

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491640** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.22

(54) **ТВЕРДЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РАБЕПРАЗОЛА**

(31) **202141060162**

(32) **2021.12.23**

(33) **IN**

(86) **PCT/IN2022/051118**

(87) **WO 2023/119331 2023.06.29**

(71) Заявитель:
**ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Кхан Гайясуддин, Сингх Санджай
Кумар, Чаудхари Сангмеш
Малликарджун, Чудхури Ануп
Авиджит, В Харихаран (IN)**

(74) Представитель:
Бадаева Т.Н., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пероральным твердым лекарственным формам, содержащим ингибитор протонной помпы в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента. Настоящее изобретение, в частности, относится к перорально диспергируемым таблеткам, которые легко распадаются во рту, высвобождая покрытые энтеросолюбильной оболочкой лекарственные гранулы или единицы, содержащие ингибитор протонной помпы, рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к пероральным лекарственным формам с модифицированным высвобождением, которые содержат сердцевину и комбинацию слоев, модифицирующих высвобождение, которые вместе обеспечивают полезные свойства высвобождения, пригодные для приема один раз в день. Изобретение также относится к способам приготовления лекарственных форм, а также к их применению при лечении желудочно-кишечных заболеваний.

A1

202491640

202491640

A1

ТВЕРДЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РАБЕПРАЗОЛА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

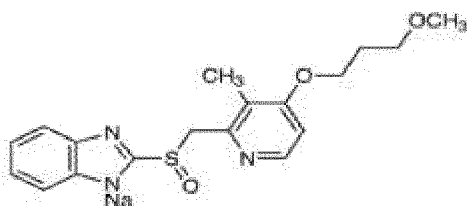
По настоящей заявке испрашивается приоритет по индийской патентной заявке №202141060162, поданной 23 декабря 2021 года.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к пероральным твердым лекарственным (дозированным) формам, содержащим ингибитор протонной помпы в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента. Настоящее изобретение, в частности, относится к перорально диспергируемым таблеткам, которые легко распадаются во рту, высвобождая покрытые энтеросолюбильной оболочкой лекарственные гранулы или частицы, содержащие ингибитор протонной помпы, рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к пероральным лекарственным формам с модифицированным высвобождением, которые содержат сердцевину и комбинацию слоев, модифицирующих высвобождение, которые вместе обеспечивают полезные свойства высвобождения, пригодные для приема один раз в день. Заявка также относится к способам приготовления лекарственных форм, а также к их применению при лечении желудочно-кишечных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Рабепразол является замещенным производным бензимидазола, химически известным как 2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-пиридинил]-метил]сульфинил]-1H-бензимидазол. Рабепразол относится к классу ингибиторов протонной помпы, которые подавляют секрецию желудочной кислоты путем ингибирования фермента H⁺/K⁺-АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка, и полезен для профилактики и лечения язв, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ или изжоги) и других состояний, связанных с избыточной секрецией кислоты. Он представлен следующей структурной формулой:



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, с которыми сталкиваются гастроэнтерологи и врачи общей практики. Антагонисты H₂-рецепторов широко назначаются при ГЭРБ. Они

обладают более мощным и длительным действием на кислотность желудочного сока. Известно, что ингибиторы протонной помпы, такие как рабепразол, обладают значительными преимуществами перед антагонистами H₂-рецепторов с точки зрения устранения симптомов, заживления и профилактики рецидивов ГЭРБ, и быстро заменяют антагонисты H₂-рецепторов при лечении ГЭРБ.

Однако ингибиторы протонной помпы подвержены разложению/трансформации в кислых и нейтральных средах. Деградация катализируется кислотными реагирующими соединениями. Активные вещества стабилизируются щелочными реагирующими соединениями.

В WO 2004014345 описаны фармацевтические препараты в виде гранул, содержащих бензимидазольные соединения, с инертной сердцевиной, на которую нанесен слой, содержащий активный ингредиент. Дополнительно наносят один или более необязательных инертных слоев и наружный слой, содержащий энтеросолюбильное покрытие, то есть энтеросолюбильный слой.

В WO 9601623 и WO 9601624 описаны таблетированные лекарственные формы омепразола и других ингибиторов протонной помпы, в которых слоистые гранулы с энтеросолюбильным покрытием вместе с другими вспомогательными веществами прессуют в таблетированную лекарственную форму, состоящую из нескольких единиц. В этих таблетированных препаратах важно, чтобы слой энтеросолюбильного покрытия выдерживал усилия сжатия во время таблетирования.

В WO 9932093 A1 описана лекарственная форма с энтеросолюбильной оболочкой, содержащая ингибитор H⁺/K⁺-АТФазы. Препарат содержит по меньшей мере две части ингибитора H⁺/K⁺-АТФазы, которые высвобождаются по меньшей мере двумя последовательными импульсами. По меньшей мере одна часть имеет замедленное высвобождение. Эти гранулы или таблетки, обеспечивающие импульс замедленного высвобождения, включают окружающий слой, контролирующий время задержки, который представляет собой полупроницаемую мембрану, содержащую водостойкий полимер, и который разрушается по истечении заданного времени.

В EP 1194131 B1 описана лекарственная форма с контролируемым высвобождением, дающая по меньшей мере синхронизированный импульс. Замедленное высвобождение достигается за счет покрытия, содержащего один или более аммониметакрилатных сополимеров (водонерастворимых полимеров).

Несмотря на различные подходы, раскрытые в данной области техники, и широкий спектр пероральных лекарственных форм, доступных для введения ингибиторов протонной помпы, существует неудовлетворенная потребность у гериатрических и

педиатрических пациентов или пациентов с дисфагией, которым трудно глотать обычные пероральные лекарственные формы.

Перорально диспергируемые таблетки (ODT), стали предпочтительной лекарственной формой для доставки активных веществ пациентам, испытывающим трудности с глотанием или дисфагию. Эти композиции быстро распадаются в полости рта, обеспечивая минимальный дискомфорт для пациента.

Несмотря на преимущества препаратов, диспергируемых в полости рта, в мире нет одобренных перорально диспергируемых препаратов рабепразола, и, таким образом, сохраняется потребность в перорально диспергируемых препаратах рабепразола, которые легче усваиваются, тают во рту и могут приниматься как с водой, так и без нее, быстро абсорбируются и быстро начинают действовать.

Также существует потребность в пероральной лекарственной форме, содержащей рабепразол, которая была разработана с целью обеспечения эффективного контроля кислотности в течение всего 24-часового периода, что устраняет необходимость в приеме дважды в день. Это облегчит применение и повысит комплаентность пациентов. Такая композиция с модифицированным высвобождением также обеспечивает большую эффективность в подавлении секреции кислоты, особенно в ночное время, по сравнению с традиционными композициями ингибиторов протонной помпы.

Задача изобретения

Задачей настоящего изобретения является создание пероральных твердых (дозированных) лекарственных форм, содержащих рабепразол в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента.

Другой задачей настоящего изобретения является создание перорально диспергируемых твердых фармацевтических форм рабепразола, обладающих быстрой абсорбцией, хорошим вкусом, легкостью при проглатывании, хорошим эффектом дезинтеграции и удобных в применении для пациентов, а также способ их получения.

Другой задачей настоящего изобретения является создание перорально диспергируемых фармацевтических композиций рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих множество единиц, или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия;

(ii) слой лекарственного средства, включающий множество сердцевин, единиц или гранул, содержащих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг слоя лекарственного средства, содержащее полимер, подщелачивающий агент;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5;

(v) противоположное по растворимости в кишечнике покрытие или верхнее покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер для защиты целостности энтеросолюбильного слоя при pH слюны, и

(vi) экстрагранулярные материалы, содержащие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание перорально диспергируемых фармацевтических композиций рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих множество элементов, или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия, и сахарные сферы, присутствующие в количестве примерно от 2% до примерно 15% по массе от общей массы таблетки;

(ii) слой лекарственного средства, включающий множество сердцевин, или единиц, или гранул, содержащих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом; где подщелачивающий агент выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации, а слой лекарственного средства присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 15% по массе от общей массы таблетки;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственного слоя, содержащее полимер этилцеллюлозы и гипромеллозы и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF и/или их комбинации; подщелачивающий агент, который выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации; где слой барьерного покрытия или суб-покрытия присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5 и выбранный из акриловых полимеров и сополимеров, например, Eudragit всех марок, гипромеллозы, гипромеллозы фталата или их комбинации, где слой энтеросолюбильного покрытия присутствует в количестве примерно от 15% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки;

(v) покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер или верхнее покрытие для защиты энтеросолюбильного покрытия, выбранное из

одного или нескольких акриловых полимеров или сополимеров, таких как трет-бутиламиноэтил(мет)акрилат, бутилметакрилат, диметиламиноэтилметакрилат, метилметакрилатный сополимер или их комбинации, и присутствующее в количестве от примерно 2,5% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки; и

(vi) экстрагранулярный материал, содержащий фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные по меньшей мере из одного дезинтегранта, наполнителя, глиданта, lubricанта, связующего агента, разбавителя, поверхностно-активного вещества, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта или их смеси.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением, которые содержат сердцевину и комбинацию слоев, модифицирующих высвобождение, которые вместе обеспечивают полезные свойства высвобождения, пригодные для приема один раз в день.

Другой задачей настоящего изобретения является создание твердой пероральной лекарственной формы рабепразола с модифицированным высвобождением, в которой лекарственное средство высвобождается со скоростью, позволяющей контролировать его абсорбцию в течение двадцати четырех часов после перорального приема, включающей:

(i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг сердцевины лекарственного средства, содержащее полимер этилцеллюлозы, гипромеллозы и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF и или их комбинации, и подщелачивающий агент;

(iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5; и

(iv) при необходимости, слой покрытия для импульсного высвобождения, содержащий водонерастворимые полимеры, водорастворимые полимеры, энтеросолюбильные полимеры, воски и их смеси.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка способов приготовления лекарственных форм, раскрытых в настоящей заявке.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к твердым пероральным композициям рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящей заявке, которые могут быть использованы для лечения желудочного расстройства. В одном аспекте желудочное расстройство включает желудочный рефлюкс,

гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, ларингит, диспепсию, пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит, гастрит, гастриномы, синдром Золлингера-Эллисона, пептические язвы или избыточное количество *Helicobacter pylori*, или их комбинации.

Описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к пероральным твердым лекарственным формам, содержащим рабепразол в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются твердые пероральные фармацевтические композиции рабепразола, включающие:

- (i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- (ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственной сердцевины, содержащее один или более полимеров и подщелачивающий агент; и
- (iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, обладающий растворимостью при pH выше 5,5.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются твердые пероральные фармацевтические композиции рабепразола, включающие:

- (i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- (ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг сердцевины лекарственного средства, содержащее полимер этилцеллюлозы, гипромеллозы и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF и/или их комбинации, а также подщелачивающий агент; и
- (iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5;
- (iv) при необходимости, противоположное по растворимости в кишечнике покрытие или верхнее покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер, для защиты целостности энтеросолюбильного слоя при pH слюны;
- (v) при необходимости, слой покрытия для импульсного высвобождения поверх барьерного покрытия или суб-покрытия, содержащий водонерастворимые полимеры, водорастворимые полимеры, энтеросолюбильные полимеры, воски и их смеси.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются твердые пероральные фармацевтические композиции рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей, в которых композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически

приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из связующего агента, наполнителя, разбавителя, поверхностно-активного вещества, глиданта, lubricанта, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного агента, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси или комбинации.

Готовая лекарственная форма может представлять собой перорально диспергируемую таблетку, капсулу с модифицированным высвобождением, гранулы или обычную таблетку, которые обеспечивают целевые концентрации в плазме, подходящие для достижения необходимой эффективности.

Используемый в настоящей заявке термин «рабепразол» включает рабепразол, фармацевтически приемлемую соль рабепразола, один энантиомер рабепразола или фармацевтически приемлемую соль одного энантиомера. А также все оптические изомеры, такие как энантиомеры, диастереомеры, инезо соединения и т.п., а также их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства (такие как сложные эфиры).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обычно содержит от 5 до 50 мг рабепразола. Лекарственная форма по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 5 до 40 мг рабепразола.

Термин «примерно» («около») включает все значения, проявляющие, по существу, тот же эффект или обеспечивающие, по существу, тот же результат, что и исходное значение. Таким образом, диапазон, охватываемый термином «около», будет варьировать в зависимости от контекста, в котором используется этот термин, например, от параметра, с которым связано контрольное значение. Таким образом, в зависимости от контекста, «около» может означать, например, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, или \pm менее 1%. Важно отметить, что все указания контрольного значения, которым предшествует термин «около», также предназначены для указания контрольного значения самого по себе.

Термин «удовлетворительное растворение *in vitro*» относится к процентному растворению с высвобождением не более 10% в 0,1 н НС1 и не менее 70% от указанного количества рабепразола натрия, растворенного в течение 20 минут в буферной фазе, при измерении с использованием общей процедуры Фармакопеи Соединенных Штатов (аппарат 2).

«Фармацевтическая композиция» относится к композиции соединения по настоящему изобретению, такого как рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, и к среде, общепринятой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такая среда включает все

фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества для этой цели. Фармацевтическая композиция может быть представлена в различных лекарственных формах, или содержать одну или несколько однодозовых композиций. Термины «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический состав», или «композиция», или «состав» в настоящей заявке используются взаимозаменяемо.

«Фармацевтически приемлемый» означает пригодный для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соизмеримый с разумным соотношением польза/риск, и эффективный для использования по назначению в рамках обоснованного медицинского заключения.

«Соли» включают производные активного агента, где активный агент модифицирован путем получения из него солей присоединения кислот или оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, среди прочего, соли присоединения минеральных или органических кислот из основных остатков, таких как амины; соли присоединения щелочей или органических оснований из кислотных остатков; и тому подобное, или комбинацию, включающую одну или несколько из вышеуказанных солей. Фармацевтически приемлемые соли включают соли и четвертичные аммонийные производные активного агента. Например, кислые соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; другие приемлемые неорганические соли включают соли металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль, цезиевая соль и т.п.; и соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и тому подобное, или комбинацию, включающую одну или несколько из вышеуказанных солей.

«По существу аналогичный» означает имеющий большое сходство с эталонным предметом, термином, количеством и т.д.

«Пролекарство» относится к предшественнику активного агента, в котором сам предшественник может быть или не быть фармацевтически активным, но при введении будет превращаться, метаболически или иным образом, в представляющий интерес активный агент или лекарственное средство. Например, пролекарство включает сложноэфирную или эфирную форму активного агента.

«Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству фармацевтически активного агента, такого как рабепразол, которое при введении пациенту для лечения заболевания в соответствии со схемой дозирования, описанной в настоящей заявке, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет

варьировать в зависимости от заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и других характеристик пациента, подлежащего лечению.

Композиция или лекарственная форма является «терапевтически эквивалентной» эталонной композиции или лекарственной форме, если она обладает терапевтическим эффектом, который по существу аналогичен терапевтическому эффекту эталонной композиции или лекарственной формы, например, терапевтически эквивалентные лекарственные формы могут обладать по существу аналогичной эффективностью в отношении конкретного заболевания или состояния при введении в течение по существу аналогичного периода времени.

«Лечение» включает облегчение, смягчение и сокращение случаев заболевания или состояния, или симптомов заболевания или состояния в дополнение к предоставлению инструкций или назначению лекарственного средства для этой цели.

Термин «пациент» или «субъект» относится к млекопитающему, например, человеку, нуждающемуся в медицинском лечении.

Термин «коммерческий препарат рабепразола» относится к таблеткам Pariet® DR, выпускаемым компанией Eisai.

В другом аспекте настоящее описание относится к перорально диспергируемым твердым фармацевтическим препаратам рабепразола, обладающим быстрой абсорбцией, хорошим вкусом, легкостью при проглатывании, хорошим эффектом дезинтеграции и удобством для применения пациентами, а также к способу их получения.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются перорально диспергируемые фармацевтические препараты рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие множество единиц, или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия;

(ii) слой лекарственного средства, содержащий множество сердцевин, единиц или гранул, включающих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг слоя лекарственного средства, содержащее полимер, подщелачивающий агент;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5;

(v) противоположное по растворимости в кишечнике покрытие или верхнее покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер для

защиты целостности энтеросолюбильного слоя при pH слюны, и

(vi) экстрагранулярные материалы, содержащие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Вариантом осуществления настоящего изобретения являются перорально диспергируемые фармацевтические препараты рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие множество единиц, или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия, где сахарные сферы присутствуют в количестве примерно от 2% до примерно 15% по массе от общей массы таблетки;

(ii) слой лекарственного средства, содержащий множество сердцевин, или единиц, или гранул, включающих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом; где подщелачивающий агент выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации, а лекарственный слой присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 15% по массе от общей массы таблетки;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственного слоя, содержащее полимер этилцеллюлозы и гипермеллозы, и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF и или их комбинации, подщелачивающий агент, который выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации; где слой барьерного покрытия или суб-покрытия присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5 и выбранный из акриловых полимеров и сополимеров, например, Eudragit всех марок, гипромеллозы, гипромеллозы фталата или их комбинации, где слой энтеросолюбильного покрытия присутствует в количестве примерно от 15% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки;

(v) покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер, или верхнее покрытие для защиты энтеросолюбильного покрытия, выбранное из одного или более акриловых полимеров или сополимеров, таких как трет-бутиламиноэтил(мет)акрилат, бутилметакрилат, диметиламиноэтилметакрилат, метилметакрилатный сополимер или их комбинации, и присутствующее в количестве от примерно 2,5% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки; и

(vi) экстрагранулярный материал, содержащий фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные по меньшей мере из одного дезинтегранта,

наполнителя, глиданта, лубриканта, связующего агента, разбавителя, поверхностно-активного вещества, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта или их смеси.

Используемый в настоящей заявке термин «перорально диспергируемая таблетка» относится к таблетке, которая, по существу, распадается в полости рта нуждающегося в ней субъекта в течение менее чем примерно 60 секунд после приема. В одном варианте осуществления дезинтеграцию измеряют *in vitro*, используя, например, испытание на дезинтеграцию согласно Фармакопее США <701>. В другом варианте осуществления понятие «перорально диспергируемая таблетка» относится к потере структурной целостности таблетки после введения в щечную полость субъекта при контакте со слизистой оболочкой языка, щеки и/или рта. Перорально диспергируемую таблетку обычно кладут на язык (лингвальное введение), что стимулирует выделение слюны и усиливает дезинтеграцию композиции. После дезинтеграции в слюне обычно образуется суспензия из нерастворенных частиц. Затем частицы можно проглатывать, обычно без воды или других жидкостей, что обеспечивает абсорбцию активного фармацевтического ингредиента в желудочно-кишечном тракте, как правило, в верхних отделах кишечника. В некоторых вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент содержит ингибитор протонной помпы, такой как рабепразол или его фармацевтически приемлемая соль, которая является производным бензимидазола.

Описанные здесь перорально диспергируемые таблетки включают множество покрытых оболочкой единиц или гранул, содержащих множество сердцевин, включающих терапевтически эффективное количество активного фармацевтического ингредиента. Таким образом, «каждая единица/гранула» в общем количестве единиц содержит сердцевину, включающую активный фармацевтический ингредиент. На эти сердцевинки дополнительно наносят слои покрытия, содержащие вспомогательное покрытие/барьерное покрытие, за которым следует слой энтеросолюбильного покрытия и покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер. Барьерное покрытие/суб-покрытие отделяет слой лекарственного средства от энтеросолюбильного слоя, и полимеры, используемые в барьерном покрытии, важны для достижения лучшего растворения, лучшей стабильности, а соотношение различных используемых полимеров должно быть оптимизировано для достижения биоэквивалентности, а также стабильности состава. Слой энтеросолюбильного покрытия модулирует характеристики высвобождения активного ингредиента, обеспечивая его замедленное высвобождение. Наконец, покрытие, нанесенное поверх энтеросолюбильного

покрытия, представляет собой слой противоположного по растворимости в кишечнике покрытия, содержащий противоположный по растворимости в кишечнике полимер, который обеспечивает повышение прочности таблеток и снижение их истираемости, защищает целостность энтеросолюбильного слоя во рту (рН слюны = 6,2-7,6) и, в некоторых вариантах осуществления, обеспечивает эффект маскировки вкуса горьких активных ингредиентов.

Перорально диспергируемая таблетка, как описано в настоящей заявке, содержит множество единиц или гранул, включает множество сердцевин, содержащих терапевтически эффективное количество одного или нескольких ингибиторов протонной помпы, таких как рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, но не ограничиваясь ими. В одном варианте осуществления каждая сердцевина имеет такую форму, как, среди прочего, гранула, дробина, сфера или порошок. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Сердцевины обычно содержат один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, наполнитель, связующий агент, подщелачивающий агент и т.д.) и ингибитор протонной помпы, и могут быть получены с помощью способов, хорошо известных в области фармацевтики, например, сухого или влажного гранулирования, экструзии или сферонизации.

Время пероральной дезинтеграции «перорально диспергируемой таблетки» по настоящему изобретению (время полной дезинтеграции под действием щечной слюны) составляет одну минуту или менее, обычно около 50 секунд или менее, предпочтительно около 40 секунд или менее, более предпочтительно около 30 секунд или менее.

Описанный в настоящей заявке термин «множество гранул» включает множество сердцевин, содержащих один или более активных фармацевтических ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления каждая сердцевина из множества гранул покрыта барьерным покрытием/суб-покрытием, затем энтеросолюбильным покрытием, на которое наносят покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер. В различных вариантах осуществления каждая единица дополнительно содержит промежуточное покрытие между сердцевиной и энтеросолюбильным покрытием. Перорально диспергируемая таблетка дополнительно содержит дезинтегрант. При необходимости перорально диспергируемая таблетка дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для приготовления таблеток в дополнение к дезинтегранту. В одном варианте осуществления термины «несколько единиц», или «гранул» или «сердцевин» могут использоваться взаимозаменяемо.

В одном аспекте настоящая заявка относится к перорально диспергируемым фармацевтическим препаратам рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащим множество единиц, или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия;

(ii) слой лекарственного средства, содержащий множество сердцевин, или единиц, или гранул, включающих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг слоя лекарственного средства, содержащее полимер; полимер, подщелачивающий агент;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при pH выше 5,5;

(v) противоположное по растворимости в кишечнике покрытие или верхнее покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер, для защиты целостности энтеросолюбильного слоя при pH слюны; и

(vi) экстрагранулярный материал с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными по меньшей мере из одного дезинтегранта, наполнителя, глиданта, lubricанта, связующего агента, разбавителя, поверхностно-активного вещества, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси.

В одном аспекте настоящее описание относится к перорально диспергируемым фармацевтическим препаратам рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли, содержащим множество единиц или сердцевин, или гранул, включающих:

(i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия, где сахарные сферы присутствуют в количестве от около 2% до около 15% по массе от общей массы таблетки;

(ii) слой лекарственного средства, содержащий множество сердцевин, или единиц, или гранул, включающих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом; где подщелачивающий агент выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации, а лекарственный слой присутствует в количестве от около 5% до около 15% по массе от общей массы таблетки;

(iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг слоя лекарственного средства, содержащее полимер этилцеллюлозы и гипермеллозы и его производные всех марок,

такие как фталат, ацетат, НРС SSL, НРС LF и или их комбинации; подщелачивающий агент, который выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации, где слой барьерного покрытия или суб-покрытия присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе от общей массы таблетки;

(iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, обладающий растворимостью при pH выше 5,5, и выбранный из акриловых полимеров и сополимеров, например, Eudragit всех марок, гипермеллозы, фталата гипермеллозы или их комбинаций, где слой энтеросолюбильного покрытия присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе от общей массы таблетки.

(v) противоположное по растворимости в кишечнике покрытие, включающее противоположный по растворимости в кишечнике полимер или верхнее покрытие для защиты энтеросолюбильного покрытия, выбранное из одного или нескольких акриловых полимеров или сополимеров, таких как трет-бутиламиноэтил(мет)акрилат, бутилметакрилат, диметиламиноэтилметакрилат, метилметакрилатный сополимер или их комбинации, и присутствующее в количестве от около 2,5% до около 30% по массе от общей массы таблетки; и

(vi) экстрагранулярный материал, содержащий один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и их комбинаций.

Термин «слой лекарственного средства» относится к слою, содержащему лекарственное средство, т.е. рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, стабилизированному подщелачивающим агентом и находящемуся вокруг инертной сердцевины.

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения являются твердые перорально диспергируемые фармацевтические композиции, содержащие рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, в которых подщелачивающий агент в лекарственном слое указанной композиции выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации.

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения являются твердые перорально диспергируемые фармацевтические препараты, содержащие рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, в которых соотношение лекарственного средства и подщелачивающего агента в слое лекарственного средства составляет примерно 10:1, примерно 8:1, примерно 6:1, примерно 4:1, примерно 2:1, примерно 1:1. Более предпочтительно, соотношение лекарственного средства и подщелачивающего агента в слое лекарственного средства находится в соотношении примерно от 4:1 до примерно 6:1.

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения являются твердые

перорально диспергируемые фармацевтические препараты, содержащие рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, где соотношение полимеров этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) в слое барьерного покрытия/суб-покрытия составляет примерно 0:100, примерно 20:80, примерно 25:75, примерно 30:70, примерно 50:50, примерно 40:60. В частности, и более предпочтительно, соотношение полимеров этилцеллюлозы и ГПЦ в слое барьерного покрытия/суб-покрытия составляет примерно 20:80, примерно 25:75, примерно 30:70 для обеспечения удовлетворительного растворения *in vitro*.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к перорально диспергируемым таблеткам, содержащим рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция биоэквивалентна коммерчески доступным таблеткам рабепразола DR (таблетки Pariet® DR по 20 мг).

В одном аспекте настоящее изобретение относится к перорально диспергируемой таблетке, содержащей рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная композиция проявляет биоэквивалентность коммерческим таблеткам рабепразола 20 мг DR у человека натощак, что установлено по:

(a) 90% доверительному интервалу для среднего значения $AUC(0-t)$, который составляет от 80% до 125%, и

b) 90% доверительному интервалу для среднего значения $AUC(0-\infty)$, который составляет от 80% до 125%.

В другом аспекте настоящее описание относится к твердым фармацевтическим перорально диспергируемым препаратам, содержащим рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, в которых указанная композиция имеет C_{max} от около 600 нг.ч/мл до около 1200 нг.ч/мл.

В другом аспекте настоящее описание относится к твердым перорально диспергируемым фармацевтическим препаратам, содержащим рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, в которых указанная композиция имеет значение T_{max} , которое находится в диапазоне от 2 до 2,5 часов, что является более низким T_{max} по сравнению с коммерческим препаратом в таблетках Pariet® 20 мг DR, которое составляет 4,17 часа.

В одном другом аспекте перорально диспергируемая таблетка имеет твердость от около 20N до около 100 N и, по существу, распадается в полости рта нуждающегося в ней субъекта в течение менее чем около 60 секунд после приема.

В некоторых вариантах осуществления водорастворимые материалы сердцевины, такие как сахарные сферы, могут быть покрыты защитным слоем. Цель герметизации -

обеспечить первоначальную защиту и предотвратить попадание ингредиентов сердцевины в покрытие, такое как слой, содержащий лекарственное средство, а также обеспечить гладкую отделку. Герметизация может быть достигнута путем нанесения покрывающих материалов на основе полимеров на поверхность частиц сердцевины. Примеры полимеров, которые могут быть использованы, включают, среди прочего, шеллак, зеин, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), поливинилацетата фталат (PVAP) и целлюлозы ацетатфталат (САР). Этот герметизирующий агент может быть растворен в соответствующем водном или неводном растворителе.

В варианте осуществления защитное покрытие находится в количестве от около 2% до около 15% (по массе) от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления количество защитного покрытия составляет примерно 2%, примерно 3%, примерно 5%, примерно 12%, примерно 15% от общей массы таблетки, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона.

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые содержат сердцевину и комбинацию слоев, модифицирующих высвобождение, которые вместе обеспечивают полезные свойства высвобождения, пригодные для приема один раз в день.

Таким образом, одним из вариантов осуществления настоящего изобретения являются твердые пероральные лекарственные формы рабепразола с модифицированным высвобождением, в которых лекарственное средство высвобождается со скоростью, позволяющей контролировать его абсорбцию в течение двадцати четырех часов после перорального приема, включающие:

- (i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- (ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственной сердцевины, содержащее один или более полимеров или их комбинаций, и подщелачивающий агент;
- iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, имеющий растворимость при рН выше 5,5; и
- (iv) при необходимости, слой покрытия с импульсным высвобождением, содержащий водонерастворимые полимеры, водорастворимые полимеры, энтеросолюбильные полимеры, воски и их смеси.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются твердые пероральные лекарственные формы рабепразола с модифицированным высвобождением, в которых лекарственное средство высвобождается со скоростью, позволяющей контролировать его абсорбцию в течение двадцати четырех часов после перорального

приема, включающие:

(i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом; где подщелачивающий агент выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации;

(ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственной сердцевины, содержащее полимер этилцеллюлозы и гипермеллозы, и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF и или их комбинации, подщелачивающий агент, который выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации; где слой барьерного покрытия или суб-покрытия присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе от общей массы таблетки;

(iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, обладающий растворимостью при pH выше 5,5, и выбранный из акриловых полимеров и сополимеров, например, Eudragit всех марок, гипромеллозы, фталата гипромеллозы или их комбинаций, где слой энтеросолюбильного покрытия присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе от общей массы таблетки; и

(iv) при необходимости, слой покрытия для импульсного высвобождения, содержащий водонерастворимые полимеры, водорастворимые полимеры, энтеросолюбильные полимеры, воски и их смеси.

Используемый здесь термин «модифицированное высвобождение» охватывает «контролируемое высвобождение», «замедленное высвобождение», «продолженное высвобождение», «отсроченное высвобождение» и «синхронизированное импульсное высвобождение».

Одним из аспектов изобретения является фармацевтическая композиция рабепразола с модифицированным высвобождением, содержащая рабепразол в количестве от 5 до 60 мг.

В одном из аспектов настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где композиция биоэквивалентна таблеткам Pariet® DR по 20 мг.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция рабепразола или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где указанная композиция проявляет биоэквивалентность коммерчески доступному рабепразолу в таблетках DR по 20 мг у человека натощак, что определяется:

(a) 90% доверительным интервалом для среднего значения AUC (0-t), который

составляет от 80% до 125%, и

(b) 90% доверительным интервалом для среднего значения AUC (0-∞), который составляет от 80% до 125%.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей с модифицированным высвобождением, где указанная композиция демонстрирует C_{max} от примерно 600 нг.ч/мл до примерно 1200 нг.ч/мл.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей с модифицированным высвобождением, где терапевтический агент высвобождается в желудке и верхних отделах желудочно-кишечного тракта после применения лекарственной формы.

Варианты осуществления пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, описанные в настоящей заявке, включают пероральные лекарственные формы, известные в данной области техники, например, лекарственные формы в капсулах, или таблетированные лекарственные формы, или другие составы.

В одном варианте осуществления подщелачивающий агент в слое лекарственного средства или сердцевине, содержащей лекарственное средство, выбран из одного или нескольких компонентов из гидроксида натрия, гидроксида калия, оксида магния, оксида натрия, оксида калия или их смесей. В более предпочтительном варианте осуществления подщелачивающим агентом является гидроксид натрия в слое лекарственного средства.

Типичные и неограничивающие примеры щелочных веществ включают органические и неорганические щелочные вещества. Подходящие органические щелочные вещества включают, среди прочего, основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин, производные и соли аминов, аминсахара, такие как меглюмин, соли стеариновой кислоты, такие как стеарат натрия и т.п., причем каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Подходящие неорганические щелочные агенты включают, среди прочего, гидроксиды, такие как гидроксид натрия или калия, карбонаты, такие как карбонат кальция, магния или цинка, оксиды, такие как оксид магния, оксид натрия, оксид лития, оксид калия и тому подобное.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к перорально диспергируемым твердым фармацевтическим препаратам, содержащим рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, в которых соотношение лекарственного средства и подщелачивающего агента в слое лекарственного средства составляет примерно 10:1,

примерно 8:1, примерно 6:1, примерно 4:1, примерно 2:1, примерно 1:1. Более предпочтительно соотношение лекарственного средства и подщелачивающего агента в слое лекарственного средства составляет от примерно 4:1 до примерно 6:1. Подщелачивающий агент, т.е. гидроксид натрия, используют для стабилизации лекарственного средства в слое лекарственного средства.

В одном варианте осуществления содержащая лекарственное средство сердцевина может иметь форму шарика, гранулы, гранулята, микрогранулы, кристалла лекарственного средства, мини-таблетки и т.д.

Этот «слой суб-покрытия или барьерное покрытие», как описано в настоящей заявке, может предотвращать взаимодействие между слоем энтеросолюбильного покрытия, имеющим свободные карбоксильные группы, и сердцевиной, которая содержит один или более активных фармацевтических ингредиентов, как правило, являющихся производными бензимидазола, которые, как известно, являются чувствительными к кислотам. Слой суб-покрытия сконструирован таким образом, чтобы обеспечить физическое разделение между щелочной сердцевиной, содержащей один или более ингибиторов протонной помпы, и кислотным энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления слой суб-покрытия содержит один или более полимеров, один или более связующих агентов, наполнитель и антислеживающий агент, причем каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. В одном варианте осуществления слой суб-покрытия присутствует в количестве от около 5% до около 20%, около 15%, около 17%, около 18%, около 20%, около 25%, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона, представляющее собой отдельный вариант осуществления.

Термин «слой барьерного покрытия или слой суб-покрытия», как описано в настоящей заявке, относится к слою между слоем лекарственного средства и слоем энтеросолюбильного покрытия, содержащему полимеры, контролирующие высвобождение. Этот слой дополнительно содержит подщелачивающие агенты, буферные агенты, антислеживающие агенты в слое. Подщелачивающие агенты в барьерном покрытии выбраны из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинации, и подщелачивающий агент в барьерном покрытии нейтрализует кислотный материал, если таковой имеется, в случае его миграции из энтеросолюбильного покрытия через барьерное покрытие.

В одном аспекте настоящее описание относится к пероральным твердым фармацевтическим препаратам, содержащий рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, где соотношение полимера этилцеллюлозы: гипромеллозы в барьерном

покрытия/суб-покрытия составляет примерно 0:100, примерно 20:80, примерно в 25:75, примерно в 30:70, примерно в 50:50, примерно в 40:60. В частности, и более предпочтительно, соотношение полимера этилцеллюлозы и ГПЦ в барьерном покрытии/суб-покрытии составляет примерно 20:80, примерно 25:75, примерно 30:70. В частности, и более предпочтительно, соотношение полимера этилцеллюлозы и ГПЦ в слое барьерного покрытия/суб-покрытия составляет 25:75 для обеспечения удовлетворительного растворения *in vitro*. В одном из вариантов осуществления этилцеллюлозу в барьерном покрытии или суб-покрытии используют для обеспечения повышенной стабильности и растворения. Соотношение этилцеллюлозы и гипромеллозы оптимизировано для достижения биоэквивалентности состава с коммерческими таблетками рабепразола DR (например, таблетками Pariet® 20 мг DR).

В одном варианте осуществления используемый в настоящей заявке слой суб-покрытия/барьерного покрытия содержит один или более полимеров, выбранных из одного или нескольких целлюлозных полимеров/сополимеров или их производных, включая, среди прочего, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, HPC SSL, HPC LF и различные сорта гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия; полиакрилаты, метилакрилаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли, хитозан, камеди, производные крахмала, полиуретаны, галактоманнаны, полисахариды, полиспирты, производные акриловой кислоты или акриламида, и их комбинации из полимеров.

Используемое в настоящей заявке понятие «энтеросолюбильное покрытие» относится к покрытию вокруг множества единиц/гранул, которое защищает активные ингредиенты (например, ингибитор протонной помпы, такой как рабепразол/рабепразол натрия) от кислой среды желудка. Энтеросолюбильное покрытие включает один или более энтеросолюбильных полимеров и, при необходимости, другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как пластификатор, глидант и замутнитель, описанные в настоящей заявке. Известно, что пластификаторы повышают эластичность покрытия и помогают предотвратить или уменьшить растрескивание энтеросолюбильного покрытия при сжатии. Кроме того, пластификаторы могут также повышать адгезию полимерных цепей энтеросолюбильного покрытия.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие наносят непосредственно на сердцевину или гранулы, содержащие активный ингредиент. В других вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие наносят поверх слоя суб-

покрытия, который находится поверх сердцевин или гранул с суб-покрытием. Как правило, энтеросолюбильные покрытия содержат рН-зависимые полимеры. Эти полимеры, как правило, характеризуются повышенной проницаемостью при значениях рН выше 5,0 (например, для кишечного сока), оставаясь нерастворимыми при низких значениях рН, таких как те, которые содержатся в среде желудка. Используемый в настоящей заявке термин «энтеросолюбильный полимер» относится к полимеру, который плохо растворим в водной среде при рН примерно 4,5 или менее, но становится растворимым в водной среде при рН, превышающем примерно 5. Например, энтеросолюбильный полимер плохо растворим в желудочном соке, но растворим в нижних отделах желудочно-кишечного тракта.

Используемый в настоящей заявке термин «кислотоустойчивость» относится к количеству ингибитора протонной помпы или рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей в единичной дозированной композиции после воздействия имитированного желудочного сока Фармакопеи США или 0,1 М HCl (водного раствора) по сравнению с количеством необработанных единичных дозированных композиций, соответственно. Испытание проводят следующим образом. Отдельные единичные дозированные композиции, согласно настоящему изобретению, подвергают воздействию имитированного желудочного сока при температуре 37°C. Единичные дозированные композиции быстро распадаются, и слоистые гранулы с энтеросолюбильным покрытием высвобождаются в среду. Через два часа слоистые гранулы с энтеросолюбильным покрытием удаляют и анализируют на содержание ингибитора протонной помпы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В одном варианте осуществления энтеросолюбильное покрытие, нанесенное на сердцевину/гранулы, полученные после нанесения дополнительного покрытия, содержит один или более компонентов из полимеров или сополимеров (мет)акрилата, сополимер метилметакрилат-бутилметакрилат-диметиламиноэтилметакрилата, диметиламиноэтил (мет)акрилата, диэтиламиноэтил(мет)акрилата, пиперидинэтил(мет)акрилата, трет-бутиламиноэтил(мет)акрилата, целлюлозы ацетата фталата (CAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), поливинилацетата фталата, целлюлозы ацетата тримеллитата, шеллака, полиметакриловой кислоты, полиметилметакрилата, полиэтилметакрилата, полиэтилакрилата, или их смеси или комбинации, причем каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. На покрытие дополнительно наносят противоположное по растворимости в кишечнике полимерное покрытие.

Иллюстративные и неограничивающие энтеросолюбильные полимеры включают сополимеры акриловой и метакрилатной кислот, целлюлозы ацетата фталат (САР), целлюлозы ацетата бутират, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (НРМСАС), поливинилацетата фталат, целлюлозы ацетата тримеллитат, соли альгиновой кислоты, такие как альгинат натрия или калия, и шеллак. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Соплимеры акриловой и метакриловой кислот представляют собой анионные сополимеры на основе (мет)акриловой кислоты и алкил(мет)акрилата, такие как, среди прочего, полиметакриловая кислота, полиметилметакрилат, полиэтилметакрилат и полиэтилакрилат, но не ограничиваясь ими. Коммерческие сополимеры акриловой кислоты и метакрилата производятся под торговой маркой EUDRAGIT® (Evonik Industries AG, Эссен, Германия) и обычно выпускаются в виде порошков или водных дисперсий, включая, среди прочего, EUDRAGIT® L 30 D-55; EUDRAGIT® L 100-55; EUDRAGIT® L 100; EUDRAGIT® L 12.5; EUDRAGIT® NE 40 D, EUDRAGIT® RL 100, EUDRAGIT® S 100; EUDRAGIT® S 12.5; EUDRAGIT® FS 30 D; EUDRAGIT® RL PO; EUDRAGIT® RL 12.5, EUDRAGIT® RL 30 D; EUDRAGIT® RS 100; EUDRAGIT® RS PO; EUDRAGIT® RS 30 D; EUDRAGIT® RS 12.5; EUDRAGIT® NE 30 D; EUDRAGIT® NM 30 D или их комбинации и смеси. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР).

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие по настоящему изобретению включает энтеросолюбильный полимер, содержание которого составляет от около 10% (по массе) до около 30% (по массе) от общей массы таблетки, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона. В других вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер содержится в количестве от около 12% до около 15% от общей массы таблетки, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный полимер содержится в количестве примерно 10%, примерно 12%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 18%, примерно 20%, примерно 22%, примерно 25%, примерно 27%, примерно 30% от общей массы таблетки, при этом каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления.

В некоторых вариантах осуществления на сердцевину, гранулы или единицы, покрытые энтеросолюбильным веществом, наносят слой покрытия, содержащий противоположный по растворимости в кишечнике полимер. Неожиданно было обнаружено, что это покрытие повышает прессуемость описанных в настоящей заявке

перорально диспергируемых таблеток, а также защищает целостность энтеросолюбильного слоя во рту (pH слюны= 6,2-7,6). В частности, было обнаружено, что покрытия, содержащие противоположный по растворимости в кишечнике полимер, снижают истираемость и повышают общую стабильность описанных здесь перорально диспергируемых таблеток, обеспечивая при этом адекватный профиль высвобождения активного фармацевтического ингредиента. В некоторых вариантах осуществления слой покрытия, содержащий противоположный по растворимости в кишечнике полимер, является верхним покрытием, которое представляет собой самый внешний слой покрытия, наносимый на предпоследнее покрытие сердцевины (например, поверх слоя энтеросолюбильного покрытия).

Используемый в настоящей заявке и в прилагаемой формуле изобретения термин «противоположный по растворимости в кишечнике полимер» относится к полимерам, чувствительным к pH , которые нерастворимы при значениях pH , превышающих те, которые обнаруживаются в желудке, т.е. при значениях pH , превышающих 5,0, и растворимы при кислых значениях pH . Таким образом, подходящие противоположные по растворимости в кишечнике полимеры нерастворимы в полости рта и растворимы в желудке.

В некоторых вариантах осуществления противоположный по растворимости в кишечнике полимер представляет собой сополимер гидрофобных мономеров и/или основных мономеров; неограничивающие примеры таких противоположных по растворимости в кишечнике полимеров описаны в заявке на патент США № 2006/0134054. В одном варианте осуществления настоящее описание относится к твердым перорально диспергируемым фармацевтическим препаратам, содержащим рабепразол или его фармацевтически приемлемые соли, в которых противоположное по растворимости в кишечнике полимерное покрытие содержит противоположный по растворимости в кишечнике полимер, нанесенный на сердцевину/гранулы, полученные после нанесения энтеросолюбильного покрытия, выбранный из одного или нескольких из акриловых полимеров, сополимеров, (мет)акрилатного полимера или сополимера, сополимера метилметакрилата-бутилметакрилата-диметиламиноэтилметакрилата, диметиламиноэтил (мет)акрилата, диэтиламиноэтил(мет)акрилата, пиперидинэтил(мет)акрилата, трет-бутиламиноэтил(мет)акрилата, бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата, сополимера метилметакрилата, или их комбинаций.

В одном варианте осуществления противоположный по растворимости в кишечнике полимер включает (мет)акрилатный полимер или сополимер, такой как сополимеры акрилата и метакрилата, имеющие первичные, вторичные или третичные

аминогруппы или четвертичные аммонийные группы. Эти противоположные по растворимости в кишечнике полимеры доступны в продаже под марками EUDRAGIT® E 100, EUDRAGIT® E 12.5, EUDRAGIT® EPO или EUDRAGIT® RL 100 (Evonik Industries). Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. В настоящее время предпочтительным противоположным по растворимости в кишечнике полимером является сополимер метилметакрилат-бутилметакрилат-диметиламиноэтилметакрилат (например, поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилат) 1:2:1).

В некоторых вариантах осуществления слой противоположного по растворимости в кишечнике полимерного покрытия дополнительно содержит дополнительные полимеры. Дополнительные полимеры, которые могут присутствовать в этом слое покрытия, включают, среди прочего, этилцеллюлозу, поливинилацетат (PVA), целлюлозы ацетат (CA) и целлюлозы ацетат бутират (CAB). Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления.

В некоторых вариантах осуществления покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер, дополнительно включает одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как глидант или краситель, описанные в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления этот покрывающий слой дополнительно обеспечивает маскирующие вкус свойства, которые могут снижать вкусовые ощущения активных ингредиентов, характеризующихся горьким или неприятным вкусом. Однако этот покрывающий слой также может быть нанесен там, где не требуется эффект маскировки вкуса из-за его неожиданного эффекта увеличения прессуемости описанных в настоящей заявке перорально диспергируемых таблеток.

В других вариантах осуществления покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер, составляет от примерно 0,5% до примерно 20% (по массе) от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления противоположный по растворимости в кишечнике полимер содержится в количестве примерно 0,5%, примерно 3%, примерно 3,5%, примерно 4%, примерно 7%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20% (по массе) от общей массы таблетки.

В одном варианте осуществления слой противоположного по растворимости в кишечнике покрытия находится в количестве от около 2,5% до около 25% (по массе) от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления противоположный по растворимости в кишечнике полимер содержится в количестве примерно 2,5%, примерно 3%, примерно 3,5%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%,

примерно 25% (по массе) от общей массы таблетки.

В другом варианте осуществления настоящее описание относится к твердым пероральным лекарственным формам из рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей, дезинтегранта, включающего один или более из кросповидона, кросповидона XL-10, кроскармеллозы натрия, производного целлюлозы, сшитых производных крахмала, прежелатинизированного крахмала, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, или их смеси или комбинации.

Типичные и неограничивающие пластификаторы включают, среди прочего, глицерин, полиэтиленгликоль и его производные, сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтилцитрат и трибутилцитрат, производные жирных спиртов, такие как цетиловый спирт, стеариловый спирт или производные фталатов, такие как диэтилфталат, дипропилфталат, дибутилфталат и диоктилфталат, или дибутилсебакат, или их смесь, или комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пластификатор включает триэтилцитрат, цетиловый спирт или их смесь.

Твердые пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению дополнительно содержат дезинтегрант, включающий один или более из кросповидона, кроскармеллозы натрия, производного целлюлозы, сшитых производных крахмала, прежелатинизированного крахмала, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, или их смеси или комбинации. Дезинтегранты могут включать один или более из кросповидона, кроскармеллозы, такой как кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидона, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной алкилзамещенной гидроксипропилцеллюлозы, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилэтилэтилцеллюлоза, крахмала, прежелатинизированного крахмала, альгината натрия и крахмалгликолята натрия, например, крахмалгликолята натрия.

В некоторых вариантах осуществления один или более дезинтегрантов содержатся в количестве от около 2% до около 50% от общей массы композиции перорально диспергируемых таблеток, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона. В других вариантах осуществления один или более дезинтегрантов содержатся в количестве от около 2% до около 40%, от около 2% до около 30%, от около 2% до около 25% от общей массы композиции для перорально диспергируемых таблеток, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона. В дополнительных вариантах осуществления один или более дезинтегрантов содержатся в количестве примерно 2%, примерно 4%, примерно 6%, примерно 8%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%,

примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, или примерно 50% от общей массы композиции перорально диспергируемых таблеток.

Типичные и неограничивающие примеры связующих веществ включают повидон (PVP: поливинилпирролидон), коповидон, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), гидроксипропилцеллюлозу, желатин, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), аравийскую камедь, декстрин, силикат магния и алюминия, крахмал и полиметакрилаты, или их смесь или комбинацию. Также они включают любой один или более сахаридов, таких как сахароза, лактоза, манноза, трегалоза, фруктоза, крахмалы, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу и т.п., желатин, поливинилпирролидон и т.п.

Типичные и неограничивающие примеры наполнителей включают лактозу, глюкозу, фруктозу, сахарозу, дикальций фосфат, сахароспирты, также известные как «сахарные полиолы», такие как сорбитол, маннитол, мальтитол, лактитол, ксилитол, изомальт, эритритол, и гидролизаты гидрогенизированного крахмала (смесь нескольких сахароспиртов), кукурузный крахмал, картофельный крахмал, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, двухосновный фосфат кальция, одноосновный фосфат кальция, лактозу, сахарозу, глюкозу, маннитол, сорбитол, карбонат кальция, и т.п., или их смесь, или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры разбавителей включают дикальция фосфат дигидрат, сахара, лактозу, фосфат кальция, целлюлозу, каолин, маннитол, хлорид натрия и сухой крахмал, или их смесь, или комбинацию. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления.

Типичные и неограничивающие примеры поверхностно-активных веществ включают неионные, цвиттерионные, анионные или катионные соединения. Как правило, поверхностно-активные вещества имеют липофильную и гидрофильную составляющие в молекуле. Поверхностно-активное вещество может при необходимости содержать одно или несколько мыл, детергентов, эмульгаторов и диспергирующих агентов. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, среди прочего, стеариновую кислоту и ее соли, такие как соли натрия, калия, глицерилмоностеарат, ланолиновые спирты, лецитин, моно- и диглицериды, моноэтаноламин, олеиновую кислоту, олеиловый спирт, полксамер, полиоксиэтилен-50-стеарат, полиоксил-35-касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил-10-олеиловый эфир, полиоксил-20 цетостеариловый эфир, полиоксил-40 стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат

60, полисорбат 80, пропиленгликоль диацетат, пропиленгликоль моностеарат, лаурилсульфат натрия, стеарат натрия, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, стеариновую кислоту, троламин и эмульгирующий воск, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры глидантов включают диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк.

Типичные и не ограничивающие примеры смазочных веществ включают стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, полиэтиленгликоль или стеараты, такие как стеарат магния, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры антислеживающих агентов включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, тальк, коллоидный кремний, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры подщелачивающих агентов включают органические и неорганические щелочные вещества. Подходящие органические щелочные вещества включают, среди прочего, основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин, производные и соли аминов, аминсахара, такие как меглюмин, соли стеариновой кислоты, такие как стеарат натрия и т.п., причем каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Подходящие неорганические щелочные агенты включают, среди прочего, гидроксиды, такие как гидроксид натрия или калия, карбонаты, такие как карбонат кальция, магния или цинка, оксиды, такие как оксид магния, оксид натрия, оксид лития, оксид калия и тому подобное.

Типичные и неограничивающие примеры агентов для повышения тоничности включают ионные и неионные агенты. Например, ионные соединения включают, среди прочего, галогениды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как, например, CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr или NaCl , и борную кислоту, или их смесь или комбинацию. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Неионными агентами для повышения тоничности являются, например, мочевины, глицерин, сорбитол, маннитол, пропиленгликоль и декстроза, или их смесь или комбинация.

Типичные и неограничивающие примеры увлажняющих агентов включают глицерин, крахмалы, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры буферных веществ включают кислотные буферные агенты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, серная кислота и фумаровая кислота; и основные буферные агенты, такие как Трис, карбонат натрия, гидроксид натрия, бикарбонат натрия,

гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид магния, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры консервантов включают соли четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, бензоксония хлорид или полимерные соли четвертичного аммония; алкилртутные соли тиосалициловой кислоты, такие как, например, мертиолят, фенилртути нитрат, фенилртути ацетат или фенилртути борат; парабены, такие как, например, метилпарабен или пропилпарабен; спирты, такие как, например, хлорбутанол, бензиловый спирт или фенилэтанол; производные гуанидина, такие как, например, хлоргексидин или полигексаметиленбигуанид; сорбиновую кислоту и аскорбиновую кислоту, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры ароматизаторов включают, среди прочего, подсластители, такие как сукралоза, и синтетические вкусоароматические масла и ароматические вещества, натуральные масла, экстракты растений, листьев, цветов и фруктов, или их смесь или комбинации. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. Типичные ароматизаторы включают масла корицы, винтергреновое масло, масло мяты перечной, масло клевера, масло сена, анисовое масло, эвкалиптовое масло, ваниль, цитрусовые масла, такие как лимонное масло, апельсиновое масло, виноградное и грейпфрутовое масла, и фруктовые эссенции, включая яблочные, персиковые, грушевые, клубничные, малиновые, вишневые, сливовые, ананасовые и абрикосовые, или их смесь или комбинацию.

Типичные и неограничивающие примеры замутнителей включают диоксид титана.

Типичные и неограничивающие примеры красителей включают оксид алюминия (сухой гидроксид алюминия), экстракт аннато, карбонат кальция, кантаксантин, карамель, β -каротин, экстракт кошенили, кармин, хлорофиллин калия-натрия-меди (комплекс хлорофиллин-медь), дигидроксиацетон, оксихлорид висмута, синтетический оксид железа, железа аммония ферроцианид, ферроцианид железа трехвалентного, зеленый гидроксид хрома, зеленый оксид хрома, гуанин, перламутровые пигменты на основе слюды, пирофиллит, слюду, средства для чистки зубов, тальк, диоксид титана, алюминиевую пудру, бронзовую пудру, медную пудру и оксид цинка, или их смесь.

Типичные и неограничивающие примеры антиоксидантов включают токоферолы (например, альфа-токоферол, бета-токоферол, гамма-токоферол или дельта-токоферол), бутил-гидрокситолуол (ВНТ), бутил-гидроксианизол (ВНА), лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, фенольные дитерпены (например, карнозиновую кислоту, карнозол, розманол, эпирозманол, изорозманол или метилкарнозат), розмариновую кислоту, эвгенол, эвгенилацетат, экстракт бутонов гвоздики, метаноловый экстракт, катехины чая (например, эпигаллокатехина галлат, эпикатехина галлат, эпигаллокатехин

или эпикатехин), или их смесь.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам приготовления лекарственных форм, раскрытым в настоящей заявке.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к описанному здесь способу получения прессованной перорально диспергируемой таблетки, включающему:

- (a) получение слоя защитного покрытия из сахарных сфер;
- b) получение множества сердцевин или множества единиц/гранул, содержащих терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- c) нанесение барьерного покрытия или суб-покрытия вокруг слоя лекарственного средства, содержащего полимер этилцеллюлозы и гипромеллозы и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF, на единицы/гранулы со стадии (b) с получением множества гранул с суб-покрытием;
- d) нанесение раствора или дисперсии, содержащей энтеросолюбильный полимер, на множество сердцевин со стадии (c), с получением множества сердцевин/гранул, покрытых энтеросолюбильным покрытием;
- e) нанесение раствора или дисперсии, содержащей противоположный по растворимости в кишечнике полимер, на сердцевинки, покрытые энтеросолюбильным покрытием, со стадии (d), с получением, таким образом, множества единиц/гранул, покрытых противоположным по растворимости в кишечнике покрытием;
- f) смешивание множества единиц/гранул, полученных на стадии (e), с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из группы, состоящей из связующего агента, наполнителя, разбавителя, поверхностно-активного вещества, глиданта, смазочного вещества, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси или комбинации; и
- g) прессование смеси со стадии (f), с получением в результате прессованной перорально диспергируемой таблетки.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является описанный здесь способ приготовления лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Способ включает следующие этапы:

- (i) получение материала сердцевинки в виде гранул, содержащих рабепразол в качестве активного фармацевтического ингредиента, любым традиционным способом;

(ii) нанесение барьерного покрытия на сердцевину гранул, полученную на стадии (i);

(iii) нанесение на сердцевины гранул, покрытые барьерным слоем на стадии (ii), слоя энтеросолюбильного покрытия;

(iv) при необходимости, нанесение на гранулы, полученные на стадии (iii), необязательного слоя покрытия для импульсного высвобождения; и

(v) получение из гранул с многослойным покрытием, приготовленных на стадии (iv), капсулы или многокомпонентной таблетки из гранул.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к твердым пероральным лекарственным формам рабепразола или его фармацевтически приемлемых солей, которые, как описано в настоящей заявке, полезны при лечении желудочного расстройства. В одном аспекте желудочное расстройство включает желудочный рефлюкс, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, ларингит, диспепсию, пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит, гастрит, гастриномы, синдром Золлингера-Эллисона, пептические язвы или избыточное количество *Helicobacter pylori*, или их комбинации.

В следующих примерах будут более подробно описаны некоторые конкретные аспекты и варианты осуществления изобретения, но они не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1. Перорально диспергируемые композиции рабепразола натрия

	Пример 1a (масс.%)	Пример 1b (масс.%)	Пример 1c (масс.%)	Пример 1d (масс.%)
Ингредиенты				
Защитное покрытие				
Сахарные сферы	3,8	3,6	3,6	3,6
ГПМЦ	0,1	0,1	0,1	0,1
Тальк	0,1	0,1	0,1	0,1
Слой лекарственного вещества				
Рабепразол натрия	4,4	4,3	4,3	4,3
Гидроксид натрия	0,7	1,0	1,0	1,0
ГПМЦ	2,2	2,1	2,1	2,1
Барьерное покрытие				
HPC LF	2,4	-	2,3	-
HPC SSL	0,0	2,8	-	2,3
Магния оксид	2,2	2,6	2,2	2,2
Тальк	0,4	0,3	0,3	0,3
Этилцеллюлоза	0,8	0,9	0,8	0,8
Этанол	Дост. кол.	Дост. кол.	Дост. кол.	
Энтеросолюбильное покрытие				
Гипромеллозы фталат	11,7	12,0	-	-
Eudragit L 100	-	-	11,3	11,3
Eudragit L 100-55	-	-	2,0	2,0
Триэтил цитрат	1,0	1,0	6,7	6,7
Цетиловый спирт	2,5	2,6	-	-
Тальк	1,2	1,2	6,7	6,7
Титана диоксид	0,2	0,3	-	-

Ацетон + метанол	Дост. кол.	Дост. кол.	-	-
ИПА + вода + ацетон	-	-	Дост. кол.	Дост. кол.
Верхнее покрытие/ противоположное по растворимости в кишечнике покрытие				
Eudragit	6,8	6,0	3,7	3,7
Тальк	1,7	3,0	1,9	1,9
Стеариновая кислота	1,0	0,9	0,6	0,6
Лаурилсульфат натрия	0,7	0,6	0,4	0,4
Вода	Дост. кол.	Дост. кол.	Дост. кол.	Дост. кол.
Экстрагранулярный материал				
Маннитол	30,4	29,9	27,6	27,6
Кросповидон XL-10	5,7	5,9	5,5	5,5
Сукралоза IP	2,4	2,5	2,3	2,3
Натрия стеарилфумарат NF	2,0	1,7	1,5	1,5
Силицированная МКЦ	14,6	14,2	12,8	12,8
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,4	0,4

Краткий способ приготовления:

1. Все ингредиенты были отмерены и просеяны.
2. Слой защитного покрытия был получен путем смешивания ингредиентов для защитного покрытия в растворителе.
3. Затем на единицы или гранулы со стадии (2) наносили суб-покрытие/барьерное покрытие с использованием полимерного раствора, полученного путем растворения полимера (HPC SSL, HPC LF), щелочи (оксида магния), антислеживающего агента (талька) в растворителе (этаноле).
4. Единицы или гранулы со стадии (3) покрывали энтеросолюбильным слоем,

который получали путем растворения энтеросолюбильного полимера (гипромеллозы фталата/Eudragit), и всех ингредиентов в энтеросолюбильном слое, упомянутых в приведенных выше примерах.

5. Затем на гранулы или единицы со стадии 4 наносили слой противоположного по растворимости в кишечнике покрытия, которое получали путем растворения противоположного по растворимости в кишечнике полимера и всех других ингредиентов, как указано в разделе «Слой противоположного по растворимости в кишечнике покрытия», приведенном выше.

6. Дополнительный материал был приготовлен путем смешивания маннитола, кросповидона XL-10, сукралозы IP, стеарилфумарата натрия NF, силикатизированной МКЦ, коллоидного диоксида кремния.

7. Наконец, компоненты, полученные на стадии 5, и экстрагранулярный материал, полученный на стадии 6, прессовали для получения таблетки.

Пример 2

Оптимизация соотношения лекарственного средства и NaOH для стабилизации слоя лекарственного средства.

Количество NaOH в слое лекарственного средства важно для стабилизации лекарственного средства, т.е. рабепразола натрия в слое лекарственного средства. Соотношение лекарственного средства и NaOH в слое лекарственного средства в примерах, раскрытых в Примере 1, оптимизировали таким образом, чтобы оно составляло от 4:1 до 6:1. Композиции из Примера 1a и Примера 1b, содержащие рабепразол натрия: NaOH в соотношении 6,6:1, 4,4:1 соответственно, при исследовании стабильности при 30°C/75% относительной влажности в течение 1 месяца, показали, что Пример 1b демонстрирует лучший профиль примесей по сравнению с Примером 1a. В таблице 1 представлены данные исследования стабильности

Таблица 1. Исследование стабильности Примеров 1a и 1b для выбора соотношения лекарственного средства и NaOH.

Условия стабильности (30°C/75% ОВ)	Интервал	Родственные вещества			
		Один максимум неизвестной примеси	Сульфон	Сульфид	Все примеси
Пример 1b	Исходно	0,06	0,33	НО	0,40
	1 М	0,43	0,61	0,09	1,14
Пример 1a	Исходно	0,65	0,17	0,13	1,3
	1 М	0,58	0,3	1,13	3,2

Пример 3

Испытание растворимости *in vitro*

Профиль высвобождения перорально диспергируемых композиций рабепразола натрия в соответствии с настоящим описанием был оценен с помощью испытаний

растворимости *in vitro* путем сравнения профиля растворения композиций рабепразола натрия по настоящему изобретению с профилем растворения коммерческих таблеток рабепразола натрия под торговой маркой Pariet® DR. Композиции были приготовлены в соответствии с формулой и способом, описанными в Примере 1 (например, 1a, 1b, 1c, 1d), и таблетки Pariet® DR по 20 мг были подвергнуты испытанию растворимости *in vitro* в сменной среде для растворения при 100 оборотах в минуту при 37°C с использованием аппарата Фарм. США типа II. В таблице 2 представлены данные о результатах растворения.

Таблица 2. Испытание растворимости образцов 1b, 1d

Время (мин)	Таблетки Pariet® DR 20 мг	Пример 1b	Пример 1d
0	0	0	0
5	12	83	90
10	36	88	88
15	64	91	87
20	82	91	85
30	90	88	82
45	86	84	78

Пример 4

Выбор НРС-SSL / НРС-LF для барьерного покрытия

Композиции согласно настоящему описанию, как показано в приведенных выше примерах (1a, 1b), были подвергнуты испытанию на стабильность при 30°C/75% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности в течение 3 месяцев. Композиции, содержащие НРС-SSL, показали лучший профиль содержания примесей (на 40% меньше) по сравнению с композициями, содержащими НРС-LF.

Таблица 3. Выбор НРС-SSL в сравнении с НРС-LF

Примеры	Условия	Интервал	Один максимум	Сульфон	Сульфид	Все примеси
Пример 1a	30°C/75% ОВ	Исходно	0,06	0,33	НО	0,40
		1 М	НО	0,49	НО	0,49
	40°C/75% ОВ	1 М	0,34	0,61	0,14	1,21
		3 М	0,8	0,7	0,3	3,75
Пример 1b	30°C/75% ОВ	Исходно	НО	0,36	0,12	0,48
		1 М	0,07	0,38	0,06	0,51
	40°C/75% ОВ	1 М	0,1	0,45	0,06	0,71
		3 М	0,09	0,49	НО	0,77

Пример 5

Испытание на стабильность

Композиции согласно настоящему описанию, как показано в приведенных выше примерах, были подвергнуты испытанию на стабильность при 30°C/75% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение 3 месяцев. Было установлено, что композиции стабильны в ускоренных условиях. В таблицах 4 и 5 представлены результаты испытания.

Таблица 4. Испытание на стабильность Примера 1d

Условия	Интервал	Родственные вещества						
		Единственный максимум неустановленной примеси	Сульфон	Сульфид	Все примеси	Количественное содержание	Растворимость	Содержание воды
30°C/75% Относительная влажность	Исходно	Не определено	0,33	0,05	0,38	100,49	90 (89-91)	4,00
	1М	Не определено	0,35	Не определено	0,35	100	88 (84-90)	3,12
	3М	0,05	0,41	Не определено	0,50	97,20	83 (82-86)	3,55
40°C/75% Относительная влажность	1М	0,04	0,42	Не определено	0,46	100	90 (88-92)	4,15
	2М	0,06	0,40	0,05	0,52	103,9	88 (83-91)	4,19
	3М	0,06	0,48	Не определено	0,65	97,2	85,2 (84-87)	3,97

Таблица 5. Кислотоустойчивость единичных композиций из Примера 1d

Условия/период времени	Единица					
	1	2	3	4	5	6
Исходно	7	7	7	7	8	4
30°C/75% ОВ (3 М)	3	3	3	4	3	3
40°C/75% ОВ (3 М)	9	6	9	6	9	6

Пример 6

Фармакокинетическое исследование

Перекрестное исследование биоэквивалентности с использованием однократной дозы, трех процедур, трех периодов и шести последовательностей введения было проведено на здоровых субъектах с использованием композиций рабепразола по настоящему изобретению в качестве тестируемых композиций (Т) и таблеток Pariet по 20 мг в качестве контрольного продукта. Фармакокинетические данные приведены в таблице 6 ниже. Значение T_{max} тестируемого препарата было снижено до 2,33 (1,33 - 3,67) часов по сравнению с контрольным препаратом, для которого получено 4,17 (2,67 - 10,00) часов.

Таблица 6. Фармакокинетические данные

Параметры	Результаты пилотного испытания	
	Опыт (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)	Эталон (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)
T_{max} (часы)	2,33 (1,33-3,67) ^b	4,17 (2,67 – 10,00) ^b
C_{max} (нг/мл)	746,3909 \pm 258,33251	853,2686 \pm 372,49570
AUC_{0-t} (нг*час/мл)	1782,3497 \pm 687,56890	1793,2760 \pm 756,70636
AUC_{0-inf} (нг*час/мл)	1843,6854 \pm 724,60247	1926,6697 \pm 741,61962
$T_{1/2}$ (час)	2,485 \pm 0,5316	1,814 \pm 0,5167
T_{lag} (час)	0,458 \pm 0,490	2,640 \pm 0,822
K_e (час ⁻¹)	0,29255 \pm 0,068385	0,40928 \pm 0,104477
$AUC_{\%Extap}$	3,127 \pm 1,9417	3,651 \pm 2,9131

b, выражено в виде медианы (минимум - максимум).

Пример 7. Композиции рабепразола натрия с модифицированным высвобождением

Ингредиенты	Пример 7(a) (мг/гранулу)	Пример 7(b) (мг/капсулу)
Сердцевина		
Рабепразол натрия	10,0	40,0
Маннитол	100,0	104,0
Кросповидон	64,00	64,00
Крахмалгликолят натрия	-	60,00
Натрия гидроксид	4,00	4,00
Гидроксипропилцеллюлоза	6,00	6,00
Магния оксид	60,00	60,00
Коллоидный диоксид кремния	6,00	6,00
Натрия стеарилфумарат	4,00	4,00
Дегидратированный этанол	Дост. количество	Дост. количество
Барьерное покрытие		
Этилцеллюлоза 4CPS	33,60	4,08
Магния оксид	3,36	4,08

Гидроксипропилцеллюлоза	5,04	2,04
Дегидратированный этанол	Дост. количество	Дост. количество
Энтеросолюбильное покрытие		
ГПМЦ фталат	34,08	34,08
Диацетилированные моноглицериды	3,40	3,4
Тальк	5,12	5,12
Метанол	Дост. количество	Дост. количество
Ацетон	Дост. количество	Дост. количество
Масса таблетки (таблетка с энтеросолюбильным покрытием)	3,72	5,19
Покрытие для импульсного высвобождения		
Eudragit L-100	2,75	4,12
Этилцеллюлоза 4 CPS	0,43	0,64
Кальция стеарат	1,92	2,88
Триэтил цитрат	0,59	0,88
Тальк	0,51	0,76
Метанол	Дост. количество	Дост. количество

Краткий технологический процесс производства:

- (i) К рабепразолу натрия добавляли маннитол и кросповидон, и смешивали их.
- (ii) Добавляли этанол, содержащий растворенные в нем гидроксипропилцеллюлозу, гидроксид натрия и оксид магния, и проводили гранулирование.
- (iii) Гранулы, полученные на стадии (ii), сушили и просеивали.
- (iv) Затем к гранулам, полученным на стадии (iii), добавляли стеарилфумарат натрия и коллоидный диоксид кремния, перемешивали и формировали гранулы.
- (v) Раствор для барьерного покрытия был получен путем растворения этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и оксида магния в этаноле.
- (vi) Гранулы без покрытия, полученные на стадии (iv), помещали в аппарат для нанесения покрытия в псевдооживленном слое и распыляли на них раствор для барьерного

покрытия.

(vii) Отдельно готовили раствор для энтеросолюбильного покрытия путем растворения гидроксипропилметилцеллюлозы фталата и диацетилованных моноглицеридов в метаноле и добавления суспензии, полученной путем равномерного диспергирования талька в растворе ацетона.

(viii) Раствор энтеросолюбильного покрытия распыляли на гранулы с барьерным покрытием, полученные на стадии (vi), в аппарате для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

(ix) Гранулы с энтеросолюбильным покрытием дополнительно покрывали раствором, содержащим компоненты покрытия для импульсного высвобождения, растворенные в метаноле.

(x) Гранулы модифицированного высвобождения с многослойным покрытием, полученные на стадии (ix), помещали в капсулу ГПМС и сушили в вакууме.

Пример 8. Фармакокинетическое исследование

Перекрестное исследование биоэквивалентности при однократном приеме, трехразовом приеме, трехпериодном применении в шести последовательностях было проведено на здоровых субъектах с использованием композиций рабепразола из Примера 7(b) в качестве испытуемого препарата и таблеток Pariet 2 по 20 мг в качестве контрольного продукта (вводимых в виде двухразового приема с интервалом в 12 часов). Средние значения выражены в виде геометрических значений (AUC_{0-t} , C_{max}) или арифметических значений (T_{max} , T_{last} , C_{last}). Фармакокинетические данные приведены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Фармакокинетические данные

Параметры	Результаты исследования натощак		Результаты исследования после приема пищи	
	Опыт (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)	Контроль (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)	Тест (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)	Контроль (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)
T_{max} (часы)	5,00 (3,50 – 8,00) ^b	14,50 (3,00 – 17,00)	7,50 (3,00 – 10,00)	6,50 (3,00 – 22,00)
C_{max} (нг/мл)	823,8652 \pm 446,24279	796,4292 \pm 220,19730	874,9477 \pm 296,89228	783,7663 \pm 233,74677
AUC_{0-t} (нг*час/мл)	2159,8055 \pm 936,38070	2735,7062 \pm 963,36871	2844,4462 \pm 820,87831	2708,6286 \pm 907,02214
AUC_{0-inf} (нг*час/мл)	2280,3732 \pm 940,47751	2785,2486 \pm 994,57737	2936,0766 \pm 858,65177	2973,5331 \pm 1243,22031
$T_{1/2}$ (час)	7,033 \pm 5,3249	2,203 \pm 0,8046	5,222 \pm 3,1524	3,230 \pm 2,3465
K_e (час ⁻¹)	0,16567 \pm 0,114023	0,37877 \pm 0,199593	0,18449 \pm 0,105873	0,30464 \pm 0,166408
$AUC_{\%Exp}$	5,307 \pm 6,1535	1,671 \pm 0,8743	3,000 \pm 2,8292	8,110 \pm 11,6676
C_{last}	8,1 (0 - 26)	11,2 (0 - 33)	9,8 (0 - 32)	80 (10 - 291)
T_{last}	20 (10 - 24)	22 (18 - 24)	18 (12 - 24)	24

b - выражено в виде медианы (минимум - максимум).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная фармацевтическая композиция рабепразола, включающая:

- (i) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- (ii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственной сердцевины, содержащее один или более полимеров и подщелачивающий агент; и
- (iii) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, обладающий растворимостью при рН выше 5,5.

2. Перорально диспергируемая твердая фармацевтическая композиция рабепразола, содержащая множество единиц, включающих:

- (i) инертную сердцевину, содержащую сахарные сферы, покрытые необязательным слоем защитного покрытия;
- (ii) слой лекарственного средства, содержащий терапевтически эффективное количество ингибитора протонной помпы, стабилизированного подщелачивающим агентом;
- (iii) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг слоя лекарственного средства, содержащее полимер, подщелачивающий агент;
- (iv) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, растворимый при рН выше 5,5;
- (v) противоположное по растворимости в кишечнике покрытие или верхнее покрытие, содержащее противоположный по растворимости в кишечнике полимер; и
- (vi) экстрагранулярный материал, содержащий по меньшей мере один дезинтегрант, наполнитель, глйдант, лубрикант, связующий агент, разбавитель, поверхностно-активное вещество, пластификатор, антислеживающий агент, щелочное вещество, агент для повышения тоничности, увлажняющий агент, буферное вещество, консервант, ароматизатор, замутнитель, краситель, антиоксидант или их комбинации.

3. Композиция по п. 2, где лекарственное средство и подщелачивающий агент в лекарственном слое присутствуют в соотношении примерно от 10:1 до 1:10, предпочтительно в соотношении примерно 6:1, примерно 4:1, а подщелачивающий агент выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их комбинаций.

4. Композиция по п. 2, где противоположный по растворимости в кишечнике полимер в противоположном по растворимости в кишечнике покрытии или в слое верхнего покрытия присутствует в количестве от около 2,5% до около 30% по массе на основе общей массы композиции, и выбран из одного или нескольких из (мет)акрилатного

полимера или сополимера, метилметакрилат-бутилметакрилат-диметиламиноэтилметакрилатного сополимера, диметиламиноэтил(мет)акрилата, диэтиламиноэтил(мет)акрилата, пиперидинэтил(мет)акрилата, трет-бутиламиноэтил(мет)акрилата, бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата, метилметакрилатного сополимера или их комбинации, и присутствует в количестве от около 2,5% до около 30% (по массе) от общей массы таблетки.

5. Композиция по п. 2, где дезинтегрант присутствует в количестве от около 2% до около 25% по массе на основе общей массы композиции, и выбран из одного или нескольких из кросповидона, кросповидона XL-10, кроскармеллозы натрия, производного целлюлозы, поперечно-сшитых производных крахмала, прежелатинизированного крахмала, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы или их комбинаций.

6. Композиция по п. 2, где глидант в экстрагранулярном материале выбран из одного или нескольких из диоксида кремния, кукурузного крахмала и талька, или их смесей.

7. Композиция по п. 2, где смазочный материал в экстрагранулярном материале выбран из одного или нескольких из стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, полиэтиленгликоля или стеаратов, таких как стеарат магния, или их смеси.

8. Композиция по п. 2, которая демонстрирует значение T_{max} , находящееся в диапазоне от 2 до 2,5 часов, что является сниженным значением T_{max} по сравнению с коммерческим препаратом Рабепразола DR в таблетках по 20 мг, которое составляет 4,17 часа.

9. Твердая пероральная лекарственная форма рабепразола с модифицированным высвобождением, пригодная для приема один раз в день, включающая:

(iv) сердцевину, содержащую терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(v) барьерное покрытие или суб-покрытие вокруг лекарственной сердцевины, содержащее один или более полимеров и подщелачивающий агент;

(vi) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, имеющий растворимость при pH выше 5,5; и

(vii) необязательно, слой покрытия для импульсного высвобождения, содержащий водонерастворимые полимеры, водорастворимые полимеры, энтеросолюбильные полимеры, воски и их смеси.

10. Композиция по п. 9, где подщелачивающий агент в лекарственной сердцевине выбран из гидроксида натрия, гидроксида магния, оксида магния, оксида натрия или их

комбинации.

11. Композиция по п. 9, где готовая лекарственная форма представляет собой гранулу, капсулу или таблетку.

12. Композиция по пп. 1, 2 и 9, где полимер в барьерном покрытии или суб-покрытии присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе на основе общей массы композиции и выбран из этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и ее производных, гидроксипропилцеллюлозного полимера и его производных, и их комбинаций.

13. Композиция по пп. 1, 2 и 9, где барьерное покрытие или суб-покрытие содержит этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозный полимер и подщелачивающий агент.

14. Композиции по пп. 1, 2 и 9, где соотношение полимеров этилцеллюлозы: ГПЦ в слое барьерного покрытия/суб-покрытия составляет примерно 0:100, примерно 20:80, примерно 50:50, более предпочтительно составляет примерно 25:75 для обеспечения удовлетворительного растворения *in vitro*.

15. Композиция по пп. 1, 2 и 9, где энтеросолюбильный полимер в энтеросолюбильном покрытии присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе на основе общей массы композиции, и выбран из одного или нескольких из (мет)акрилатного полимера или сополимера, метакрилат-бутилметакрилат-диметиламиноэтилметакрилатного сополимера, диметиламиноэтил(мет)акрилата, диэтиламиноэтил(мет)акрилата, пиперидинэтил(мет)акрилата, трет-бутиламиноэтил(мет)акрилата, целлюлозы ацетата фталата (CAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), поливинилацетата фталата, целлюлозы ацетата тримеллитата, шеллака, полиметакриловой кислоты, полиметилметакрилата, полиэтилметакрилата, полиэтилакрилата, или их комбинаций.

16. Композиции по пп. 1, 2 и 9, где указанная композиция при приеме внутрь проявляет биоэквивалентность по отношению к коммерческим таблеткам Рабепразола 20 мг DR у человека натощак и определяется по:

(а) 90% доверительному интервалу для среднего значения AUC (0-t), который составляет от 80% до 125%, и

(б) 90% доверительному интервалу для среднего значения AUC (0-∞), который составляет от 80% до 125%.

17. Композиция по пп. 1, 2 и 9, которая демонстрирует C_{max} от около 600 нг.ч/мл до около 1200 нг.ч/мл.

18. Композиция по пп. 1, 2 и 9, которая дополнительно содержит одно или

несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из связующего агента, наполнителя, разбавителя, поверхностно-активного вещества, глиданта, lubricанта, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси или комбинации.

19. Способ получения перорально диспергируемых композиций, содержащих рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, включающий стадии:

(a) нанесения слоя защитного покрытия на инертные сахарные сферы;

(b) получения множества сердцевин или множества единиц/гранул, содержащих терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(c) нанесения барьерного покрытия или суб-покрытия вокруг слоя лекарственного средства, содержащего полимер этилцеллюлозы и гипермеллозы и его производные всех марок, такие как фталат, ацетат, HPC SSL, HPC LF, на единицы/гранулы со стадии (b) с получением множества гранул с суб-покрытием;

(d) нанесения раствора или дисперсии, содержащих энтеросолюбильный полимер, на множество сердцевин со стадии (c), с получением, таким образом, множества сердцевин/гранул с энтеросолюбильным покрытием;

(e) нанесения раствора или дисперсии, содержащих противоположный по растворимости в кишечнике полимер, на сердцевин с энтеросолюбильным покрытием со стадии (d), с получением, таким образом, множества единиц/гранул с противоположным по растворимости в кишечнике покрытием;

(f) смешивания множества единиц/гранул, полученных на стадии (e), с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из группы, состоящей из связующего агента, наполнителя, разбавителя, поверхностно-активного вещества, глиданта, lubricанта, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси или комбинации; и

(g) прессования смеси со стадии (f), с получением в результате прессованной перорально диспергируемой таблетки.

20. Способ получения твердых пероральных композиций с модифицированным высвобождением, содержащих рабепразол или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный способ включает стадии:

(а) получения сердцевин, содержащих терапевтически эффективное количество рабепразола, стабилизированного подщелачивающим агентом;

(b) нанесения барьерного покрытия или суб-покрытия вокруг слоя лекарственного средства, содержащего полимеры и подщелачивающий агент, на единицы/гранулы со стадии (b) с получением множества гранул с суб-покрытием;

(с) нанесения раствора или дисперсии, содержащих энтеросолюбильный полимер, на множество сердцевин со стадии (с), с получением, таким образом, множества сердцевин/ гранул с энтеросолюбильным покрытием;

(d) необязательно, нанесения слоя покрытия с импульсным высвобождением на сердцевину с энтеросолюбильным покрытием со стадии (d), с получением, таким образом, множества гранул с многослойным покрытием; и либо

(е) смешивания множества единиц/гранул, полученных на стадии (е), с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из группы, состоящей из связующего агента, наполнителя, разбавителя, поверхностно-активного вещества, глиданта, смазочного агента, пластификатора, антислеживающего агента, щелочного вещества, агента для повышения тоничности, увлажняющего агента, буферного вещества, консерванта, ароматизатора, замутнителя, красителя, антиоксиданта, или их смеси или комбинации, и прессования смеси, с получением в результате спрессованной перорально диспергируемой таблетки, или

f) фасовки заранее определенного количества гранул с многослойным покрытием в капсулы.

21. Применение композиций по пп. 1, 2 и 9 для лечения желудочного расстройства, выбранного из желудочного рефлюкса, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ларингофарингеального рефлюкса, ларингита, диспепсии, пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита, гастрита, гастрином, синдрома Золлингера-Эллисона, пептических язв или избыточного количества *Helicobacter pylori*, или их комбинаций.