
указанный слой второго кишечнорастворимого покрытия содержит в качестве материала основы покрытия смесь, содержащую сополимер S метакриловой кислоты и сополимер L метакриловой кислоты в соотношении от примерно 2:1 (мас./мас.) до примерно 3:1 (мас./мас.), в количестве от примерно 15% (мас./мас.) до примерно 40% (мас./мас.) относительно ядра, на котором образован данный слой внутреннего покрытия,

где каждая из первой растворяющейся части и второй растворяющейся части содержит эзомепразол в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль в массовом соотношении в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:2,

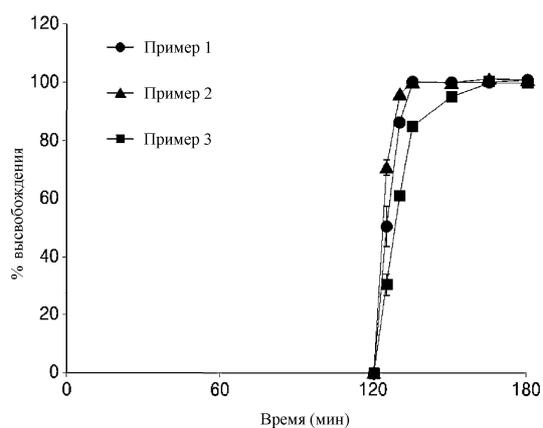
где ядра первой растворяющейся части и второй растворяющейся части представляют собой мини-

таблетки,

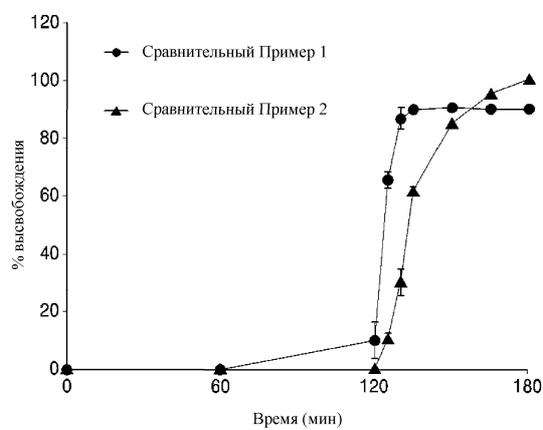
где слой внутреннего покрытия содержится в ядре, на котором образован данный слой внутреннего покрытия, в количестве от примерно 3% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), и где слой внутреннего покрытия содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС).



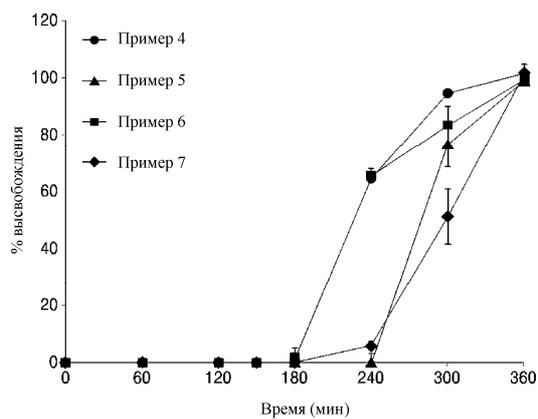
Фиг. 1



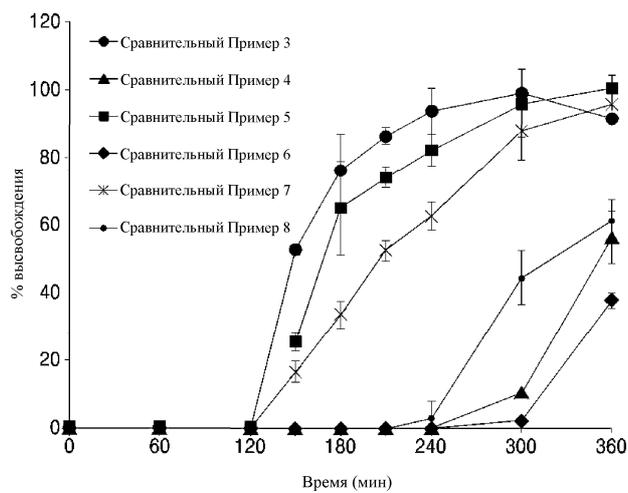
Фиг. 2



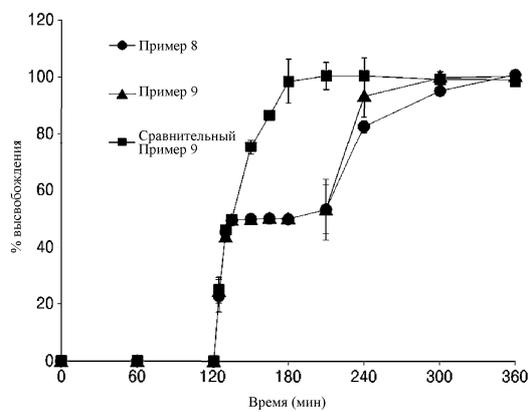
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

