

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391229** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.09

(22) Дата подачи заявки
2021.10.21

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(54) **ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **10-2020-0138712**

(32) **2020.10.23**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2021/014853**

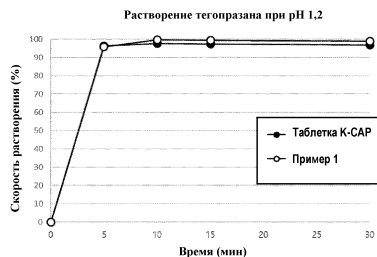
(87) **WO 2022/086238 2022.04.28**

(71) Заявитель:
**ЭЙЧКЕЙ ИННО.ЭН КОРПОРЕЙШН
(KR)**

(72) Изобретатель:
**Ким Мин Чжон, Пак Сон Ён, Лим Да
Сом, Чон Ын Кён, Чо Ён Дэ, Чо Тэ
Кын (KR)**

(74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(57) Изобретение относится к перорально распадающейся таблетке, содержащей производное соединение бензимидазола, и к способу ее получения.



A1

202391229

202391229

A1

PCT/KR2021/014853

МПК: *A61K 9/00* (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)

**ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ТАБЛЕТКА,
СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА,
И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к перорально распадающейся таблетке, содержащей производное соединение бензимидазола, и к способу ее получения и, более конкретно, к перорально распадающейся таблетке, содержащей влажные гранулы, содержащие тегопразан, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель; и способу получения такой таблетки.

Предшествующий уровень техники

Тегопразан представляет собой соединение под названием (S)-4-(5,7-дифторхроман-4-илокси)-N,N,2-триметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (или 7-[[[(4S)-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]окси]-N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамид) и является калий-конкуретным блокатором кислоты (P-CAB), действующим по механизму, сходному с механизмом антагониста протонной помпы (АРА). Он конкурирует с ионами калия за связывание с H^+/K^+ -АТФазой (протонная помпа), представляющей собой фермент, который секретирует ионы H^+ , компонент кислоты желудочного сока в париетальных клетках желудка, в просвет желудка, тем самым ингибируя секрецию кислоты желудочного сока.

Тегопразан используют в качестве терапевтического агента для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и по меньшей мере 70% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью являются пожилыми людьми 60 лет или старше, имеющими трудности при глотании. Многие из этих пациентов имеют сниженную способность к проглатыванию и, следовательно, имеют много трудностей при приеме пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы и тому подобное.

Перорально распадающаяся таблетка удобна для приема такими пациентами, но тегопразан представляет собой лекарственное средство, которое обладает горьким

вкусом даже при низких концентрациях, и, следовательно, также существует ограничение по разработке перорально распадающейся таблетки тегопразана.

Соответственно, существует необходимость в разработке перорально распадающейся таблетки, которая распадается в ротовой полости за короткий промежуток времени, в то же время проявляющей превосходные органолептические свойства с замаскированным горьким вкусом тегопразана.

Ссылка на релевантный уровень техники

Патентный документ

Публикация международной заявки WO 2007/072146

Подробное описание изобретения

Техническая задача

В настоящем изобретении предложена перорально распадающаяся таблетка, содержащая влажные гранулы, включающие тегопразан, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель.

В настоящем изобретении предложен способ получения перорально распадающейся таблетки, включающий: (1) получение влажных гранул, включающих тегопразан, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват, или их смесь и подсластитель; (2) получение смеси путем добавления к указанным влажным гранулам одной или более чем одной фармацевтически приемлемой добавки; и (3) прессование смеси в таблетки.

В настоящем изобретении предложена перорально распадающаяся таблетка, полученная изложенным выше способом получения.

Техническое решение

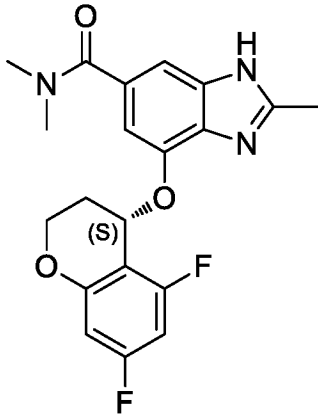
Термины, специально не определенные в настоящем описании, следует понимать как имеющие значения, обычно используемые в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Дополнительно, существительные в форме единственного числа включают существительные в форме множественного числа и также наоборот, если иное не определено контекстом.

В настоящем описании и прилагаемой формуле, параграфы произвольно выделены для удобства описания, и содержание любого параграфа не следует рассматривать как зависимое от данного параграфа.

Перорально распадающаяся таблетка

В настоящем изобретении предложена перорально распадающаяся таблетка, содержащая влажные гранулы, включающие соединение, представленное формулой 1 ниже, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель:

[Формула 1]



Соединение, представленное формулой 1 выше, имеет название (S)-4-(5,7-дифторхроман-4-илокси)-N,N,2-триметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид, а также носит название тегопразан.

В настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемая соль» может относиться к солям, образованным любой неорганической кислотой, органической кислотой или основанием, которые не оказывают ни серьезного раздражающего действия на субъекта, получающего их дозу, ни нарушения биологической активности и физических свойств тегопразана. Используемые здесь соли могут включать соли, традиционно используемые в данной области техники, такие как соли присоединения кислоты, образованные с фармацевтически приемлемой свободной кислотой. Фармацевтически приемлемая соль может быть выбрана, в частности, из группы, состоящей из соли пидолат, соли ацетат, соли адипат, соли аспартат, соли бензоат, соли безилат, соли бикарбонат/соли карбонат, соли бисульфат/соли сульфат, соли борат, соли камсилат, соли цитрат, соли цикламат, соли эдизилат, соли эзилат, соли формиат, соли fumarat, соли глюцептат, соли глюконат, соли глюкуронат, соли гексафторфосфат, соли гибензат, соли гидрохлорид/соли хлорид, соли гидробромид/соли бромид, соли гидройодид/соли йодид, соли изэтионат, соли лактат, соли малат, соли малеат, соли малонат, соли мезилат, соли метилсульфат, соли нафтиллат, соли 2-напсилат, соли никотинат, соли нитрат, соли оротат, соли пальмитат, соли памоат, соли фосфат/соли

гидрофосфат/соли дигидрофосфат, соли пироглутамат, соли сахарат, соли стеарат, соли сукцинат, соли таннат, соли тартрат, соли тозилат, соли трифторацетат и соли ксинафоат, но не ограничиваясь ими. Любые соли можно использовать без ограничения, при условии что они могут обычно проявлять фармакологическую активность указанного тегопразана.

В настоящем изобретении термин «гидрат» может относиться к соединению, в котором тегопразан или его фармацевтически приемлемая соль и вода связаны нековалентной внутримолекулярной связью, и может включать стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

В настоящем изобретении термин «сольват» может относиться к соединению, в котором тегопразан или его фармацевтически приемлемая соль и растворитель, отличный от воды, связаны нековалентной внутримолекулярной связью, и может включать стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя.

В настоящем изобретении и прилагаемой формуле изобретения термин «тегопразан» может относиться к соединению, представленному формулой 1 выше, а также к его фармацевтически приемлемой соли, их гидрату или сольвату или любой их смеси.

В настоящем изобретении тегопразан может быть представлен в кристаллической или аморфной форме.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может содержать влажные гранулы, и эти влажные гранулы могут включать соединение, представленное вышеизложенной формулой 1, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в качестве активного ингредиента.

Перорально распадающуюся таблетку по настоящему изобретению можно использовать в лечении заболеваний, опосредуемых активностью антагониста протонной помпы, благодаря ее свойствам, поскольку таблетка включает соединение, представленное формулой 1 выше, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

Заболевания, опосредованные активностью антагониста протонной помпы, могут представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеального заболевания, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, язвы, индуцированной нестероидными

противовоспалительными препаратами (НПВП), гастрита, инфекции *Helicobacter pylori*, диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона, неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), висцеральной реперкуSSIONной боли, изжоги, тошноты, эзофагита, дисфагии, слюнотечения, повреждения дыхательных путей и астмы, и, в частности, может представлять собой гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), но не ограничиваясь этим.

Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)» может относиться к состоянию, при котором содержимое желудка забрасывается в пищевод, вызывая симптомы, нарушающие повседневную жизнь или вызывающие осложнения, и может быть подразделено на эрозивный эзофагит (ЭЭ) и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ).

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может включать терапевтически эффективное количество тегопразана.

В настоящем изобретении термин «терапевтически эффективное количество» может относиться к количеству, эффективному для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может включать влажные гранулы, и эти влажные гранулы могут включать подсластитель.

В настоящем изобретении влажные гранулы могут включать соединение, представленное формулой 1, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель в массовом соотношении от 1:0,001 до 1:0,4.

Соединение, представленное формулой 1, его фармацевтически приемлемая соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель могут быть включены, в частности, в массовом соотношении от 1:0,001 до 1:0,4, от 1:0,005 до 1:0,35 и от 1:0,01 до 1:0,3, более конкретно от 1:0,05 до 1:0,2, но не ограничиваясь этим.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что меньшее общее количество побочных соединений образуется, тем самым проявляя превосходную стабильность, если перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению включает соединение, представленное формулой 1, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель в массовом соотношении от 1:0,05 до 1:0,2 (Таблица 8).

В настоящем изобретении подсластитель может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из сукралозы, аспартама, сахарина, ацесульфам

калия, стевиозида, ферментативно модифицированной стевии, сахарозы, изомальта, мальтита, маннита, сорбита, стевиол-гликозида, эритрита, ксилозы, ксилита, лактита, неотама, рибозы, томатина, полиглицита, адвантама, тагатозы, трегалозы, глюкозы, мальтозы, декстрозы, белого сахара, фруктозы, меда, глицирризина, монеллина, рубузозида, куркулина, кукурузного сиропа, лактозы, олигосахаридов и их смесей, и в частности, может представлять собой сукралозу, аспартам или мальтит, но не ограничиваясь ими.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению образует меньшее общее количество побочных соединений, что свидетельствует о проявлении превосходной стабильности, независимо от типа подсластителя (Таблица 8).

В настоящем изобретении подсластитель может быть включен в количестве от 0,01 до 10 масс.%, в частности от 0,01 до 10 масс.%, от 0,01 до 8 масс.%, от 0,07 до 6 масс.%, от 0,1 до 4 масс.%, более конкретно от 0,1 до 3 масс.% и еще более конкретно от 0,7 до 2 масс.%, относительно общей массы таблетки, но не ограничиваясь этим.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может дополнительно включать фармацевтически приемлемые добавки.

Термин «фармацевтически приемлемые добавки» может относиться к любым добавкам, которые не оказывают ни серьезного раздражающего действия на субъекта, получающего их дозу, ни нарушения биологической активности и физических свойств тегопразана, и в частности может включать эксципиенты, разрыхлители, разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества и так далее, но не ограничиваясь ими.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может дополнительно включать разрыхлитель в качестве фармацевтически приемлемой добавки.

В настоящем изобретении разрыхлитель может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, альгиновой кислоты, альгината натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы,

гидроксипропилцеллюлозы, бикарбоната натрия и их смесей, и в частности может представлять собой кросповидон, но не ограничиваясь этим.

Когда кросповидон используют в качестве разрыхлителя, размер частицы может составлять в частности 10-130 мкм и более конкретно 10-40 мкм, но не ограничиваясь этим.

В настоящем изобретении разрыхлитель может быть включен в количестве от 1 до 50 масс.%, в частности от 1 до 50 масс.%, от 1 до 40 масс.%, от 1 до 30 масс.%, от 1 до 20 масс.%, от 1 до 10 масс.% и более конкретно от 2 до 7 масс.%, относительно общей массы таблетки, но не ограничиваясь этим.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может дополнительно включать разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества или их смеси в качестве фармацевтически приемлемых добавок.

В настоящем изобретении разбавитель может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из маннита, лактозы, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, Ludipress (BASF), Pearlitol Flash (Roquette), дигидрофосфата кальция, декстрозы, мальтозы, эритрита, сахарозы, мальтита, трегалозы, глюкозы, ксилита, F-melt (Fujichemical), сорбита, прежелатинизированного крахмала, безводного гидрофосфата кальция, гидрофосфата кальция и их смесей, и в частности может представлять собой маннит, ксилит, Pearlitol Flash или их смеси, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении разбавитель может быть включен в количестве от 1 до 99 масс.%, в частности от 1 до 99 масс.%, от 5 до 97 масс.%, от 10 до 95 масс.%, от 15 до 92 масс.% и более конкретно от 20 до 90 масс.%, относительно общей массы таблетки, но не ограничиваясь этим.

В настоящем изобретении ароматизатор может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из ароматизатора мяты перечной, йогуртового ароматизатора, фруктового ароматизатора и их смесей, и в частности может представлять собой ароматизатор мяты перечной, но не ограничиваясь этим. Фруктовый ароматизатор, в частности, может представлять собой яблочный ароматизатор, виноградный ароматизатор, клубничный ароматизатор или лимонный ароматизатор, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении ароматизатор может быть включен в количестве от 0,01 до 10 масс.%, в частности от 0,05 до 8 масс.%, от 0,1 до 6 масс.%, от 0,2 до 4 масс.% и

более конкретно от 0,3 до 3 масс.%, относительно общей массы таблетки, но не ограничиваясь этим.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может дополнительно включать подсластитель, в дополнение к подсластителю, включенному во влажные гранулы, и этот дополнительно включенный подсластитель может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из сукралозы, аспартама, сахарина, ацесульфамата калия, стевиозида, ферментативно модифицированной стевии, сахарозы, изомальта, мальтит, маннита, сорбита, стевиол-гликозида, эритрита, ксилит, ксилита, лактата, неотама, рибозы, томатина, полиглицита, адвантама, тагатозы, трегалозы, глюкозы, мальтозы, декстрозы, белого сахара, фруктозы, меда, глицирризина, монеллина, рубузозида, куркулина, кукурузного сиропа, лактозы, олигосахаридов и их смесей, и в частности может представлять собой мальтит, сукралозу, ферментативно модифицированную стевию или их смеси, но не ограничиваясь ими.

Подсластитель, включенный во влажные гранулы, и подсластитель, дополнительно включенный к ним, могут относиться к одному типу или к разным типам.

В настоящем изобретении подсластитель, включенный во влажные гранулы, может быть обозначен как первый подсластитель, а подсластитель, дополнительно включенный к ним, может быть обозначен как второй подсластитель. В этом случае термины «первый», «второй» и так далее используют только для различения множества компонентов, а не для указания их приоритета.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может включать подсластитель в количестве от 0,01 до 10 масс.%, в частности от 0,01 до 5 масс.% и более конкретно от 0,1 до 3 масс.%, относительно общей массы таблетки без разграничения между подсластителем, включенным во влажные гранулы, и подсластителем, дополнительно включенным к ним, но не ограничиваясь этим.

В настоящем изобретении смазывающие вещества могут представлять собой любые, выбранные из группы, состоящей из стеариновой кислоты, солей металлов со стеариновой кислотой, талька, коллоидного диоксида кремния, сложного эфира сахарозы и жирной кислоты, гидрогенизированного растительного масла, воска, сложного эфира глицерина и жирной кислоты, глицерилдибегената и их смесей, и в частности может представлять собой соли металлов со стеариновой кислотой, коллоидный оксид кремния или их смеси, но не ограничиваясь ими. Более конкретно,

соли металлов со стеариновой кислотой могут представлять собой стеарат кальция или стеарат магния, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении смазывающие вещества могут быть включены в количестве от 0,1 до 10 масс.%, в частности от 0,1 до 10 масс.%, от 0,2 до 8 масс.%, от 0,3 до 7 масс.%, от 0,4 до 6 масс.% и более конкретно от 0,5 до 5 масс.%, относительно общей массы таблетки, но не ограничиваясь этим.

В настоящем изобретении влажные гранулы могут быть получены путем гранулирования с высокой скоростью сдвига или гранулирования в псевдооживленном слое, но не ограничиваясь этим.

Влажные гранулы могут включать гранулы, полученные путем собирания вместе порошкообразных частиц гранулирующей жидкостью (связывающим раствором), и можно использовать гранулирующую жидкость саму по себе или гранулирующую жидкость в комбинации со связывающим веществом или добавкой, способной обеспечивать связывающую силу для обеспечения адгезии между частицами в сухом состоянии.

В настоящем изобретении влажные гранулы можно получать с помощью связывающего раствора, включающего любой, выбранный из группы, состоящей из спирта, воды и их смеси и подсластитель.

Во влажных гранулах, полученных с помощью связывающего раствора, включающего подсластитель, частицы тегопразана и эксципиенты могут быть физически тесно связаны в гранулах, то есть, могут подвергаться соединению и покрытию.

В настоящем изобретении связывающий раствор может дополнительно включать связывающее вещество или добавку, способную обеспечить связывающую силу.

Связывающее вещество или добавка, способная обеспечить связывающую силу, могут представлять собой любые выбранные из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), желатина, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, полиэтиленгликоля, натуральной смолы, синтетической смолы, коповидона, этилцеллюлозы, сополимера метакрилата и их смесей, и в частности может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу, но не ограничиваясь этим.

Связывающее вещество или добавка, способная обеспечить связывающую силу, могут быть добавлены в форме раствора или в форме сухого вещества, смешанного с частицами исходного порошка.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения влажные гранулы получали с помощью связывающего раствора, включающего 58%-ный водный раствор (масс./масс.) этанола и сукралозу; связывающего раствора, включающего 50%-ный водный раствор (масс./масс.) этанола и сукралозу; связывающего раствора, включающего 50%-ный водный раствор (масс./масс.) этанола, гидроксипропилметилцеллюлозу и сукралозу; связывающего раствора, включающего 50%-ный водный раствор (масс./масс.) этанола и мальтит, или связывающего раствора, включающего 50%-ный водный раствор (масс./масс.) этанола и аспартам.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может быстро распадаться в течение 30 секунд.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению распадается в течение 30 секунд в эксперименте по распадаемости *in vitro*, эксперименте по распадаемости *in vivo* и эксперименте по распадаемости в тестере распадаемости (Таблица 2).

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может проявлять превосходные органолептические свойства с замаскированным горьким вкусом.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению обладает чрезвычайно малым горьким вкусом и дает ощущение мягкого растворения в ротовой полости, тем самым обеспечивая эффективность в ослаблении горького вкуса и проявление превосходных органолептических свойств (Таблица 3).

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может распадаться в ротовой полости в течение короткого периода времени и проявлять превосходные органолептические свойства, такие как замаскированный горький вкус и так далее, таким образом значительно улучшая удобство лекарственного средства для приема пациентом. Следовательно, перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может быть эффективной в лечении пациентов с гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью, в частности пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющими трудности при глотании.

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может демонстрировать превосходную скорость растворения.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению показывает превосходную скорость растворения тегопразана на уровне, близком к таковому для референсного лекарственного средства, т.е. таблетки К-САР, без задержки высвобождения (Таблица 4, Фиг. 1 и 2).

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может демонстрировать превосходную стабильность.

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению образует меньшее общее количество побочных соединений в стрессовых и ускоренных условиях, тем самым проявляя превосходную стабильность (Таблица 6).

В этом отношении, в одном конкретном воплощении настоящего изобретения было подтверждено, что перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению проявляет превосходную стабильность внешнего вида без каких-либо изменений внешнего вида, вызываемых влажностью и теплом на поверхности таблетки, в стрессовых и ускоренных условиях (Фиг. 3).

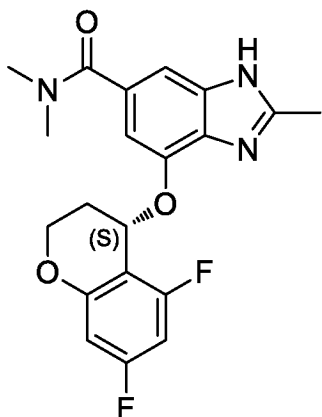
Способ получения перорально распадающейся таблетки

В настоящем изобретении предложен способ получения перорально распадающейся таблетки, включающий: (1) получение влажных гранул, включающих соединение, представленное формулой 1 ниже, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель;

(2) получение смеси путем добавления к указанным влажным гранулам одной или более чем одной фармацевтически приемлемой добавки; и

(3) прессование смеси в таблетки.

[Формула 1]



Для способа получения перорально распадающейся таблетки по настоящему изобретению содержание, описанное выше для перорально распадающейся таблетки, может быть в равной степени применено при условии отсутствия противоречия. Следовательно, влажные гранулы, включенные в них компоненты, содержание соответствующих компонентов, массовое соотношение соответствующих компонентов, применение, эффекты и так далее вышеупомянутой перорально распадающейся таблетки можно прямо применить к способу получения перорально распадающейся таблетки при условии отсутствия противоречия.

В настоящем изобретении подсластитель может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из сукралозы, аспартама, сахарина, ацесульфама калия, стевиозида, ферментативно модифицированной стевии, сахарозы, изомальта, мальтита, маннита, сорбита, стевиол-гликозида, эритрита, ксилозы, ксилита, лактита, неотама, рибозы, томатина, полиглицита, адвантама, тагатозы, трегалозы, глюкозы, мальтозы, декстрозы, белого сахара, фруктозы, меда, глицирризина, монеллина, рубузозида, куркулина, кукурузного сиропа, лактозы, олигосахаридов и их смесей, и в частности, может представлять собой сукралозу, аспартам или мальтит, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении получение влажных гранул можно выполнять путем влажного гранулирования с помощью связывающего раствора, включающего любой, выбранный из группы, состоящей из спирта, воды и их смеси и подсластителя. В частности, связывающий раствор может включать смесь спирта и воды, более конкретно водный раствор этанола, и еще более конкретно 58%-ный (масс./масс.) водный раствор этанола или 50%-ный (масс./масс.) водный раствор этанола, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении связывающий раствор может дополнительно включать связывающее вещество или добавку, способную обеспечить связывающую силу.

В настоящем изобретении связывающее вещество или добавка, способная обеспечить связывающую силу, могут представлять собой любые, выбранные из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), желатина, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, полиэтиленгликоля, натуральной смолы, синтетической смолы, коповидона, этилцеллюлозы, сополимера метакрилата и их смесей и может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу, но не ограничиваясь этим.

В настоящем изобретении влажное гранулирование может представлять собой гранулирование с высокой скоростью сдвига или гранулирование в псевдооживленном слое, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении фармацевтически приемлемые добавки могут представлять собой разрыхлители, разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества или их смеси, но не ограничиваясь ими.

Разрыхлители, разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества и так далее являются такими же, как представленные в вышеизложенном описании перорально распадающейся таблетки.

В настоящем изобретении подсластитель можно использовать в получении влажных гранул и можно дополнительно добавлять в качестве фармацевтически приемлемой добавки на стадии получения смеси.

Подсластитель, используемый в получении влажных гранул, и подсластитель, дополнительно используемый при получении смеси, могут относиться к одному и тому же типу или к разным типам.

В настоящем изобретении подсластитель, используемый в получении влажных гранул, может быть обозначен как первый подсластитель, а подсластитель, используемый при получении смеси, может быть обозначен как второй подсластитель. В этом случае термины «первый», «второй» и так далее используют только для разграничения множества компонентов, а не для указания их приоритета.

В настоящем изобретении прессование в таблетки можно выполнять путем использования любого способа таблетирования, обычно применяемого в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Настоящее изобретение может обеспечить перорально распадающуюся таблетку, полученную описанным выше способом.

Медицинское применение перорально распадающейся таблетки

В настоящем изобретении предложен способ предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы, включающий введение перорально распадающейся таблетки.

В настоящем изобретении предложено применение перорально распадающейся таблетки для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

В настоящем изобретении предложено применение перорально распадающейся таблетки в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

Заболевание, опосредованное активностью антагониста протонной помпы, может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеального заболевания, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, язвы, индуцированной НПВП, гастрита, инфекции *Helicobacter pylori*, диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона, неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), висцеральной реперкуссионной боли, изжоги, тошноты, эзофагита, дисфагии, слюнотечения, повреждения дыхательных путей и астмы, и в частности может представлять собой гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), но не ограничиваясь этим.

Для медицинского применения перорально распадающейся таблетки по настоящему изобретению содержание, описанное выше для перорально распадающейся таблетки, может быть в равной степени применено при условии отсутствия противоречия. Следовательно, влажные гранулы, включенные в них компоненты, содержание соответствующих компонентов, массовое соотношение соответствующих компонентов, применение, эффекты и так далее вышеупомянутой перорально распадающейся таблетки можно прямо применить к медицинскому применению перорально распадающейся таблетки при условии отсутствия противоречия.

Полезные эффекты изобретения

Перорально распадающаяся таблетка по настоящему изобретению может распадаться в ротовой полости в течение короткого промежутка времени и проявлять превосходные органолептические свойства, такие как замаскированный горький вкус и

так далее, таким образом значительно улучшая удобство приема лекарственного средства для пациента.

Кроме того, по сравнению с существующим способом маскировки горького вкуса, при котором частицы лекарственного средства покрывают полимерным веществом или липидным компонентом или покрывают с использованием растворимой в кишечнике или желудке основы, данный способ получения является простым и экономичным, а также демонстрирует быструю распадаемость и превосходный уровень (скорость) высвобождения без какой-либо задержки в растворении и высвобождении лекарственного средства и позволяет получить единообразные таблетки и маленькие гранулярные частицы, таким образом улучшая удобство приема лекарственного средства для пациента.

Кроме того, по сравнению с существующим способом маскировки горького вкуса путем простого добавления различных комбинаций высокоэффективных подсластителей и ароматизаторов, данный способ не вызывает никаких изменений внешнего вида, вызываемых влажностью и теплом (например, появления темно-коричневых пятен) на поверхности таблетки, таким образом свидетельствуя о проявлении превосходной стабильности внешнего вида, и дает образование меньшего общего количества побочных продуктов, таким образом свидетельствуя о превосходной стабильности.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 представлен график, показывающий скорость растворения лекарственного средства при рН 1,2 для таблетки, полученной в соответствии с Примером 1, и таблетки К-САР.

На Фиг. 2 представлен график, показывающий скорость растворения лекарственного средства при рН 4,0 для таблетки, полученной в соответствии с Примером 1, и таблетки К-САР.

На Фиг. 3 представлен график, показывающий изменение свойств таблеток, полученных в соответствии с Примером 1 и Сравнительным Примером 1, в стрессовых и ускоренных условиях.

Примеры

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно посредством примеров воплощений. Однако эти примеры воплощений представлены исключительно

для иллюстративных целей, и, следовательно, объем настоящего изобретения не ограничен ими.

Пример 1: Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 1

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Примере 1 таблицы 1 ниже. В частности, связывающий раствор получали путем добавления сукралозы в качестве подсластителя, к 58%-ному (масс./масс.) водному раствору этанола с последующим перемешиванием в течение двух часов или дольше до полного растворения. Тегопразан, являющийся основным компонентом, и маннит 200SD в качестве эксципиента просеивали через сито 25 меш, перемешивали в миксере с высокой скоростью сдвига, смешивали до получения однородной массы и гранулировали с добавлением связывающего раствора. Гранулированный продукт сушили в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем и подвергали регулированию по размеру. Pearlitol Flash, кросповидон CL-SF, мальтит, ферментативно модифицированную стевию, ароматизатор мяты перечной и коллоидный диоксид кремния добавляли к отрегулированному по размеру продукту в качестве эксципиента, разрыхлителя, подсластителя и ароматизатора и затем перемешивали и смазывали с добавлением стеарата магния. После этого выполняли прессование таблетки традиционными способами таблетирования с помощью аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Пример 2: Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 2

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Примере 2 таблицы 1 ниже. В частности, связывающий раствор получали путем добавления гидроксипропилметилцеллюлозы (Pharmacoat 603) в качестве связывающего вещества, к 50%-ному (масс./масс.) водному раствору этанола до полного растворения и затем добавляли сукралозу в качестве подсластителя с последующим перемешиванием в течение двух часов или дольше до полного растворения. Тегопразан, являющийся основным компонентом, и маннит 200SD в качестве эксципиента просеивали через сито 25 меш, добавляли в гранулятор с псевдооживленным слоем (GPCG 1, от производителя Glatt), получали в форме гранул путем распыскивания связывающего раствора и затем подвергали регулированию по размеру. Pearlitol Flash, кросповидон CL-SF, мальтит, ферментативно модифицированную стевию, ароматизатор мяты перечной и коллоидный диоксид кремния добавляли к отрегулированному по размеру продукту в качестве эксципиента,

разрыхлителя, подсластителя и ароматизатора и затем перемешивали и смазывали с добавлением стеарата магния. После этого выполняли прессование таблетки традиционным способом таблетирования с использованием аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350,5 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Пример 3: Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 3

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Примере 3 таблицы 1 ниже. В частности, связывающий раствор получали путем добавления мальтита в качестве подсластителя к 50%-ному (масс./масс.) водному раствору этанола с последующим перемешиванием в течение двух часов или дольше до полного растворения. Тегопразан, являющийся основным компонентом, и маннит 200SD в качестве эксципиента просеивали через сито 25 меш, перемешивали в миксере с высокой скоростью сдвига, смешивали до получения однородной массы и гранулировали с добавлением связывающего раствора. Гранулированный продукт сушили в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем и подвергали регулированию по размеру. Pearlitol Flash, кросповидон CL-SF, мальтит, ферментативно модифицированную стевию, ароматизатор мяты перечной и коллоидный диоксид кремния добавляли к отрегулированному по размеру продукту в качестве эксципиента, разрыхлителя, подсластителя и ароматизатора и затем перемешивали и смазывали с добавлением стеарата магния. После этого выполняли прессование таблетки традиционным способом таблетирования с использованием аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Пример 4: Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 4

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Примере 4 таблицы 1 ниже. В частности, связывающий раствор получали путем добавления аспартама в качестве подсластителя к 50%-ному (масс./масс.) водному раствору этанола с последующим перемешиванием в течение двух часов или дольше до полного растворения. Тегопразан, являющийся основным компонентом, и маннит 200SD в качестве эксципиента просеивали через сито 25 меш, смешивали в миксере с высокой скоростью сдвига, перемешивали до получения однородной массы и гранулировали с добавлением связывающего раствора. Гранулированный продукт сушили в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем и

подвергали регулированию по размеру. Pearlitol Flash, кросповидон CL-SF, мальтит, ферментативно модифицированную стевию, ароматизатор мяты перечной и коллоидный диоксид кремния добавляли к отрегулированному по размеру продукту в качестве эксципиента, разрыхлителя, подсластителя и ароматизатора и затем перемешивали и смазывали с добавлением стеарата магния. После этого выполняли прессование таблетки традиционным способом таблетирования с использованием аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Пример 5: Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 5

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Примере 5 таблицы 1 ниже. В частности, связывающий раствор получали путем добавления сукралозы в качестве подсластителя к 50%-ному (масс./масс.) водному раствору этанола с последующим перемешиванием в течение двух часов или дольше до полного растворения. Тегопразан, являющийся основным компонентом, и ксилит в качестве эксципиента просеивали через сито 25 меш, перемешивали в миксере с высокой скоростью сдвига, смешивали до получения однородной массы и гранулировали с добавлением связывающего раствора. Гранулированный продукт сушили в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем и подвергали регулированию по размеру. Pearlitol Flash, кросповидон CL-SF, мальтит, ферментативно модифицированную стевию, ароматизатор мяты перечной и коллоидный диоксид кремния добавляли к отрегулированному по размеру продукту в качестве эксципиента, разрыхлителя, подсластителя и ароматизатора и затем перемешивали и смазывали с добавлением стеарата магния. После этого выполняли прессование таблетки традиционным способом таблетирования с использованием аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Сравнительный Пример 1. Получение перорально распадающейся таблетки тегопразана 6

Перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Сравнительном Примере 1 Таблицы 1 ниже. В частности, все материалы, описанные в Сравнительном Примере 1 Таблицы 1, просеивали через сито 25 меш, перемешивали и подвергали прессованию в таблетки традиционным

способом таблетирования с использованием аппарата для таблетирования. Каждая полученная таблетка имела массу 350 мг и твердость в диапазоне 5-8 кПа.

Таблица 1

Классификация		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнительный Пример 1
		Гранулирование с высокой скоростью сдвига	Гранулирование в псевдооживленном слое	Гранулирование с высокой скоростью сдвига	Гранулирование с высокой скоростью сдвига	Гранулирование с высокой скоростью сдвига	Метод прямого таблетирования
Состав		Кол-во (мг/т.)*	Кол-во (мг/т.)	Кол-во (мг/т.)	Кол-во (мг/т.)	Кол-во (мг/т.)	Кол-во (мг/т.)
Часть пре-микс	Тегопразан	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Маннит (200SD)	50,0	50,0	50,0	50,0	-	50,0
	Ксилит	-	-	-	-	50,0	-
Связывающий раствор	Сукралоза	3,5	3,5	-	-	3,5	-
	Мальтит	-	-	3,5	-	-	-
	Аспартам	-	-	-	3,5	-	-
	НРМС	-	0,5	-	-	-	-
	Очищенная вода	3,6	75,0	7,5	7,5	7,5	-
	Этанол	5,0	75,0	7,5	7,5	7,5	-
Часть пост-микс	Pearlitol Flash	192,3	195,0	195,0	195,0	195,0	195,0
	Кросповидон	17,5	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
	Мальтит	17,5	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
	Сукралоза	-	-	-	-	-	3,5
	Ферментативно модифицированная стевия	1,8	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Ароматизатор мяты перечной	3,5	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Коллоидный диоксид кремния	3,5	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Стеарат магния	10,5	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Общая масса		350,0	350,5	350,0	350,0	350,0	350,0

*т. - таблетка

Экспериментальный Пример 1: Оценка времени распадаемости

Перорально распадающуюся таблетку необходимо вводить с учетом того, что она распадается в ротовой полости, и поэтому требуется ее быстрая распадаемость.

Следовательно, измеряли время распадаемости таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-5 и Сравнительным Примером 1.

Для эксперимента по распадаемости *in vitro* фильтровальную бумагу диаметром 90 мм (см. WH1442090) помещали в чашку Петри (100x10 мм), и затем обеспечивали полное впитывание 10 мл 10%-ного (масс./масс.) водного раствора гексагидрата хлорида кобальта(II) в фильтровальную бумагу на чашке, после чего помещали на нее таблетку таким образом, чтобы измерить время, затраченное на то, чтобы вода достигла края поверхности таблетки вследствие капиллярного действия, путем визуального наблюдения изменения цвета невооруженным взглядом (при трехкратном изменении).

Для эксперимента по распадаемости *in vivo* десять субъектов попросили принять таблетку без воды, с тем чтобы измерить время, необходимое для полного распада таблетки под действием слюны в ротовой полости.

Для эксперимента по распадаемости в тестере распадаемости было проведено измерение согласно методу тестирования распадаемости общего способа тестирования Корейской Фармакопеи (n=6).

Среднее значение для каждого теста представлено в таблице 2 ниже.

Таблица 2

№.	Твердость (кПа)	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Показания тестера распадаемости
Пример 1	6	17 сек	22 сек	19 сек
Пример 2	6	16 сек	22 сек	23 сек
Пример 3	6	17 сек	21 сек	22 сек
Пример 4	6	18 сек	22 сек	20 сек
Пример 5	6	19 сек	22 сек	22 сек
Сравнительный Пример 1	6	18 сек	20 сек	23 сек

В результате было подтверждено, что таблетки, полученные в соответствии с Примерами 1-5 и Сравнительным Примером 1 распадаются быстро, в пределах 30 секунд, во всех экспериментах: эксперименте по распадаемости *in vitro*, эксперименте по распадаемости *in vivo* и эксперименте по распадаемости в тестере распадаемости.

Экспериментальный Пример 2: Оценка органолептических свойств

Десять субъектов попросили принять таблетки, полученные в соответствии с изложенными выше Примерами 1-5 и Сравнительным Примером 1, без воды, после чего

выполняли оценку органолептических свойств (на ощущение раздражения и горького вкуса). Каждый субъект записывал балл (0-5 баллов) в отношении ощущения раздражения и горького вкуса, и полученные в результате баллы усредняли, и они представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 3

№.	Ощущение раздражения ¹⁾	Горький вкус ²⁾	Ощущение во рту
Пример 1	1,1	1,0	Мягко распадается
Пример 2	1,3	1,3	Мягко распадается
Пример 3	1,8	1,8	Мягко распадается
Пример 4	1,7	1,9	Мягко распадается
Пример 5	1,8	1,5	Мягко распадается
Сравнительный Пример 1	1,3	4,6	Неприятное ощущение во рту и сильный горький вкус
1) Ощущение раздражения: очень сильное - 5 баллов; выше среднего - 4 балла; среднее - 3 балла; ниже среднего - 2 балла; очень слабое - 1 балл; отсутствует - 0 баллов			
2) Горький вкус: очень сильный - 5 баллов; выше среднего - 4 балла; средний - 3 балла; ниже среднего - 2 балла; очень слабый - 1 балл; отсутствует - 0 баллов			

В результате было подтверждено, что композиция Сравнительного Примера 1, полученная способом добавления подсластителя в форме порошка при прямом таблетировании, обладает очень сильным горьким вкусом и вызывает неприятное ощущение во рту, в то время как композиции Примеров 1 и 3-5, полученные гранулированием с высокой скоростью сдвига, и композиция Примера 2, полученная гранулированием в псевдооживленном слое, обладают очень слабым горьким вкусом и вызывают ощущение мягкого распада в ротовой полости, поскольку связывающий раствор, включающий подсластитель, прикрепляется и покрывает частицы тегопразана и эксципиентов, таким образом демонстрируя эффект ослабления горького вкуса, а также превосходные органолептические свойства.

Экспериментальный Пример 3: Оценка скорости растворения

Сравнивали скорость растворения лекарственного средства в таблетке, полученной в соответствии с описанным выше Примером 1, и в таблетке 50 мг К-САР от НК Innoen Co., Ltd. на основе “Сравнительного теста растворимости” из Главы 3 “Стандарта для Теста Фармацевтической Эквивалентности (Pharmaceutical Equivalence Test Standards)”. В начале тестирования образцы раствора для теста растворимости при

pH 1,2 отбирали через 0, 5, 10, 15 и 30 минут, а образцы раствора для теста растворимости при pH 4,0 отбирали через 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут и подвергали жидкостной хроматографии в следующих условиях, в которых рассчитывали скорости растворения тегопразана, и они показаны в Таблице 4 и на Фиг. 1 и 2 ниже.

<Условия растворения>

- Число оборотов: 50 оборотов/мин
- Количество тестируемого раствора: 900 мл
- Температура тестируемого раствора: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Тестируемый раствор: Растворы с pH 1,2 и pH 4,0 согласно Корейской Фармакопее

<Условия жидкостной хроматографии>

- Колонка: Колонка, заполненная октадецилсилилированным силикагелем для жидкостной хроматографии с диаметром частиц 5 мкм в нержавеющей трубке с внутренним диаметром примерно 4,6 мм и длиной 15 см
- Температура колонки: Постоянная температура примерно 30°C
- Количество инъецируемого образца: 10 мкл
- Подвижная фаза: 0,01 моль/л буфер ацетата аммония: ACN = 11 : 9
- Скорость потока: 1,0 мл/мин
- Детектор: Фотометр поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (измерение при длине волны 262 нм)

Таблица 4

Время (минуты)	Скорость растворения при pH 1,2 (%)		Скорость растворения при pH 4,0 (%)	
	Пример 1	Таблетка К-САР 50 мг	Пример 1	Таблетка К-САР 50 мг
0	0	0	0	0
5	95,7	96,2	49,5	38,2
10	99,8	97,6	61,3	56,0
15	99,5	97,3	69,5	65,9
30	98,8	96,8	80,5	80,3
45	/		85,3	86,8
60			87,9	90,3
90			90,9	93,5
120			92,3	94,6

В результате было подтверждено, что таблетка, полученная в соответствии с Примером 1, проявляет превосходную скорость растворения тегопразана на уровне, сходном с таковым для контрольного лекарственного средства - таблетки К-САР, без какой-либо задержки в растворении.

Экспериментальный Пример 4: Оценка стабильности

Для оценки стабильности в стрессовых и ускоренных условиях из Примера 1 и Сравнительного Примера 1 выполняли тестирование стабильности во флаконах HDPE и упаковочных материалах РТР (алюминий) в стрессовых условиях (60°C, 80%RH) и ускоренных условиях (40°C, 75%RH), и общее количество побочных веществ и изменение их внешнего вида представлены в Таблице 6 и на Фиг. 3 ниже, соответственно.

<Условия жидкостной хроматографии>

- Колонка: Колонка, заполненная октадецилсилилированным силикагелем, для жидкостной хроматографии с диаметром частиц 2,7 мкм в нержавеющей трубке с внутренним диаметром примерно 4,6 мм и длиной 15 см

- Температура колонки: Постоянная температура примерно 30°C

- Количество инъецируемого образца: 10 мкл

- Подвижная фаза А: 0,01 моль/л буфер ацетата аммония: ACN = 19: 1

Подвижная фаза В: ACN

- Скорость потока: 0,8 мл/мин

- Детектор: Фотометр поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (измерение при длине волны 220 нм)

Таблица 5

Условия градиента подвижной фазы		
Время (минуты)	Подвижная фаза	
	А (%)	В (%)
0~2	88	12
2~3	88 → 70	12 → 30
3~15	70	30
15~16	70 → 20	30 → 80
16~17	20 → 10	80 → 90
17~20	10	90
20~20,01	10 → 88	90 → 12
20,01~25	88	12

Таблица 6

No.	Пример 1		Сравнительный Пример 1	
	Флаконт HDPE	Al/Al PTP	Флаконт HDPE	Al/Al PTP
Общее количество побочных соединений				
Исходное	0,12	0,12	0,15	0,15
Стресс, неделя 2	0,12	0,12	0,27	0,18
Стресс, неделя 4	0,13	0,13	0,39	0,22
Ускоренные условия, 1 месяц	0,12	0,12	0,15	0,15

В результате было подтверждено, что таблетка, полученная в соответствии с Примером 1, приводит к образованию меньшего общего количества побочных веществ в стрессовых и ускоренных условиях по сравнению с таблеткой, полученной в соответствии со Сравнительным Примером 1 (Таблица 6), и на поверхности таблетки из Сравнительного Примера 1 в стрессовых и ускоренных условиях появилось темно-коричневое пятно, в то время как таблетка, полученная в соответствии с Примером 1, демонстрирует отсутствие изменения внешнего вида в стрессовых и ускоренных условиях (Фиг. 3), таким образом проявляя превосходную стабильность.

Экспериментальный Пример 5: Оценка стабильности в соответствии с типом подсластителя и массовым соотношением

Для оценки стабильности в стрессовых условиях в соответствии с типом подсластителя, включенного в гранулы, и массовым соотношением тегопразана и подсластителя в гранулах, перорально распадающуюся таблетку получали в соответствии с материалами и содержанием, описанными в Таблице 7 ниже (Примеры 6-10 и Сравнительный Пример 2 получали таким же способом, как в Примере 1), и таким образом тест стабильности выполняли в ускоренных условиях (60°C, 80% RH).

Общее количество побочных веществ показано в Таблице 8 ниже.

Таблица 7

Классификация	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 2	Пример 9	Пример 10
Тегопразан: подсластитель	1:0,05	1:0,1	1:0,2	1:0,5	1:0,2	1:0,2

Состав		Кол-во (мг/г.)	Кол-во (мг/г.)	Кол-во (мг/г.)	Кол-во (мг/г.)	Кол-во (мг/г.)	Кол-во (мг/г.)
Часть пре- микс	Тегопразан	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Маннит (200SD)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Связыва ющий раствор	Сукралоза	2,5	5,0	10,0	25,0	-	-
	Аспартам	-	-	-	-	10,0	-
	Мальтит	-	-	-	-		10,0
	Очищенная вода	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Этанол	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Часть пост- микс	Pearlitol Flash	192,3	192,3	192,3	192,3	192,3	192,3
	Кросповидон	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
	Мальтит	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
	Ферментативно модифицированная стевия	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	Ароматизатор мяты перечной	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	Коллоидный диоксид кремния	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	Стеарат магния	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Общая масса		349,0	351,5	356,5	371,5	356,5	356,5

Таблица 8

Классификация	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 2	Пример 9	Пример 10
Тегопразан: сукралоза	1:0,05	1:0,1	1:0,2	1:0,5	-	-
Тегопразан: аспартам	-	-	-	-	1:0,2	-
Тегопразан: мальтит	-	-	-	-	-	1:0,2
Исходно	0,08	0,08	0,08	0,08	0,10	0,10
Стресс, неделя 2	0,08	0,08	0,08	0,99	0,11	0,10
Стресс, неделя 4	0,08	0,08	0,08	1,91	0,11	0,10

В результате было подтверждено, что меньшее общее количество побочных веществ образуется из таблеток из Примеров 6-10, в которых массовое соотношение тегопразана и подсластителя составляет от 1:0,05 до 1:0,2 по сравнению с таблеткой из Сравнительного Примера 2, в которой массовое соотношение тегопразана и подсластителя составляет 1:0,5, что свидетельствует о проявлении превосходной стабильности.

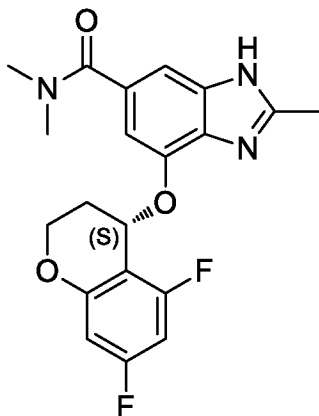
При этом, что касается типа подсластителя, было подтверждено, что все таблетки, включая таблетку из Примера 8, содержащую сукралозу, таблетку из Примера 9, содержащую аспартам, и таблетку из Примера 10, содержащую мальтит, образуют меньшее общее количество побочных веществ, тем самым проявляя превосходную стабильность независимо от типа подсластителя.

В то время как определенные части настоящего изобретения описаны подробно выше, специалисту в данной области техники очевидно, что такие подробные описания приведены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены никоим образом ограничивать объем настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что по существу объем настоящего изобретения определен прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Перорально распадающаяся таблетка, содержащая влажные гранулы, включающие соединение, представленное формулой 1 ниже, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель.

[Формула 1]



2. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, где влажные гранулы содержат соединение, представленное формулой 1, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель в массовом соотношении от 1:0,001 до 1:0,4.

3. Перорально распадающаяся таблетка по п. 2, где влажные гранулы содержат соединение, представленное формулой 1, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель в массовом соотношении от 1:0,05 до 1:0,2.

4. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, где подсластитель выбран из группы, состоящей из сукралозы, аспартама, сахарина, ацесульфамата калия, стевиозида, ферментативно модифицированной стевии, сахарозы, изомальта, мальтита, маннита, сорбита, стевиол-гликозида, эритрита, ксилиты, ксилита, лактита, неотама, рибозы, томатина, полиглицилата, адвантама, тагатозы, трегалозы, глюкозы, мальтозы, декстрозы, белого сахара, фруктозы, меда, глициррицина, монеллина, рубузозида, куркулина, кукурузного сиропа, лактозы, олигосахаридов и их смесей.

5. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, где подсластитель содержится в количестве от 0,01 до 10 масс.% относительно общей массы таблетки.

6. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, дополнительно содержащая разрыхлитель.

7. Перорально распадающаяся таблетка по п. 6, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, альгиновой кислоты, альгината натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, бикарбоната натрия и их смесей.

8. Перорально распадающаяся таблетка по п. 6, где разрыхлитель содержится в количестве от 1 до 50 масс.% относительно общей массы таблетки.

9. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, дополнительно содержащая разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества или их смеси.

10. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где разбавитель выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, Ludipress, Pearlitol Flash, дигидрофосфата кальция, декстрозы, мальтозы, эритрита, сахарозы, мальтита, трегалозы, глюкозы, ксилита, F-melt, сорбита, прежелатинизированного крахмала, безводного гидрофосфата кальция, гидрофосфата кальция и их смесей.

11. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где разбавитель содержится в количестве от 1 до 99 масс.% относительно общей массы таблетки.

12. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где ароматизатор выбран из группы, состоящей из ароматизатора мяты перечной, йогуртового ароматизатора, фруктового ароматизатора и их смесей.

13. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где ароматизатор содержится в количестве от 0,01 до 10 масс.% относительно общей массы таблетки.

14. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, солей металлов со стеариновой кислотой, талька, коллоидного диоксида кремния, сложного эфира сахарозы и жирных кислот, гидрогенизированного растительного масла, воска, сложного эфира глицерина и жирных кислот, глицерилдибегената и их смесей.

15. Перорально распадающаяся таблетка по п. 9, где смазывающее вещество содержится в количестве от 0,1 до 10 масс.% относительно общей массы таблетки.

16. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, где влажные гранулы получены с помощью связывающего раствора, включающего любой выбранный из группы, состоящей из спирта, воды и их смеси, и подсластитель.

17. Перорально распадающаяся таблетка по п. 16, где связывающий раствор дополнительно содержит связывающее вещество или добавку, способную обеспечивать связывающую силу.

18. Перорально распадающаяся таблетка по п. 17, где связывающее вещество или добавка, способная обеспечивать связывающую силу, выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), желатина, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, полиэтиленгликоля, натуральной смолы, синтетической смолы, коповидона, этилцеллюлозы, сополимера метакрилата и их смесей.

19. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, где влажные гранулы получены путем гранулирования с высокой скоростью сдвига или гранулирования в псевдооживленном слое.

20. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, которая распадается в течение 30 секунд.

21. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, которая обладает замаскированным горьким вкусом.

22. Перорально распадающаяся таблетка по п. 1, используемая для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

23. Перорально распадающаяся таблетка по п. 22, где заболевание, опосредованное активностью антагониста протонной помпы, представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеального заболевания, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, язвы, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), гастрита, инфекции *Helicobacter pylori*, диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона, неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), висцеральной реперкуSSIONной боли, изжоги, тошноты, эзофагита, дисфагии, слюнотечения, повреждения дыхательных путей и астмы.

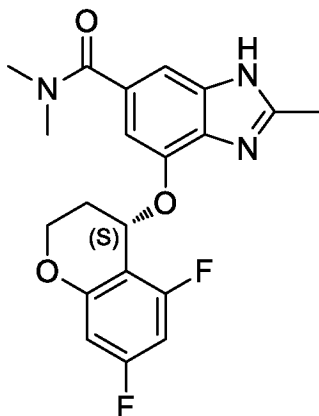
24. Способ получения перорально распадающейся таблетки, включающий:

(1) получение влажных гранул, включающих соединение, представленное формулой 1 ниже, его фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь и подсластитель;

(2) получение смеси путем добавления к влажным гранулам одной или более чем одной фармацевтически приемлемой добавки; и

(3) прессование смеси в таблетки,

[Формула 1]



25. Способ по п. 24, где подсластитель выбран из группы, состоящей из сукралозы, аспартама, сахарина, ацесульфамата калия, стевиозида, ферментативно модифицированной стевии, сахарозы, изомальта, мальтита, маннита, сорбита, стевиолгликозида, эритрита, ксилиты, ксилита, лактита, неотама, рибозы, томатина, полиглицита, адвантама, тагатозы, трегалозы, глюкозы, мальтозы, декстрозы, белого сахара, фруктозы, меда, глицирризин, монеллина, рубузозид, куркулина, кукурузного сиропа, лактозы, олигосахаридов и их смесей.

26. Способ по п. 24, где получение влажных гранул осуществляют путем влажного гранулирования с помощью связывающего раствора, включающего любой выбранный из группы, состоящей из спирта, воды и их смеси, и подсластитель.

27. Способ по п. 26, где связывающий раствор дополнительно содержит связывающее вещество или добавку, способную обеспечивать связывающую силу.

28. Способ по п. 27, где связывающее вещество или добавка, способная обеспечивать связывающую силу, выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), желатина, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, полиэтиленгликоля, натуральной смолы,

синтетической смолы, коповидона, этилцеллюлозы, сополимера метакрилата и их смесей.

29. Способ по п. 26, где влажное гранулирование представляет собой гранулирование с высокой скоростью сдвига или гранулирование в псевдооживленном слое.

30. Способ по п. 24, где фармацевтически приемлемые добавки представляют собой разрыхлители, разбавители, ароматизаторы, подсластители, смазывающие вещества или их смеси.

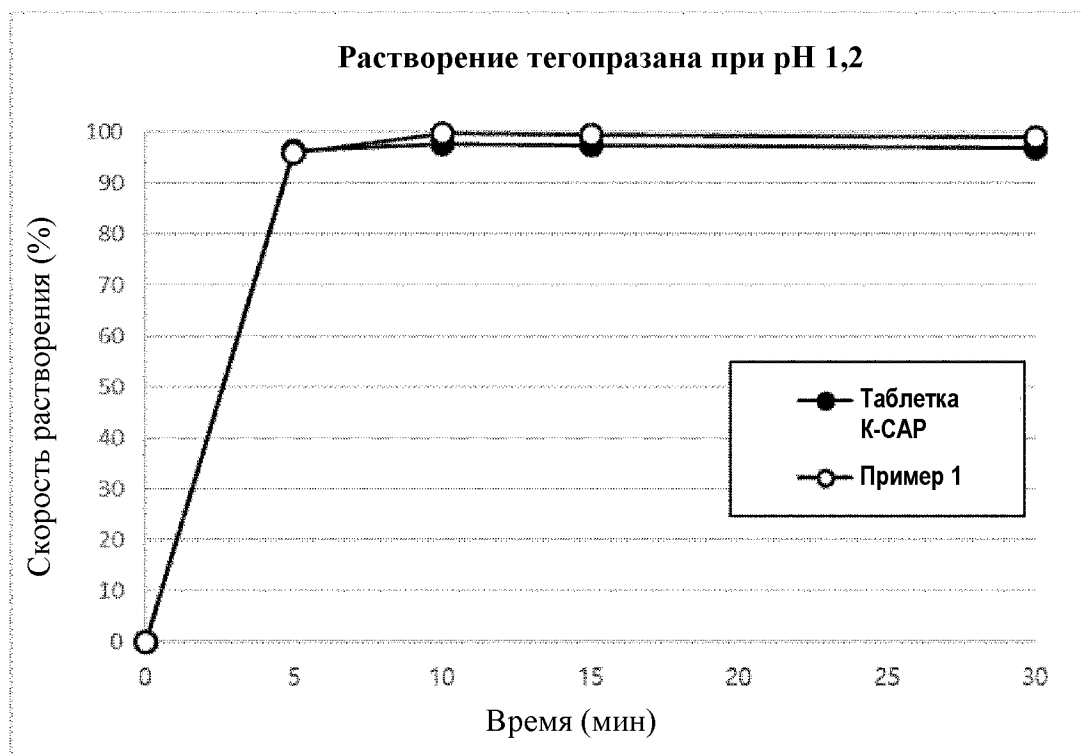
31. Перорально распадающаяся таблетка, изготовленная способом получения по любому из пп. 24-30.

32. Способ предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы, включающий введение перорально распадающейся таблетки по любому из пп. 1-23.

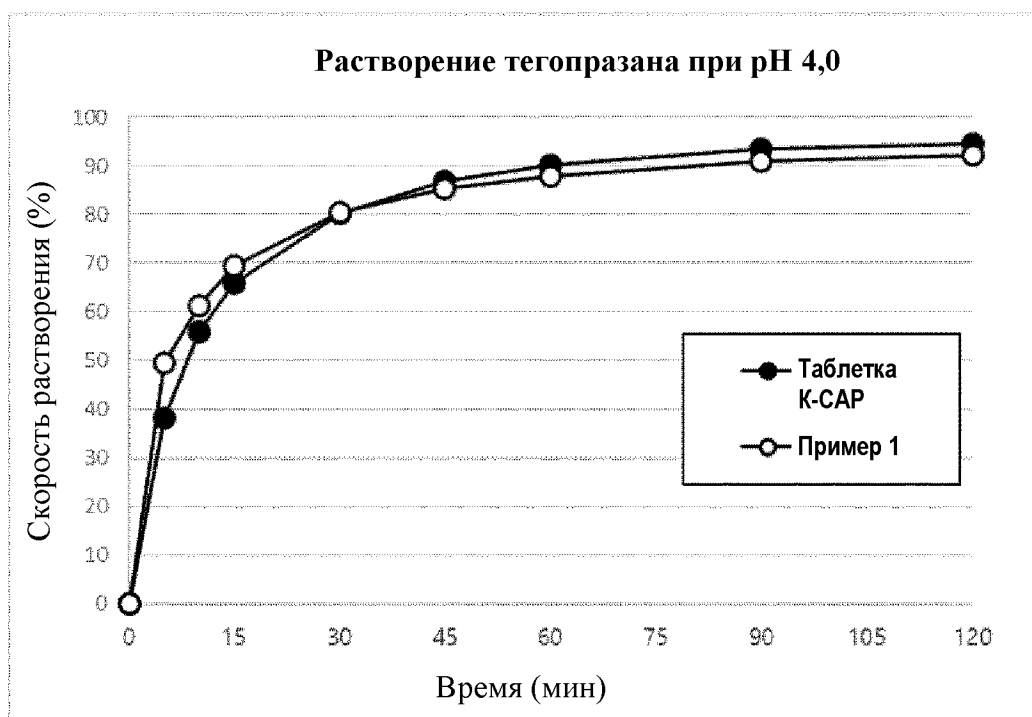
33. Применение перорально распадающейся таблетки по любому из пп. 1-23 для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

34. Применение перорально распадающейся таблетки по любому из пп. 1-23 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных активностью антагониста протонной помпы.

Фиг. 1



Фиг. 2



2 Перорально распадающаяся таблетка, содержащая производное соединение бензимидазола, и способ ее получения

Фиг. 3

