

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292455** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.23

(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СОЕДИНЕНИЕ-ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

(31) 10-2020-0024657; 10-2020-0043047

(32) 2020.02.27; 2020.04.08

(33) KR

(86) PCT/IB2021/051609

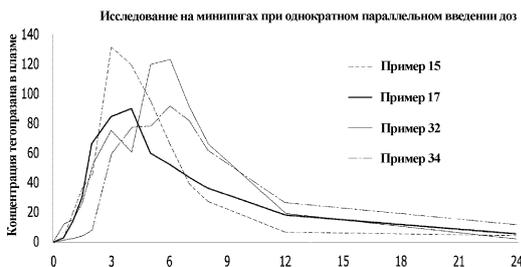
(87) WO 2021/171239 2021.09.02

(71) Заявитель:
ЭйчКей ИННО.Эн КОРПОРЕЙШН
(KR)

(72) Изобретатель:
Ли Сучуль, Чон Ын Кён, Чо Ён Дэ, Ли
Сон А, Ким Дон Хён, Ким Мёнчжун,
Чжу Со Хён, Ким Бон Тэ (KR)

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

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение-производное бензимидазола. В частности, настоящее изобретение относится к составу, способному обеспечивать поддержание устойчивой концентрации соединения-производного бензимидазола в крови.



A1

202292455

202292455

A1

РСТ/IV2021/051609

**МПК: A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/4184 (2006/01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СОЕДИНЕНИЕ- ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение-производное бензимидазола. В частности, настоящее изобретение относится к составу, способному обеспечивать поддержание устойчивой концентрации соединения-производного бензимидазола в крови.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тегопразан является первым в мире конкурирующим с калием блокатором кислоты (P-CAB), имеет механизм, сходный с механизмом действия антагониста кислотного насоса (АРА) и блокирует секрецию желудочной кислоты, конкурируя с ионами калия за связывание с ферментом H^+/K^+ -АТФазой (протонный насос), секретирующей ионы H^+ , входящие в состав желудочной кислоты, из париетальных клеток желудка в просвет желудка. Поскольку тегопразан не является пролекарством, таким как ингибитор протонного насоса (РРІ), он не требует процесса активации и, таким образом, действует не только на активный протонный насос, но и на неактивный протонный насос. Таким образом, преимущества тегопразана заключаются в быстром проявлении его действия и достижении максимального эффекта в пределах одного часа.

Тем не менее, в целом, чтобы лекарственное средство оказывало ожидаемый эффект, необходимо поддерживать его концентрацию в крови на определенном уровне или выше. Для поддержания концентрации лекарственного средства в крови от больного требуется неоднократный прием назначенного лекарственного средства в соответствии с определенным графиком. В этом случае частый прием лекарственного средства снижает соблюдение пациентом режима лечения, в результате чего во многих случаях ожидаемый терапевтический эффект не достигается. Так, в случае заболевания, при котором лекарственное средство необходимо принимать в течение длительного периода времени или нужно поддерживать концентрацию лекарственного средства в крови на определенном уровне или выше в то время, когда пациент не может его принимать,

частота и способ приема лекарственного средства также являются важным фактором, который необходимо учитывать для повышения его терапевтического эффекта.

Соответственно, существует потребность в разработке состава, способного обеспечивать поддержание терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства в крови, поскольку не возникает проблем со скоростью всасывания лекарственного средства при модификации высвобождения лекарственного средства.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая проблема

Задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции с модифицированным высвобождением, содержащей тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и модифицирующий высвобождение агент.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, содержащей ядро, содержащее тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и сформированный на ядре слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение капсулы, заполненной указанной фармацевтической композицией с модифицированным высвобождением.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение таблетки, содержащей указанную фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение состава, содержащего первую фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента; и вторую фармацевтическую композицию, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и высвобождает этот активный ингредиент немедленно.

Техническое решение

Термины, которые конкретно не определены в настоящем описании, будут пониматься как имеющие такое же значение, которое обычно используется в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Кроме того, выражения в единственном числе включают выражения во множественном числе, а выражения во

множественном числе включают выражения в единственном числе, если в их контексте не указано иное.

В настоящем описании такие термины, как «первый» и «второй», используются только для классификации и не предназначены для указания порядка или местоположения.

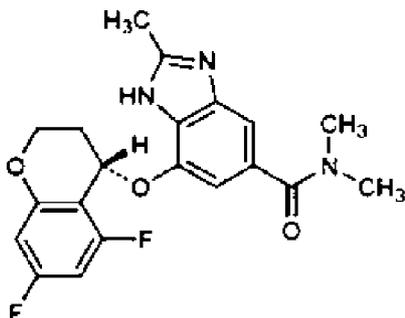
В настоящем описании пункты разделены произвольно только для удобства описания, и содержание любого отдельного пункта не должно интерпретироваться как подчиненное этому пункту.

В настоящем описании многослойная таблетка может представлять собой таблетку, в которой один или более слоев, окружающих ядро, расположены на ядре, и указанные один или более слоев могут представлять собой слои покрытия и/или слои матрицы. Например, многослойная таблетка может представлять собой таблетку типа «таблетка в таблетке» («tab-in-tab»), как показано на ФИГ. 1А.

Кроме того, в настоящем описании многослойная таблетка может быть представлена в форме, в которой один или более слоев непрерывно расположены друг на друге, как показано на ФИГ. 1В. Например, многослойная таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, трехслойную таблетку и т. д.

В настоящем описании тегопразан представляет собой соединение, представленное следующей формулой I, и имеет химическое название (S)-4-(5,7-дифторхроман-4-илокси)-N,N,2-триметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид).

[Формула I]



В настоящем описании термин «тегопразан» может относиться к тегопразану, его оптическому изомеру, его фармацевтически приемлемой соли, его гидрату или сольвату, или их смеси. Кроме того, в настоящем описании термин «тегопразан» может использоваться взаимозаменяемо с термином «активный ингредиент».

В настоящем изобретении «фармацевтически приемлемая соль» может

представлять собой соль присоединения кислоты или соль присоединения основания. Соль присоединения кислоты может быть получена из кислоты, которая образует нетоксичную соль, и ее примеры включают соли ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат. Примеры соли присоединения основания включают соли щелочных металлов, такие как соли лития, соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния; соли аммония; и соли органических оснований, такие как соли триэтиламина, соли диизопропиламина или соли циклогексиламина. Соль присоединения основания может представлять собой, в частности, соль щелочного металла, более конкретно соль натрия.

Обзор подходящих солей см. в “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). При необходимости фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может быть легко получена путем смешивания раствора соединения формулы I с желаемой кислотой или желаемым основанием. Соль может быть осаждена из раствора и собрана посредством фильтрования, или соль может быть извлечена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированного состояния до почти неионизированного состояния.

Используемый здесь термин «немедленное высвобождение (IR)» означает, что активный ингредиент высвобождается немедленно или в течение короткого времени после введения.

Используемый здесь термин «контролируемое высвобождение (CR)» или «модифицированное высвобождение (MR)» означает, что высвобождение лекарственного средства контролируется таким образом, что активный ингредиент высвобождается в определенном месте желудочно-кишечного тракта или через определенное время после приема лекарственного средства, или высвобождается в желудочно-кишечном тракте замедленным образом в течение длительного периода времени, или высвобождается замедленным образом в течение длительного периода

времени при высвобождении в определенном месте желудочно-кишечного тракта или через определенное время после приема лекарственного средства. То есть в настоящем описании термин «модифицированное высвобождение» или «контролируемое высвобождение» может включать отсроченное высвобождение и/или пролонгированное высвобождение или замедленное высвобождение. В частности, «модифицированное высвобождение» или «контролируемое высвобождение» может представлять собой либо отсроченное высвобождение, при котором лекарственное средство высвобождается через определенное время после приема лекарственного средства; либо замедленное высвобождение, при котором лекарственное средство медленно высвобождается в течение длительного периода времени в течение определенного времени после приема лекарственного средства; либо отсроченное высвобождение и замедленное высвобождение, при которых лекарственное средство медленно высвобождается в течение определенного периода времени, при этом оно высвобождается через определенное время после приема лекарственного средства. Например, отсроченное высвобождение может означать, что лекарственное средство начинает высвобождаться в среде, отличной от желудочного сока, после приема лекарственного средства, а замедленное высвобождение может означать, что лекарственное средство непрерывно высвобождается в области от среды желудочного сока до кишечной среды после приема лекарственного средства, или что лекарственное средство высвобождается замедленным образом после того, как лекарственное средство начинает высвобождаться в среде, отличной от желудочного сока. Используемые в настоящем документе термины «модифицированное высвобождение» и «контролируемое высвобождение» могут быть взаимозаменяемыми.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и модифицирующий высвобождение агент.

В примерах настоящего изобретения указанный модифицирующий высвобождение агент может включать по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать агент

замедленного высвобождения.

В другом воплощении фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать энтеросолюбильный агент.

В другом воплощении фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, обеспечивающую модифицированное высвобождение тегопразана. Например, высвобождение тегопразана из указанной фармацевтической композиции может быть отсроченным, или замедленным, или отсроченным и замедленным. В частности, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может достигать кишечника (например, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника и т. д.) после прохождения через среду желудочного сока и высвобождать тегопразан (то есть отсроченное высвобождение), или может непрерывно высвобождаться, начиная со среды желудочного сока, в течение длительного периода времени, или может достигать кишечника после прохождения через среду желудочного сока и начинать высвобождать тегопразан (отсроченное высвобождение) и высвобождать тегопразан замедленным образом в течение длительного периода времени.

Таким образом, фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может обеспечивать поддержание высокой концентрации активного ингредиента тегопразана в крови до определенного момента времени после приема лекарственного средства и, следовательно, может значительно улучшать соблюдение пациентом режима лечения. В частности, композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает высвобождение тегопразана после прохождения через среду желудочного сока или замедленное высвобождение в области от среды желудочного сока до кишечной среды, или начало высвобождения после прохождения через среду желудочного сока и замедленное высвобождение. Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению может проявлять лекарственный эффект даже по прошествии определенного времени после приема лекарственного средства и, следовательно, может значительно улучшать соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, композиция согласно настоящему

изобретению может проявлять превосходный лекарственный эффект в течение длительного времени даже в низкой дозе и, следовательно, минимизировать побочные эффекты и максимизировать лекарственный эффект.

Указанная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением может проявлять превосходное растворение даже в среде, имеющей более высокое значение рН, чем среда желудочного сока, и вследствие этого проявлять превосходное растворение в таких средах, как среды кишечной жидкости, например двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника. Кроме того, она может модифицировать высвобождение лекарственного средства таким образом, что терапевтическая концентрация тегопразана в крови может быть достигнута без снижения скорости его растворения даже в случае если тегопразан либо высвобождается отсроченным образом, либо высвобождается замедленным образом после высвобождения отсроченным образом.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать частицу, содержащую тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват или их смесь в качестве активного ингредиента.

В настоящем изобретении термин «частица» может использоваться взаимозаменяемо с термином «содержащая тегопразан частица».

В примерах настоящего изобретения указанная частица может представлять собой пеллету, таблетку или гранулу.

В случае если указанная частица представляет собой пеллету, указанная пеллета может содержать инертную частицу и слой активного ингредиента, который содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват или их смесь в качестве активного ингредиента, сформированный на указанной инертной частице.

Указанная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением может содержать модифицирующий высвобождение агент внутри и/или снаружи слоя активного ингредиента. Например, указанная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением может содержать модифицирующий высвобождение агент внутри слоя активного ингредиента, или может содержать слой модифицирующего высвобождение агента, сформированный на слое

активного ингредиента, или может содержать как модифицирующий высвобождение агент в слое активного ингредиента, так и слой с модифицированным высвобождением, сформированный на слое активного ингредиента.

Указанный модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения и/или энтеросолюбильный агент. Например, когда указанная композиция содержит модифицирующий высвобождение агент как внутри, так и снаружи слоя активного ингредиента, модифицирующий высвобождение агент, включенный в слой активного ингредиента, и модифицирующий высвобождение агент, включенный снаружи слоя активного ингредиента, могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В частности, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент или оба из них могут быть включены в слой активного ингредиента, и агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент или оба из них могут быть включены снаружи слоя активного ингредиента, при этом указанные агенты, включенные внутри и снаружи слоя активного ингредиента, могут быть независимыми друг от друга.

В примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри слоя активного ингредиента. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен снаружи слоя активного ингредиента. В этом случае указанный агент замедленного высвобождения может быть включен в слой, содержащий агент замедленного высвобождения, сформированный на слое активного ингредиента. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри и снаружи слоя активного ингредиента. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри слоя активного ингредиента, и энтеросолюбильный агент может быть включен снаружи слоя активного ингредиента. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри слоя активного ингредиента, и агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент могут быть включены снаружи слоя активного ингредиента, и в этом случае слой агента замедленного высвобождения, сформированный на слое активного ингредиента, и слой энтеросолюбильного агента, сформированный на слое агента замедленного высвобождения, могут быть включены снаружи слоя активного ингредиента.

В одном из воплощений указанная пеллета может содержать инертную частицу и

слой активного ингредиента, сформированный на указанной инертной частице, при этом слой активного ингредиента может содержать первый модифицирующий высвобождение агент. В другом воплощении указанная пеллета может содержать слой второго модифицирующего высвобождение агента, содержащий второй модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое активного ингредиента, содержащем первый модифицирующий высвобождение агент. Или, в другом воплощении, указанная пеллета может содержать инертную частицу, слой активного ингредиента, сформированный на указанной инертной частице, и слой первого модифицирующего высвобождение агента, сформированный на слое активного ингредиента.

В приведенных выше воплощениях указанный первый модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения и указанный второй модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения или энтеросолюбильный агент. В одном из примеров указанный второй модифицирующий высвобождение агент может представлять собой энтеросолюбильный агент. В других примерах указанный второй модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения, и в этом случае указанная пеллета может содержать слой третьего модифицирующего высвобождение агента, сформированный на слое второго модифицирующего высвобождение агента, и указанный слой третьего модифицирующего высвобождение агента может содержать энтеросолюбильный агент.

Слой активного ингредиента и слой модифицирующего высвобождение агента могут каждый независимо содержать фармацевтически приемлемую добавку. Указанная фармацевтически приемлемая добавка может включать, но без ограничения ими, например, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель и эксципиент. Содержание и тип фармацевтически приемлемой добавки могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники.

В случае если указанная пеллета содержит множество слоев модифицирующего высвобождение агента на слое активного ингредиента, между одним слоем и другим может быть включен дополнительный слой. Указанный дополнительный слой может облегчать нанесение последующего слоя или выполнять функцию предотвращения вступления компонентов, содержащихся в двух слоях, в непосредственный контакт друг с другом с взаимодействием друг с другом или снижением стабильности в результате

этого. В настоящем изобретении термин «дополнительный слой» может использоваться взаимозаменяемо с термином «изолирующий слой».

Термин «инертная частица» в контексте настоящего описания может относиться к фармацевтической добавке, которая представляет собой вещество правильной или неправильной формы, которое не содержит вещества, обладающего фармакологической активностью. В настоящем изобретении указанная инертная частица может быть применена отдельно или может быть смешана с активным ингредиентом и/или другими фармацевтически приемлемыми добавками и может выполнять функцию затравки для нанесения слоя, который сформирован в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

В примерах настоящего изобретения указанная инертная частица включает, например, любое одно или более чем одно, выбранное из фармацевтически приемлемых инертных веществ, таких как белый сахар, лактоза, крахмал, маннит, сахароза, декстрин или микрокристаллическая целлюлоза, и предпочтительно включает сахарозу, но без ограничения ей.

В примерах настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать органическую кислоту. Согласно одному из примеров указанная инертная частица может включать органическую кислоту или может представлять собой вещество, полученное только с применением органической кислоты. Согласно другому примеру слой, содержащий органическую кислоту, может быть отдельно расположен в ядре или снаружи ядра.

Указанная органическая кислота может служить для улучшения растворимости активного ингредиента. В случае если указанная фармацевтическая композиция содержит органическую кислоту, указанная органическая кислота может служить для улучшения растворения тегопразана и увеличения скорости его всасывания *in vivo*. Например, когда содержащий энтеросолюбильный агент слой в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению полностью или частично растворяется в слабощелочных условиях, тегопразан растворяется или суспендируется, и когда органическая кислота, содержащаяся в указанной фармацевтической композиции, растворяется, растворимость суспендированного тегопразана увеличивается, так что скорость его растворения и всасывания *in vivo* может быть улучшена.

Указанная органическая кислота может представлять собой, например, любую одну или более чем одну, выбранную из винной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной

кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты. В частности, указанная органическая кислота может представлять собой любую одну или более чем одну, выбранную из винной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты. Более конкретно, указанная органическая кислота может представлять собой винную кислоту, но без ограничения ей. Кроме того, в настоящем изобретении указанная органическая кислота может включать гидратную или солевую форму.

В примерах настоящего изобретения массовое соотношение между инертной частицей и активным ингредиентом, включенным в ядро, может составлять от 5:1 до 1:5, конкретно от 3:1 до 1:3, более конкретно от 1,5:1 до 1:1,5, еще более конкретно 1:1, но без ограничения этим.

В примерах настоящего изобретения слой активного ингредиента может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку. Например, слой активного ингредиента может содержать повидон, полиэтиленгликоль, тальк, полисорбат или их смесь.

В настоящем изобретении указанная инертная частица может быть получена традиционным способом получения, таким как прямое прессование, прессование безводных, влажных или спеченных гранул, экструзия и последующее округление, влажная или сухая грануляция или прямое пеллетирование. В частности, в случае если указанная инертная частица представляет собой пеллету, она может быть получена посредством тарельчатого способа (pan method) на грануляционном диске (pelletizing plate) или экструзии/округления, но без ограничения этим.

В случае если указанная частица представляет собой гранулу, указанная гранула может представлять собой гранулу, полученную из смеси активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В этом случае указанная гранула может представлять собой влажную гранулу или сухую гранулу.

В примерах настоящего изобретения указанная гранула может содержать модифицирующий высвобождение агент внутри и снаружи гранулы, и указанный модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения и/или энтеросолюбильный агент. В случае если модифицирующий высвобождение агент включен внутри гранулы, указанная гранула может быть образована из смеси активного ингредиента и модифицирующего высвобождение агента. В случае если модифицирующий высвобождение агент включен снаружи

гранулы, указанный модифицирующий высвобождение агент может быть включен снаружи гранулы (на грануле), содержащей активный ингредиент, или гранулы, содержащей активный ингредиент и модифицирующий высвобождение агент. В случае если указанная гранула содержит модифицирующие высвобождение агенты как внутри, так и снаружи гранулы, модифицирующий высвобождение агент, включенный внутри гранулы, и модифицирующий высвобождение агент, включенный снаружи гранулы, могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В частности, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент или оба из них могут быть включены внутри гранулы, и агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент или оба из них могут быть включены снаружи гранулы, и в этом случае модифицирующие высвобождение агенты, включенные внутри и снаружи гранулы, могут быть независимыми друг от друга.

В примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри гранулы. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен снаружи гранулы. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри и снаружи гранулы. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри гранулы, и энтеросолюбильный агент может быть включен снаружи гранулы. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент могут быть включены снаружи гранулы, содержащей или не содержащей агент замедленного высвобождения, и в этом случае указанная гранула может содержать слой агента замедленного высвобождения, сформированный снаружи гранулы, и слой энтеросолюбильного агента, сформированный на слое агента замедленного высвобождения.

В случае если указанная частица представляет собой таблетку, указанная таблетка может находиться в форме таблетки, полученной путем таблетирования гранулы, пеллеты или их смеси, которая содержит активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. В этом случае указанная гранула может представлять собой влажную гранулу или сухую гранулу, и указанная пеллета может содержать содержащий активный ингредиент слой покрытия в инертной частице.

Указанная таблетка может содержать модифицирующий высвобождение агент внутри таблетки и/или снаружи таблетки (на таблетке), и описание указанного

модифицирующего высвобождение агента может быть таким же, как описание, приведенное выше в отношении модифицирующего высвобождение агента внутри и/или снаружи каждого из пеллеты и гранулы, если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения указанная таблетка может содержать агент замедленного высвобождения внутри таблетки. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен снаружи таблетки (на таблетке). В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри и снаружи таблетки. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения может быть включен внутри таблетки, и энтеросолюбильный агент может быть включен снаружи таблетки. В других примерах настоящего изобретения агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент могут быть включены снаружи таблетки, содержащей или не содержащей агент замедленного высвобождения, и в этом случае указанная таблетка может содержать слой агента замедленного высвобождения, сформированный на таблетке, и слой энтеросолюбильного агента, сформированный на слое агента замедленного высвобождения.

В настоящем изобретении активный ингредиент тегопразан может существовать в кристаллической или аморфной форме.

В примерах настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, содержащую ядро, содержащее тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват или их смесь в качестве активного ингредиента, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформированный на указанном ядре.

Указанный слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, может включать слой, содержащий агент замедленного высвобождения, и/или слой, содержащий энтеросолюбильный агент. В настоящем изобретении термины «слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент», «слой, содержащий агент замедленного высвобождения» и «слой, содержащий энтеросолюбильный агент» могут использоваться взаимозаменяемо с термином «слой модифицирующего высвобождение агента», «слой агента замедленного высвобождения» и «слой энтеросолюбильного агента», соответственно.

В настоящем описании термин «ядро» относится к части, составляющей центр

или сердцевину фармацевтической композиции. Указанное ядро может быть полностью покрыто слоем покрытия, который будет сформирован позднее, и расположено в центре фармацевтической композиции, но часть ядра может не иметь покрытия в пределах, в которых его функция существенно не отличается от функции полностью покрытого ядра. Указанное ядро также может быть расположено со смещением в одну из сторон фармацевтической композиции.

Указанное ядро может содержать частицу, содержащую тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват или их смесь в качестве активного ингредиента, или указанное ядро может представлять собой указанную частицу.

Указанная частица по существу является такой же, как описано выше в отношении частицы, содержащей тегопразан, если не имеется противоречий.

В частности, в примерах настоящего изобретения указанное ядро может содержать инертную частицу и содержащий активный ингредиент слой активного ингредиента, сформированный на указанной инертной частице.

Указанная инертная частица и указанный слой активного ингредиента по существу являются такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

Согласно примерам настоящего изобретения указанное ядро может представлять собой смесь активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В этом случае указанный активный ингредиент и указанная фармацевтически приемлемая добавка могут присутствовать по всему объему ядра и, например, могут быть смешаны в форме единой матрицы. Согласно одному из примеров указанное ядро может представлять собой гранулу, полученную из смеси активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В этом случае указанная гранула может представлять собой влажную гранулу или сухую гранулу. Согласно другому примеру указанное ядро может находиться в форме таблетки-ядра, полученной путем таблетирования гранулы, пеллеты или их смеси, которая содержит активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. В этом случае указанная гранула может представлять собой влажную гранулу или сухую гранулу, и указанная пеллета может содержать содержащий активный ингредиент слой покрытия на инертной частице.

Указанная фармацевтически приемлемая добавка может включать, но без ограничения ими, например, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель и эксципиент.

Указанное ядро может содержать модифицирующий высвобождение агент, в частности, указанное ядро может содержать агент замедленного высвобождения и/или энтеросолюбильный агент. Более конкретно, указанное ядро может содержать агент замедленного высвобождения.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать агент замедленного высвобождения.

В настоящем изобретении указанный агент замедленного высвобождения может представлять собой вещество, способное высвобождать лекарственное средство замедленным образом в течение заданного периода времени путем снижения скорости высвобождения указанного лекарственного средства из фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. В настоящем изобретении указанный агент замедленного высвобождения может содержать не растворимое в воде и/или плохо растворимое в воде вещество, обладающее свойством, достаточным для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента, например вязкостью, достаточной для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента, но без ограничения этим. Например, в случае если агент замедленного высвобождения в настоящем изобретении содержит не растворимое в воде и/или плохо растворимое в воде вещество, указанное не растворимое в воде и/или плохо растворимое в воде вещество может быть применено в комбинации с растворимым в воде веществом, но без ограничения этим. В настоящем изобретении указанный агент замедленного высвобождения может включать одно или более веществ, выбранных из известных агентов замедленного высвобождения, например, включая сополимер метакриловой кислоты, полиэтиленоксид, ацетат целлюлозы, коповидон, гидроксипропилэтилцеллюлозу, глицерилдистеарат, метилцеллюлозу, поливиниловый спирт, этилцеллюлозу, сополимеры полиэтиленгликоля и поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), микрокристаллическую целлюлозу, маннит, сахарозу, лактозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, натрий карбоксиметилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, натуральную камедь, синтетическую камедь, сополимеры поливинилпирролидона, повидон, желатин, крахмал, высокодисперсный диоксид кремния, тальк или их смеси, но без ограничения ими. В частности, в настоящем изобретении указанный агент замедленного высвобождения может представлять собой, но без ограничения ими, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер

полиэтиленгликоля и поливинилового спирта, полиэтиленоксид, сополимер метакриловой кислоты, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, повидон, тальк или их смесь. В примерах настоящего изобретения указанный агент замедленного высвобождения может включать по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из поливинилового спирта, полиэтиленоксида, сополимера метакриловой кислоты, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, повидона и талька. В других примерах настоящего изобретения указанный агент замедленного высвобождения может включать одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленоксида, сополимера метакриловой кислоты, поливинилового спирта, этилцеллюлозы, повидона и талька.

В примерах настоящего изобретения указанный агент замедленного высвобождения может быть включен внутри и/или снаружи ядра. В случае если указанный агент замедленного высвобождения включен внутри ядра, указанное ядро может представлять собой смесь активного ингредиента, агента замедленного высвобождения и фармацевтически приемлемой добавки, и указанный активный ингредиент, указанный агент замедленного высвобождения и указанная фармацевтически приемлемая добавка могут присутствовать по всему объему ядра и, например, могут быть смешаны в форме единой матрицы. Например, в случае если указанное ядро представляет собой пеллету, указанное ядро может содержать агент замедленного высвобождения в слое активного ингредиента, сформированном на инертной частице, и в случае если указанное ядро представляет собой гранулу, указанное ядро может содержать агент замедленного высвобождения вместе с активным ингредиентом внутри гранулы, и в случае если указанное ядро представляет собой таблетку, агент замедленного высвобождения может быть включен внутри таблетки. В случае если указанный агент замедленного высвобождения включен снаружи ядра, указанный агент замедленного высвобождения может быть сформирован на ядре так, чтобы окружать указанное ядро. Например, в случае если указанное ядро представляет собой пеллету, указанная пеллета может содержать слой агента замедленного высвобождения (содержащий указанный агент), сформированный на слое активного ингредиента. В случае если указанное ядро представляет собой гранулу, указанная гранула может содержать слой агента замедленного высвобождения (содержащий указанный агент), сформированный на грануле и окружающий указанную гранулу. В случае если указанное ядро представляет собой таблетку, указанная таблетка может

содержать слой агента замедленного высвобождения (содержащий указанный агент), сформированный на таблетке.

Указанный слой агента замедленного высвобождения может содержать фармацевтически приемлемую добавку и может содержать, например, тальк, но без ограничения этим. Содержание и тип фармацевтически приемлемой добавки, которая включена в слой агента замедленного высвобождения, могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники.

В случае если фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению содержит слой агента замедленного высвобождения, указанный слой агента замедленного высвобождения может быть включен в количестве примерно от 10 до 70 масс.%, в частности примерно от 10 до 50 масс.%, более конкретно от 10 до 40 масс.%, еще более конкретно примерно от 10 до 30 масс.% из расчета на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может содержать энтеросолюбильный агент.

В настоящем изобретении «энтеросолюбильный агент» относится к веществу, которое не растворяется в желудке, но достигает кишечника, например двенадцатиперстной кишки и т.д., и растворяется там. В частности, указанный энтеросолюбильный агент может представлять собой вещество, которое не растворяется в среде с желудочным рН (рН 2 или менее) и начинает растворяться в среде с кишечным рН (рН от 5 до 7,5).

В настоящем изобретении указанный энтеросолюбильный агент может представлять собой одно или более веществ, выбранных из известных энтеросолюбильных агентов. Например, указанный энтеросолюбильный агент может представлять собой, но без ограничения ими, любой один или более чем один, выбранный из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилацетата, бутирата-фталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионата-фталата целлюлозы, поливинилацетата-фталата, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата, гидроксипропилметилацетата, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы и их полимеров; шеллака; а также акриловой кислоты, метакриловой кислоты или их сложных эфиров или сополимера, образованного из них. В частности, сополимер,

образованный из акриловой кислоты, метакриловой кислоты или их сложных эфиров, может представлять собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (например, Eudragit L30D-55 и L100-55), сополимер метакриловой кислоты типа L (например, Eudragit L100), сополимер метакриловой кислоты типа S (например, Eudragit S100) и сополимер метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата (например, Eudragit FS30D).

Термин «сополимер метакриловой кислоты типа L» в контексте настоящего описания относится к анионному сополимеру, содержащему метакриловую кислоту и метилметакрилат в соотношении примерно 1:1 и имеющему название согласно IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) поли(метакриловая кислота-ко-метилметакрилат) 1:1.

Термин «сополимер метакриловой кислоты типа S» в контексте настоящего описания относится к анионному сополимеру, содержащему метакриловую кислоту и метилметакрилат в соотношении примерно 1:2 и имеющему название согласно IUPAC поли(метакриловая кислота-ко-метилметакрилат) 1:2.

В настоящем изобретении указанный энтеросолюбильный агент может представлять собой pH-зависимый энтеросолюбильный агент, и его примеры включают сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, растворимый при pH 5,5 или выше, сополимер метакриловой кислоты типа L, растворимый при pH 6,0 или выше, и сополимер метакриловой кислоты типа S, растворимый при pH 7,0 или выше.

Термин «pH-зависимый» в контексте настоящего описания означает, что вымывание или растворение энтеросолюбильного агента начинается в среде с конкретным или более высоким значением pH.

Термин «pH-зависимо растворимый» в контексте настоящего описания означает, что энтеросолюбильный агент растворяется в среде с конкретным или более высоким значением pH.

Согласно одному из воплощений настоящего изобретения, в случае если смесь энтеросолюбильных агентов содержит сополимер метакриловой кислоты типов L и S, сополимер метакриловой кислоты типа L и сополимер метакриловой кислоты типа S могут быть смешаны в массовом соотношении, составляющем, но без ограничения этим, от 1:3 до 0,2, конкретно от 1:1,5 до 1:0,4. Согласно другому воплощению, в случае если смесь энтеросолюбильных агентов содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата и сополимер метакриловой кислоты типа S, сополимер метакриловой

кислоты и этилакрилата и сополимер метакриловой кислоты типа S могут быть смешаны в массовом соотношении, составляющем, но без ограничения этим, от 0,3:1 до 3:1, в частности от 0,5:1 до 2:1.

В случае если фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению содержит энтеросолюбильные агенты в описанном выше соотношении, активный ингредиент тегопразан может высвобождаться отсроченным образом, так что тегопразан может проявлять достаточное лекарственное действие даже по прошествии определенного времени после его приема.

В примерах настоящего изобретения слой, содержащий энтеросолюбильный агент, может быть растворимым при pH 5,0 или выше, pH 5,5 или выше, pH 6,0 или выше или pH 6,5 или выше. Согласно одному из воплощений настоящего изобретения слой с модифицированным высвобождением может быть pH-зависимо растворимым при pH 5,5 или выше. Согласно другому воплощению указанный слой с модифицированным высвобождением может быть pH-зависимо растворимым при pH 6,0 или выше. Согласно другому воплощению указанный слой с модифицированным высвобождением может быть pH-зависимо растворимым при pH 6,5 или выше. Согласно другому воплощению указанный слой с модифицированным высвобождением может быть pH-зависимо растворимым при pH 7,0 или выше.

Термин «нерастворимый» или «плохо растворимый» в контексте настоящего описания относится к свойству какого-либо вещества, которое не растворяется или с трудом растворяется в растворителе, и, напротив, термин «растворимый» означает, что какое-либо вещество хорошо растворяется в растворителе.

В фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержащий энтеросолюбильный агент слой может быть включен в количестве примерно от 10 до 70 масс.%, конкретно примерно от 10 до 50 масс.%, более конкретно от 10 до 40 масс.%, еще более конкретно примерно от 10 до 30 масс.% из расчета на общую массу композиции.

В примерах настоящего изобретения, в случае если указанная композиция содержит энтеросолюбильный агент или слой, содержащий энтеросолюбильный агент, она может обладать кислотоустойчивостью. В частности, скорость растворения активного ингредиента в среде растворения с pH 1,2 может составлять менее 10% за 120 минут, более конкретно менее 5% за 120 минут. С другой стороны, скорость растворения активного ингредиента в среде растворения с pH 5 или более может составлять 50% или

выше, более предпочтительно 60% или выше в течение 360 минут.

Термин «кислотоустойчивость» в контексте настоящего описания относится к случаю, когда растворение активного ингредиента в кислых условиях составляет 10% или менее при определении в соответствии с рекомендациями по стандартам растворения для пероральных лекарственных средств. В целом, обеспечение кислотоустойчивости может быть определено путем измерения того, высвобождается ли активный ингредиент в течение 2 часов в условиях низкого pH (обычно pH от 1 до 2).

В настоящем изобретении скорость растворения может быть измерена согласно методу испытания «Растворение» 1 (методу с применением корзинки) или методу испытания «Растворение» 2 (методу с применением лопастной мешалки) из Фармакопеи. В частности, метод испытания «Растворение» может быть осуществлен при температуре среды растворения от 36,5 до 37,5°C, объеме среды растворения от 500 мл до 1000 мл и скорости вращения от 75 об/мин до 100 об/мин. В случае метода испытания «Растворение» 1 скорость вращения корзинки предпочтительно может составлять 100 об/мин, и в случае метода испытания «Растворение» 2 скорость вращения лопастной мешалки может составлять предпочтительно 75 об/мин.

Слой, содержащий энтеросолюбильный агент, согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку. Примеры добавки, которая может дополнительно содержаться, включают, но без ограничения ими, связующий агент, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель и эксципиент. Одна или более из фармацевтически приемлемых добавок могут содержаться в слое с модифицированным высвобождением, и их содержание и тип могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники. Например, слой, содержащий энтеросолюбильный агент, может содержать триэтилцитрат, полисорбат или их смесь в качестве фармацевтически приемлемой добавки.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более дополнительных слоев, содержащих только фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента. Указанный дополнительный слой может облегчать нанесение последующего слоя, когда указанную фармацевтическую композицию получают методом формирования множества слоев покрытия, или может выполнять функцию предотвращения вступления компонентов, содержащихся в двух слоях, в

непосредственный контакт друг с другом с взаимодействием друг с другом или снижением стабильности в результате этого. Термин «дополнительный слой» в настоящем изобретении может использоваться взаимозаменяемо с термином «разделительный слой» или «изолирующий слой».

Согласно примерам настоящего изобретения указанный дополнительный слой расположен между ядром и содержащим модифицирующий высвобождение агент слое и/или на содержащем модифицирующий высвобождение агент слое. Согласно другим примерам настоящего изобретения, в случае если указанная фармацевтическая композиция содержит два или более содержащих модифицирующий высвобождение агент слоев, указанный дополнительный слой может быть расположен между первым содержащим модифицирующий высвобождение агент слое и вторым содержащим модифицирующий высвобождение агент слое и/или на втором содержащем модифицирующий высвобождение агент слое.

Например, в случае если ядро фармацевтической композиции представляет собой таблетку, указанная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительный слой между таблеткой и содержащим модифицирующий высвобождение агент слое и/или на содержащем модифицирующий высвобождение агент слое. В случае если ядро фармацевтической композиции находится в форме, в которой слой активного ингредиента сформирован на инертной частице, указанная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительный слой между инертной частицей и слоем активного ингредиента; и/или между слоем активного ингредиента и содержащим модифицирующий высвобождение агент слое; и/или на содержащем модифицирующий высвобождение агент слое. В то же время, в случае если инертная частица состоит из органической кислоты или содержит ее и дополнительный слой включен между инертной частицей и слоем активного ингредиента, указанный дополнительный слой может выполнять функцию изолирующего слоя для подавления контакта между органической кислотой и активным ингредиентом. В этом случае контакт между активным ингредиентом тегопразаном и органической кислотой, содержащейся в инертной частице, может быть подавлен с помощью изолирующего слоя, так что стабильность тегопразана может поддерживаться на высоком уровне, его стабильность при хранении может быть увеличена, и эффект лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, может быть улучшен.

Согласно примеру настоящего изобретения в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть расположен на ядре, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, может быть сформирован на указанном дополнительном слое. Согласно другому примеру настоящего изобретения в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть расположен на инертной частице, слой активного ингредиента может быть расположен на указанном дополнительном слое, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, может быть расположен на указанном слое активного ингредиента. Согласно другому примеру настоящего изобретения в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению слой активного ингредиента может быть сформирован на инертной частице, и дополнительный слой, содержащий только фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть сформирован на указанном слое активного ингредиента. Согласно другому примеру настоящего изобретения в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть сформирован на инертной частице, слой активного ингредиента может быть сформирован на указанном дополнительном слое, дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть сформирован на указанном слое активного ингредиента, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, может быть сформирован на указанном дополнительном слое. В фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, если это необходимо, дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть сформирован на слое модифицирующего высвобождение агента согласно описанным выше воплощениям. В случае если инертная частица содержит органическую кислоту, дополнительный слой, сформированный между инертной частицей и слоем активного ингредиента, может выполнять функцию изолирующего слоя, который подавляет контакт между органической кислотой и активным ингредиентом.

Указанный дополнительный слой может быть сформирован более подходящим образом или может не быть сформирован в зависимости от способа и типа вещества, содержащегося в каждом слое.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция может не содержать дополнительного слоя, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, в указанной фармацевтической композиции может выполнять функцию изолирующего слоя.

В примерах настоящего изобретения, в случае если слой, содержащий органическую кислоту, сформирован отдельно, дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть расположен между слоем, содержащим органическую кислоту, и слоем, содержащим активный ингредиент, и может выполнять функцию изолирующего слоя, который блокирует контакт между органической кислотой и активным ингредиентом.

В примерах настоящего изобретения дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может содержать полимер. Указанный полимер может включать по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля. В частности, указанный полимер может включать гипромеллозу. В то же время, в случае если дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, содержит гипромеллозу, гипромеллоза может иметь вязкость от 5 до 50 мПа·с, предпочтительно от 3 до 15 мПа·с, в водном растворе при 25°C.

В настоящем изобретении дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, может содержать полимер в количестве примерно от 30 до 99 масс.%, в частности примерно от 35 до 90 масс.%, более конкретно примерно от 40 до 85 масс.% из расчета на общую массу дополнительных слоев.

Дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента согласно настоящему изобретению, может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку наряду с указанным полимером. Примеры добавок, которые могут дополнительно содержаться, включают, но без ограничения ими, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель и эксципиент, предпочтительно антиадгезионный агент и/или пластификатор. Содержание и тип

фармацевтически приемлемой добавки могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники. Например, указанная фармацевтически приемлемая добавка может представлять собой тальк.

Способ получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть выполнен в соответствии с традиционным методом, известным в области фармацевтики. Нанесение покрытия согласно указанному способу получения может быть выполнено с помощью обычного способа нанесения покрытия, известного в данной области техники, и в частности может быть выполнено с применением устройства для нанесения покрытий на pellets с псевдооживленным слоем. Например, в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению, в случае если частица, содержащая тегопразан, и/или ядро представляет собой pellet, и слой модифицирующего высвобождение агента (например, слой энтеросолюбильного агента) включен на слое ядра, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть получена путем: 1) распыления раствора покрытия, полученного путем растворения активного ингредиента в каком-либо растворителе, на инертную частицу с последующей сушкой с образованием слоя активного ингредиента и 2) распыления раствора покрытия, полученного путем растворения модифицирующего высвобождение агента в каком-либо растворителе, на указанный слой активного ингредиента. Указанный способ предназначен только для иллюстративных целей, и способ получения фармацевтической композиции не ограничивается этим. Кроме того, в случае если фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит модифицирующий высвобождение агент (например, агент замедленного высвобождения) внутри слоя активного ингредиента, раствор покрытия, полученный путем растворения активного ингредиента, содержит указанный модифицирующий высвобождение агент, и слой активного ингредиента может быть сформирован с применением раствора покрытия, содержащего указанный модифицирующий высвобождение агент. Кроме того, в случае если фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит множество слоев модифицирующего высвобождение агента, она может быть получена путем осуществления распыления раствора покрытия и его сушки согласно стадии 2), а затем распыления раствора покрытия, полученного путем растворения модифицирующего высвобождение агента (второго) в каком-либо растворителе, на слой модифицирующего высвобождение агента (первого). Кроме того, способ получения фармацевтической

композиции согласно настоящему изобретению может дополнительно включать стадию распыления и сушки раствора покрытия для формирования изолирующего слоя перед распылением раствора покрытия согласно стадии 1) и/или 2). Изолирующий слой, сформированный путем нанесения покрытия перед распылением раствора покрытия слоя активного ингредиента и/или слоя с модифицированным высвобождением, может служить для пространственного отделения слоев друг от друга для предотвращения контакта между компонентами, содержащимися в указанных слоях, с увеличением тем самым стабильности. Кроме того, указанный изолирующий слой может обладать преимуществом с точки зрения простоты изготовления (выхода, содержания и т.д.) путем придания шероховатости поверхности в процессе обработки или придания гладкости поверхности в процессе сглаживания пористой поверхности и обеспечения эффективного формирования слоя, который будет нанесен далее, и может служить для повышения прочности на истирание фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении растворитель раствора покрытия может быть выбран, например, из этанола, очищенной воды, изопропилового спирта, ацетона и их смесей, но без ограничения ими. Указанный раствор покрытия может содержать фармацевтически приемлемые добавки, включая, но без ограничения ими, связующий агент, пластификатор, антиадгезионный агент, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель, эксципиент или их смесь.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением может представлять собой капсулу, таблетку, пеллету или гранулу.

В примерах настоящего изобретения, в случае если указанная фармацевтическая композиция представляет собой пеллету, указанная пеллета может содержать ядро, содержащее инертную частицу и содержащий активный ингредиент слой покрытия, сформированный на указанной инертной частице. Слой покрытия, содержащий активный ингредиент, может содержать модифицирующий высвобождение агент. В одном из воплощений указанная пеллета может представлять собой пеллету, в которой слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформирован на ядре. Слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, количественно может быть представлен одним или более чем одним слоем, и в случае если указанный слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, имеет два или более слоев, модифицирующие высвобождение агенты, содержащиеся в соседних слоях, могут

отличаться друг от друга. Модифицирующий высвобождение агент, содержащийся в слое активного ингредиента, и модифицирующий высвобождение агент слоя модифицирующего высвобождение агента, сформированного на ядре, каждый независимо могут представлять собой агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент или и то, и другое. В одном из воплощений модифицирующий высвобождение агент, содержащийся в слое активного ингредиента, может представлять собой агент замедленного высвобождения, и модифицирующий высвобождение агент содержащего модифицирующий высвобождение агент слоя может представлять собой энтеросолюбильный агент. В другом воплощении, в случае если слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, содержит два слоя, фармацевтическая композиция может содержать ядро, слой, содержащий первый модифицирующий высвобождение агент, сформированный на указанном ядре, и слой, содержащий второй модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое, содержащем первый модифицирующий высвобождение агент, где первый модифицирующий высвобождение агент может представлять собой агент замедленного высвобождения и второй модифицирующий высвобождение агент может представлять собой энтеросолюбильный агент. При этом дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, может быть включен между инертной частицей, содержащим активный ингредиент слоем (слоем активного ингредиента), ядром и слоем модифицирующего высвобождение агента. При этом слой, содержащий активный ингредиент, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, могут содержать фармацевтически приемлемую добавку. В этом случае инертная частица, активный ингредиент, содержащий активный ингредиент слой, модифицирующий высвобождение агент, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, содержащий модифицирующий высвобождение агент слой, дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, и фармацевтически приемлемая добавка являются такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения, когда фармацевтическая композиция представляет собой гранулу, указанная гранула может представлять собой гранулу, содержащую ядро, содержащее активный ингредиент, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформированный на указанном ядре. В этом случае дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, может быть включен между ядром и слоем, содержащим модифицирующий высвобождение агент. В

качестве альтернативы указанная гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. В этом случае слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, может быть сформирован на ядре, которое представляет собой гранулу. В то же время дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, может быть включен между ядром и содержащим модифицирующий высвобождение агент слоем. В качестве альтернативы указанная гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку и модифицирующий высвобождение агент. В то же время слой модифицирующего высвобождение агента может быть включен на ядре, которое представляет собой гранулу. В описанных выше гранулах слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, количественно может быть представлен одним или более чем одним слоем, и в случае если указанный слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, имеет два или более слоев, модифицирующие высвобождение агенты, включенные в указанные слои, могут отличаться друг от друга. При этом инертная частица, активный ингредиент, содержащий активный ингредиент слой, модифицирующий высвобождение агент, содержащий модифицирующий высвобождение агент слой, дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, и фармацевтически приемлемая добавка являются такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения, в случае если фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, указанная таблетка может представлять собой таблетку, содержащую активный ингредиент, и в этом случае указанная таблетка может представлять собой таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы или пеллеты, содержащей фармацевтически приемлемую добавку. При этом указанная таблетка-ядро может содержать модифицирующий высвобождение агент. Кроме того, указанная таблетка может представлять собой таблетку, в которой слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформирован на таблетке-ядре. Например, указанная таблетка может быть сформирована путем таблетирования гранулы, содержащей активный ингредиент, где указанная гранула может содержать либо ядро, содержащее активный ингредиент, либо слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, расположенный на ядре. В этом случае ядро, содержащее

активный ингредиент, может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку, и может дополнительно содержать модифицирующий высвобождение агент. В качестве альтернативы указанная таблетка может представлять собой таблетку, сформированную путем таблетирования гранулы (влажной гранулы или сухой гранулы), образованной из смеси, содержащей активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку и модифицирующий высвобождение агент. Указанная таблетка может дополнительно содержать модифицирующий высвобождение агент на таблетке. В этом случае дополнительный слой, содержащий фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, может быть дополнительно включен между ядром и содержащим модифицирующий высвобождение агент слоем. При этом гранула, пеллета, активный ингредиент, содержащий активный ингредиент слой, модифицирующий высвобождение агент, содержащий модифицирующий высвобождение агент слой, дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, и фармацевтически приемлемая добавка являются такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может быть приготовлена в виде пероральной лекарственной формы.

В настоящем изобретении композиция с модифицированным высвобождением может быть приготовлена в виде капсулы. В этом случае указанная капсула может быть заполнена таблеткой, гранулой, пеллетой или их смесью, где указанная таблетка, указанная гранула и указанная пеллета являются такими, как описано выше. В этом случае указанная капсула может дополнительно содержать порошок, который сам является активным ингредиентом, или порошок, который представляет собой либо смесь активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки, либо смесь активного ингредиента, фармацевтически приемлемой добавки и модифицирующего высвобождение агента. Например, указанная капсула может быть заполнена пеллетой, таблеткой или гранулой, или заполнена смесью указанного порошка и пеллеты, смесью указанного порошка и гранулы, смесью указанного порошка и таблетки, смесью пеллеты и таблетки, смесью пеллеты и гранулы или смесью таблетки и гранулы, или может быть заполнена смесью указанного порошка, пеллеты и таблетки, смесью указанного порошка, пеллеты и гранулы, смесью указанного порошка, гранулы и пеллеты, смесью

пеллеты, таблетки и гранулы или смесью указанного порошка, пеллеты, таблетки и гранулы.

Согласно примерам настоящего изобретения указанная капсула может быть заполнена пеллетой. Например, указанная капсула может представлять собой капсулу, заполненную пеллетой, которая содержит инертную частицу и содержащий активный ингредиент слой покрытия, который содержит активный ингредиент, сформированный на указанной инертной частице. В этом случае модифицирующий высвобождение агент на содержащем активный ингредиент слое и/или содержащий модифицирующий высвобождение агент слой, сформированный на ядре.

В настоящем изобретении композиция с модифицированным высвобождением может быть приготовлена в виде таблетки. Указанная таблетка может представлять собой таблетку, содержащую ядро, содержащее инертную частицу и содержащий активный ингредиент слой покрытия, сформированный на указанной инертной частице, и слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформированный на ядре, при этом указанная инертная частица может представлять собой таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы, содержащей фармацевтически приемлемую добавку. В качестве альтернативы указанная таблетка может быть сформирована путем таблетирования гранулы, пеллеты или их смеси, где указанная гранула и указанная пеллета являются такими, как описано выше. При этом указанная таблетка может дополнительно содержать порошок, который сам является активным ингредиентом. Например, указанная таблетка может быть сформирована путем таблетирования гранулы, содержащей активный ингредиент, где указанная гранула может содержать ядро, содержащее активный ингредиент, которое содержит модифицирующий высвобождение агент на ядре и/или слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, расположенный на ядре. В этом случае ядро, содержащее активный ингредиент, может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку, и в случае если указанное ядро содержит модифицирующий высвобождение агент, указанная смесь может дополнительно содержать модифицирующий высвобождение агент. В качестве альтернативы указанная таблетка может представлять собой таблетку, сформированную путем таблетирования гранулы (влажной гранулы или сухой гранулы), образованной из смеси, содержащей активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку и модифицирующий

высвобождение агент.

В случае если фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению содержит как агент замедленного высвобождения, так и энтеросолюбильный агент, фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может находиться в форме, в которой часть замедленного высвобождения, содержащая активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, и энтеросолюбильная часть, содержащая активный ингредиент и энтеросолюбильный агент, отделены друг от друга. Например, в случае если указанная фармацевтическая композиция представляет собой капсулу, указанная капсула содержит часть замедленного высвобождения, содержащую активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, и энтеросолюбильную часть, содержащую активный ингредиент и энтеросолюбильный агент, где указанная часть замедленного высвобождения и указанная энтеросолюбильная часть могут каждая независимо представлять собой порошок, гранулу, пеллету или таблетку, и указанная капсула может быть заполнена частью замедленного высвобождения и энтеросолюбильной частью, каждая из которых независимо представляет собой порошок, гранулу, пеллету или таблетку. В качестве альтернативы в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению активный ингредиент, агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент могут находиться в форме единой частицы (гранулы, пеллеты или таблетки).

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку. Фармацевтически приемлемые добавки согласно настоящему изобретению могут включать, но без ограничения ими, связующий агент, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, разрыхлитель и эксципиент. Одна или более добавок могут быть включены в слой активного ингредиента, и их содержание и тип могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники в пределах, которые не влияют на стабильность или действие активного ингредиента. Связующий агент может представлять собой, например, поливиниловый спирт, этилцеллюлозу, сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), микрокристаллическую целлюлозу, маннит, сахарозу, лактозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, натрий

карбоксиметилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, натуральную камедь, синтетическую камедь, сополимер поливинилпирролидона, повидон, желатин, крахмал или высокодисперсный диоксид кремния, но без ограничения ими. Антиадгезионный агент может представлять собой, например, легкую безводную кремниевую кислоту, гидратированный диоксид кремния, тальк или стеариновую кислоту, но без ограничения ими. Пластификатор может представлять собой, например, ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат (триэтиловый эфир лимонной кислоты), диэтилфталат, полиэтиленгликоль или триацетин, но без ограничения ими. Однако гидрофильные и высокореакционноспособные пластификаторы, такие как полиэтиленгликоль, могут влиять на долговременную стабильность и, таким образом, могут не быть добавлены в зависимости от задачи. Поверхностно-активное вещество может представлять собой, например, лаурилсульфат натрия, полиэтилен, гликоль, полоксамер или полисорбат (полисорбат 20, 40, 60 или 80), но без ограничения ими. Стабилизатор может представлять собой, например, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, карбонат магния, оксид магния, гидроксид магния, алюмометасиликат магния, силикат магния, алюминат магния, синтетический гидроталькит или гидроксид алюминия-магния, но без ограничения ими. Примеры разрыхлителя включают, но без ограничения ими, натрий крахмалгликолят, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгины, такие как альгинат натрия или альгиновая кислота, целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, сшитые целлюлозы, такие как кармеллоза или кроскармеллоза натрия, камеди, такие как гуаровая камедь или ксантановая камедь, и шипучие агенты, такие как бикарбонат натрия или лимонная кислота.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может быть применена для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению для предупреждения или лечения заболевания, опосредованного антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

Указанные заболевания, опосредованные антагонистической активностью в

отношении кислотного насоса, могут представлять собой, но без ограничения ими, заболевание желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, индуцированную NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство) язву, гастрит, вызванное *Helicobacter pylori* инфекционное заболевание, расстройство пищеварения, функциональное расстройство пищеварения, синдром Золлингера-Эллисона, неэрозивную рефлюксную болезнь (NERD), висцеральную боль, изжогу, тошноту, эзофагит, затрудненное глотание, слюнотечение, расстройство дыхательных путей или астму, предпочтительно гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD).

Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD)» относится к состоянию, при котором содержимое желудка забрасывается в пищевод, что обуславливает симптомы, вызывающие дискомфорт в повседневной жизни, или вызывает осложнения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD) может быть разделена на эрозивный эзофагит (EE) и неэрозивную рефлюксную болезнь (NERD).

В настоящем описании «предупреждение» включает предупреждение, отсрочку или подавление развития заболевания, и «лечение» включает облегчение симптомов заболевания, или предупреждение ухудшения заболевания, или отсрочку, или подавление заболевания.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может модифицировать высвобождение активного ингредиента тегопразана, что позволяет поддерживать высокую концентрацию тегопразана в крови до определенного момента времени после его приема. Таким образом, указанная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением может проявлять превосходный терапевтический эффект в отношении указанных выше заболеваний в течение длительного периода времени и может значительно улучшать соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, указанная фармацевтическая композиция может проявлять превосходную стабильность при хранении в готовом виде, а также демонстрировать превосходное растворение даже в среде, имеющей рН выше, чем рН среды желудочного сока, и в результате этого проявлять превосходное растворение в среде кишечной жидкости, например среде двенадцатиперстной кишки. Кроме того, указанная фармацевтическая композиция может обеспечивать достижение превосходной с терапевтической точки зрения

концентрации тегопразана в крови за счет модифицирования растворения без снижения скорости растворения тегопразана, даже когда тегопразан высвобождается отсроченным образом, и указанная композиция может обеспечивать превосходное замедленное высвобождение тегопразана даже в среде кишечной жидкости.

В настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложен способ предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

В настоящем изобретении термин «субъект» относится к млекопитающим, включая, но без ограничения ими, людей, морских свинок, обезьян, коров, лошадей, овец, свиней, кур, индеек, перепелов, кошек, собак, мышей, мышей или кроликов. В частности, указанный субъект может представлять собой человека.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением при описанном выше применении и в способе предупреждения или лечения является такой же, как описано выше, если не имеется противоречий.

Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению может быть применена в комбинации с фармацевтической композицией для немедленного высвобождения активного ингредиента.

В настоящем изобретении термин «эффективное количество» в том виде, как он здесь использован, относится к количеству, достаточному для лечения заболевания при разумном соотношении польза/риск, применимом к медицинскому лечению, и уровень эффективного количества может определяться различными факторами, включая тип заболевания, тяжесть заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, время введения, путь введения и скорость

выведения, продолжительность лечения и лекарственное средство, применяемое параллельно, и другими факторами, хорошо известными в области медицины. Важно вводить количество, при котором может быть достигнут максимальный эффект при минимальном количестве, но при этом оно не вызывает побочного эффекта с учетом всех факторов, и такое количество может быть определено специалистом в данной области техники.

Состав

В настоящем изобретении предложен состав, содержащий:

первую фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента; и

вторую фармацевтическую композицию, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и высвобождает этот активный ингредиент немедленно.

В соответствии с настоящим изобретением может быть достигнуто немедленное высвобождение и модифицированное высвобождение тегопразана из состава, может быть получен быстрый лекарственный эффект, и в то же время может поддерживаться высокая концентрация тегопразана в крови до определенного времени после приема состава. Таким образом, состав согласно настоящему изобретению может иметь превосходный терапевтический эффект и может значительно улучшить соблюдение пациентом режима лечения. Состав согласно настоящему изобретению может быть представлен в такой форме, что активный ингредиент высвобождается в течение короткого времени после приема состава, а затем через определенный период времени происходит дополнительное высвобождение активного ингредиента. В этом случае концентрация тегопразана в крови может увеличиваться сразу после приема состава, а затем концентрация тегопразана в крови может снова увеличиваться через определенный период времени (или в определенном месте, или при определенных условиях). Например, после введения лекарственного средства тегопразан может сразу быстро высвобождаться в среду желудочного сока, так что концентрация тегопразана в крови может быстро возрастать, а через определенный период времени концентрация тегопразана в крови может снова увеличиваться, когда тегопразан растворяется из состава в среде кишечной жидкости, такой как двенадцатиперстная кишка, например,

при pH 5 или выше. То есть, когда тегопразан растворяется из состава непрерывным или пульсирующим образом после введения состава, концентрация тегопразана в крови может увеличиваться более чем в два раза непрерывным или пульсирующим образом. В качестве альтернативы состав согласно настоящему изобретению может быть приготовлен таким образом, что активный ингредиент высвобождается в течение короткого времени после введения, а затем активный ингредиент высвобождается замедленным образом в течение определенного периода времени. В этом случае концентрация тегопразана в крови может увеличиваться сразу после приема состава, и высвобождение тегопразана может быть замедлено, таким образом концентрация тегопразана в крови также может поддерживаться или увеличиваться. В качестве альтернативы состав согласно настоящему изобретению может быть в такой форме, что активный ингредиент высвобождается в течение короткого времени после введения, а через определенный период времени (или в определенном месте, или в определенных условиях) начинается дополнительное высвобождение активного вещества, а затем высвобождение является замедленным в течение определенного периода времени. В этом случае после приема состава концентрация тегопразана в крови может сразу увеличиться, а через определенный период времени концентрация тегопразана в крови может увеличиться снова, а затем высвобождение тегопразана может быть замедленным, таким образом концентрация тегопразана в крови может поддерживаться или увеличиваться. Например, после введения лекарственного средства тегопразан может сразу быстро высвободиться в определенной концентрации в среду желудочного сока, так что концентрация тегопразана в крови быстро возрастает, а через определенный период времени концентрация тегопразана в крови может снова увеличиться во время растворения тегопразана из состава в среде кишечной жидкости, такой как двенадцатиперстная кишка, например, при pH 5 или выше, и затем тегопразан может замедленно растворяться из состава в течение определенного времени, так что концентрация тегопразана в крови может поддерживаться или увеличиваться. Таким образом, введение состава согласно настоящему изобретению может проявлять замедленный фармакологический эффект в сочетании с быстрым лекарственным эффектом, даже когда доза тегопразана в составе низка.

К составу, содержащему первую фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению, может в равной степени применяться описание, приведенное выше в предыдущем разделе

«Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий. Таким образом, описанную выше структуру «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», описанную выше инертную частицу, ядро, модифицирующий высвобождение агент, слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, агент замедленного высвобождения, слой, содержащий агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, слой, содержащий энтеросолюбильный агент, пеллету, таблетку, гранулу, капсулу, фармацевтически приемлемую добавку, компоненты, включенные в композицию, и соотношение содержания компонентов можно аналогичным образом применять к первой фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, за исключением случаев, когда имеются противоречия.

В примерах настоящего изобретения вторая фармацевтическая композиция, из которой немедленно высвобождается активный ингредиент, может быть соответствующим образом приготовлена таким образом, чтобы активный ингредиент мог высвобождаться немедленно. В одном примере вторая фармацевтическая композиция может включать инертную частицу и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на инертной частице. В этом случае дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, а содержащий только фармацевтически приемлемую добавку, может быть включен между инертной частицей и слоем активного ингредиента, но без ограничения этим, и дополнительный слой может не быть включен. В случае включения дополнительного слоя, указанный дополнительный слой может способствовать формированию последующего слоя. Дополнительный слой может быть расположен между инертной частицей и слоем активного ингредиента и/или на слое активного ингредиента. Вторая фармацевтическая композиция, включающая инертную частицу и слой активного ингредиента, может представлять собой пеллету. В другом примере вторая фармацевтическая композиция может представлять собой частицу, полученную из смеси, содержащей фармацевтически приемлемую добавку и активный ингредиент. Например, вторая фармацевтическая композиция может представлять собой гранулу, образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. В качестве альтернативы, вторая фармацевтическая композиция может представлять собой смесь фармацевтически приемлемой добавки и активного ингредиента, где указанная смесь может быть представлена в форме порошка. В еще одном примере вторая

фармацевтическая композиция может также представлять собой таблетку, приготовленную из пеллеты, гранулы, порошка или их смеси. При этом инертная частица, гранула, пеллета, порошок, таблетка, дополнительный слой, функция дополнительного слоя, компонент и содержание фармацевтически приемлемой добавки являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут быть отделены друг от друга и существовать в виде отдельных частиц.

В примерах настоящего изобретения каждая из первой фармацевтической композиции и второй фармацевтической композиции может независимо представлять собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку.

В примерах настоящего изобретения первая фармацевтическая композиция может представлять собой пеллету, гранулу или таблетку, где указанные пеллета, гранула или таблетка являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением».

В примерах настоящего изобретения вторая фармацевтическая композиция может представлять собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку. В одном примере вторая фармацевтическая композиция может представлять собой порошок, и в этом случае вторая фармацевтическая композиция может представлять собой смесь активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В другом примере вторая фармацевтическая композиция может представлять собой пеллету. В этом случае пеллета может включать инертную частицу и слой покрытия, который содержит активный ингредиент, расположенный на указанной инертной частице. Пеллета может дополнительно включать дополнительный слой, который содержит только фармацевтически приемлемую добавку без активного ингредиента, причем указанный дополнительный слой может быть расположен между инертной частицей и слоем активного ингредиента и/или на слое активного ингредиента. При этом инертная частица, активный ингредиент, слой, содержащий активный ингредиент, и дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, но содержащий только фармацевтически приемлемую добавку, являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В другом примере вторая фармацевтическая композиция может представлять собой гранулу, и указанная гранула может включать инертную частицу и слой покрытия, содержащий активный ингредиент, на инертной частице. Кроме того, гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. При этом инертная частица, активный ингредиент, фармацевтически приемлемая добавка и т. д. являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В другом примере вторая фармацевтическая композиция может представлять собой таблетку, и указанная таблетка может включать инертную частицу и слой активного ингредиента, расположенный на указанной инертной частице. При этом инертная частица может представлять собой таблетку-ядро, сформированную путем таблетирования гранулы или пеллеты, содержащей фармацевтически приемлемую добавку. В качестве альтернативы таблетка может быть получена путем таблетирования гранулы, содержащей активный ингредиент, причем указанная гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку. В этом случае между инертной частицей и слоем, содержащим активный ингредиент, и/или на слое, содержащем активный ингредиент, может быть включен дополнительный слой, состоящий только из фармацевтически приемлемых добавок без активного ингредиента. При этом инертная частица, активный ингредиент, слой, содержащий активный ингредиент, дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, и т. д. являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения состав может быть приготовлен в виде лекарственной формы для перорального применения.

В случае, когда первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция отделены друг от друга и представлены в виде отдельных частиц, первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут быть приготовлены в виде единичной стандартной лекарственной формы или соответствующих стандартных лекарственных форм.

В случае, когда первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция приготовлены в виде соответствующих стандартных лекарственных форм,

стандартная лекарственная форма первой фармацевтической композиции и стандартная лекарственная форма второй фармацевтической композиции можно вводить одновременно. Стандартная лекарственная форма первой фармацевтической композиции может представлять собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку или может представлять собой капсулу, заполненную пеллетой, гранулой или таблеткой, а стандартная лекарственная форма второй фармацевтической композиции может представлять собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку, может представлять собой капсулу, заполненную порошком, пеллетой, гранулой или таблеткой, и стандартная лекарственная форма первой фармацевтической композиции и стандартная лекарственная форма второй фармацевтической композиции могут не зависеть друг от друга. При этом порошок, пеллета, гранула, таблетка и капсула могут быть такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

Первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут быть приготовлены в виде единичной стандартной лекарственной формы.

В примерах настоящего изобретения состав может быть приготовлен в виде капсулы.

В примерах настоящего изобретения в случае, когда первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция находятся в форме отдельных частиц, состав может представлять собой капсулу, заполненную первой фармацевтической композицией и второй фармацевтической композицией. В этом случае первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут независимо представлять собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку и могут быть в одной и той же форме или в разных формах. При этом порошок, пеллета, гранула или таблетка являются такими, как описано выше. Например, состав может представлять собой капсулу, заполненную первой фармацевтической композицией с модифицированным высвобождением, которая находится в форме пеллеты, и второй фармацевтической композицией, которая находится в форме пеллеты и из которой немедленно высвобождается активный ингредиент. В качестве альтернативы состав может представлять собой капсулу, заполненную первой фармацевтической композицией с модифицированным высвобождением, которая находится в форме пеллеты, и второй фармацевтической композицией, которая находится в форме таблетки или гранулы и из которой немедленно высвобождается активный ингредиент. При этом первая фармацевтическая композиция, представляющая собой пеллету, гранулу или

таблетку, является такой, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», а вторая фармацевтическая композиция, которая представляет собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку, является такой, как описано выше.

В примерах настоящего изобретения в случае, когда состав представляет собой капсулу, первая фармацевтическая композиция может представлять собой пеллету, а вторая фармацевтическая композиция может представлять собой порошок, гранулу или таблетку.

В одном из воплощений первая фармацевтическая композиция, представляющая собой пеллету, может содержать: инертную частицу; слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, сформированный на инертной частице; и слой модифицирующего высвобождение агента (слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент), который содержит модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое активного ингредиента. Модифицирующий высвобождение агент может быть представлять собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

В другом воплощении первая фармацевтическая композиция, представляющая собой пеллету, может содержать: слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент и первый модифицирующий высвобождение агент, сформированный на инертной частице; и слой второго модифицирующего высвобождение агента (слой, содержащий второй модифицирующий высвобождение агент), который содержит второй модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое активного ингредиента. Каждый из первого и второго модифицирующих высвобождение агентов может независимо представлять собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента. Например, первый модифицирующий высвобождение агент может быть агентом замедленного высвобождения, а второй модифицирующий высвобождение агент может представлять собой энтеросолюбильный агент.

В еще одном воплощении первая фармацевтическая композиция, которая представляет собой пеллету, может содержать: слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент и первый модифицирующий высвобождение агент, сформированный на инертной частице; слой второго модифицирующего высвобождение

агента (слой, содержащий второй модифицирующий высвобождение агент), который содержит второй модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое активного ингредиента; и слой третьего модифицирующего высвобождение агента (слой, содержащий третий модифицирующий высвобождение агент), который содержит третий модифицирующий высвобождение агент, сформированный на слое второго модифицирующего высвобождение агента (слое, содержащем второй модифицирующий высвобождение агент). Каждый из первого, второго и третьего модифицирующих высвобождение агентов независимо может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента. Например, первый модифицирующий высвобождение агент и второй модифицирующий высвобождение агент могут представлять собой агенты замедленного высвобождения, а третий модифицирующий высвобождение агент может представлять собой энтеросолюбильный агент, и указанный первый модифицирующий высвобождение агент и второй модифицирующий высвобождение агент могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

В одном воплощении вторая фармацевтическая композиция, представляющая собой порошок, может представлять собой порошкообразную смесь, представляющую собой смесь активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В этом случае порошкообразную смесь можно отличить от гранулы. В другом воплощении вторая фармацевтическая композиция, представляющая собой гранулу, может представлять собой гранулу, полученную способом грануляции из смеси, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку.

При этом пеллета, инертная частица, модифицирующий высвобождение агент, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, гранула, порошок и фармацевтически приемлемая добавка являются такими, как описано выше.

В примерах настоящего изобретения состав может быть приготовлен в виде таблетки.

В примерах настоящего изобретения в случае, когда первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция находятся в форме отдельных частиц, состав может представлять собой таблетку, содержащую первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию. В одном воплощении таблетка может представлять собой многослойную таблетку, включающую первый слой, содержащий первую фармацевтическую композицию, и второй слой,

содержащий вторую фармацевтическую композицию, где указанный первый слой может высвобождать активный ингредиент модифицированным образом (например, отсроченным образом, замедленным образом или и тем, и другим), а указанный второй слой может немедленно высвобождать активный ингредиент. В данном случае таблетка может быть получена путем таблетирования первой фармацевтической композиции, имеющей форму гранулы или пеллеты, и второй фармацевтической композиции, имеющей форму порошка, гранулы или пеллеты. В другом воплощении таблетка может представлять собой многослойную таблетку типа «tab-in-tab», включающую первый слой, который представляет собой таблетку-ядро, содержащую первую фармацевтическую композицию, и второй слой, который окружает первый слой и содержит вторую фармацевтическую композицию. В этом случае таблетку можно получить путем таблетирования первой фармацевтической композиции, имеющей форму гранул или пеллет, с получением таблетки-ядра и таблетирования указанной таблетки-ядра и второй фармацевтической композиции, имеющей форму порошка, гранулы или пеллеты. При этом первая фармацевтическая композиция, которая представляет собой пеллету или гранулу, является такой, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», а вторая фармацевтическая композиция, которая представляет собой порошок, пеллету или гранулу, является такой, как описано выше.

В случае, когда первая фармацевтическая композиция, которая представляет собой пеллету или гранулу, содержит энтеросолюбильный агент, состав согласно настоящему изобретению, который представляет собой таблетку, полученную из пеллеты или гранулы, может высвобождать активный ингредиент из первого слоя отсроченным образом. В случае, когда первая фармацевтическая композиция, которая представляет собой пеллету или гранулу, содержит агент замедленного высвобождения, состав согласно настоящему изобретению, который представляет собой таблетку, полученную из пеллеты или гранулы, может высвобождать активный ингредиент из первого слоя замедленным образом. В случае, когда первая фармацевтическая композиция, которая представляет собой пеллету или гранулу, содержит энтеросолюбильный агент и агент замедленного высвобождения, состав согласно настоящему изобретению, который представляет собой таблетку, полученную из пеллеты или гранулы, может высвобождать активный ингредиент из первого слоя отсроченным способом и замедленным способом.

В примерах настоящего изобретения первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут присутствовать вместе в одной частице.

В примерах настоящего изобретения первая фармацевтическая композиция является такой, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», и вторая фармацевтическая композиция может быть расположена на первой фармацевтической композиции.

В примерах настоящего изобретения первая фармацевтическая композиция включает ядро, содержащее активный ингредиент, и содержит модифицирующий высвобождение агент на ядре и/или содержит слой модифицирующего высвобождение агента, который содержит модифицирующий высвобождение агент, расположенный на ядре, при этом вторая фармацевтическая композиция может быть расположена на ядре или на слое модифицирующего высвобождение агента, сформированном на ядре. В этом случае состав, содержащий первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию, может дополнительно содержать дополнительный слой, состоящий только из фармацевтически приемлемой добавки без активного ингредиента. Функция дополнительного слоя и включенное в него вещество являются такими же, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением».

При введении вышеописанного состава активный ингредиент второй фармацевтической композиции снаружи состава может быть растворен в среде желудочного сока, а модифицирующий высвобождение агент растворен из первой фармацевтической композиции, активный ингредиент может быть растворен в области от среды желудочного сока до кишечной среды, или активный ингредиент может быть растворен в кишечной среде (например, двенадцатиперстной кишке и т. д.), которая не является средой желудочного сока, или может быть растворен в кишечной среде, которая не является средой желудочного сока и может растворяться замедленным образом в течение определенного времени.

В примерах настоящего изобретения в случае, когда первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция присутствуют вместе в одной частице, указанная частица может представлять собой гранулу, пеллету или таблетку.

В примерах настоящего изобретения, если частица представляет собой пеллету, указанная пеллета может включать ядро, содержащее инертную частицу и слой покрытия, который содержит активный ингредиент и агент замедленного

высвобождения, сформированный на инертном слое; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, на ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В этом случае между инертной частицей, слоем покрытия, содержащим активный ингредиент, ядром и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, может быть включен дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента. В случае, когда между ядром и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, включен дополнительный слой, указанный дополнительный слой может представлять собой слой, содержащий агент замедленного высвобождения, который содержит агент замедленного высвобождения. При этом инертная частица, активный ингредиент, слой покрытия, содержащий активный ингредиент, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, слой, содержащий энтеросолюбильный агент, слой, содержащий агент замедленного высвобождения, и дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения, в случае, когда частица представляет собой гранулу, гранула может содержать ядро, содержащее инертную частицу и слой покрытия, который содержит активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, сформированный на инертной частице; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, на ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В качестве альтернативы гранула может содержать ядро, которое представляет собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей активный ингредиент, агент замедленного высвобождения и фармацевтически приемлемую добавку; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, расположенный на ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В качестве альтернативы гранула может содержать: гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), образованную из смеси, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку, агент замедленного высвобождения и энтеросолюбильный агент; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на грануле. В этом случае между инертной частицей, слоем,

содержащим активный ингредиент, ядром и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, может быть включен дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента. В случае, когда между ядром и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, включен дополнительный слой, указанный дополнительный слой может представлять собой слой, содержащий агент замедленного высвобождения, который содержит агент замедленного высвобождения. При этом инертная частица, активный ингредиент, слой, содержащий активный ингредиент, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, слой, содержащий энтеросолюбильный агент, слой, содержащий агент замедленного высвобождения, и дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения, если частица представляет собой таблетку, таблетка может содержать ядро, содержащее инертную частицу; слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, сформированный на инертной частице; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, расположенный на ядре; и слой активного ингредиента, расположенный на содержащем энтеросолюбильный агент слое, который содержит активный ингредиент. В этом случае инертная частица может представлять собой таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы или пеллеты, содержащей фармацевтически приемлемую добавку. В качестве альтернативы, таблетка может содержать таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы, содержащей активный ингредиент и агент замедленного высвобождения; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, расположенный на таблетке-ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В этом случае гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), полученную из смеси активного ингредиента и фармацевтически приемлемой добавки. В качестве альтернативы, таблетка может содержать таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы (влажной гранулы или сухой гранулы), образованной из смеси, содержащей активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку и энтеросолюбильный агент; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на таблетке-ядре. В данном случае между инертной частицей, слоем, содержащим

активный ингредиент, ядром и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, может быть дополнительно включен дополнительный слой, состоящий из фармацевтически приемлемой добавки без активного ингредиента. В случае, когда между ядром (таблеткой-ядром) и слоем, содержащим энтеросолюбильный агент, включен дополнительный слой, указанный дополнительный слой может представлять собой слой, содержащий агент замедленного высвобождения, который содержит агент замедленного высвобождения. В данном случае инертная частица, активный ингредиент, слой, содержащий активный ингредиент, агент замедленного высвобождения, энтеросолюбильный агент, слой, содержащий энтеросолюбильный агент, слой, содержащий агент замедленного высвобождения, и дополнительный слой, не содержащий активного ингредиента, являются такими, как описано выше в отношении «фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением», если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении состав может представлять собой капсулу. В этом случае капсула может быть заполнена порошком, таблеткой, гранулой, пеллетой или их смесью, в которых порошок, таблетка, гранула и пеллета являются такими, как описано выше. Например, капсула может быть заполнена порошком, пеллетой, таблеткой или гранулой или смесью двух, или трех, или более компонентов, выбранных из порошка, таблетки, пеллеты и гранулы, или может быть заполнена смесью порошка, пеллеты, таблетки и гранулы.

В соответствии с примерами настоящего изобретения капсула может быть заполнена пеллетой. Например, капсула может представлять собой капсулу, заполненную пеллетой, содержащей: ядро, содержащее инертную частицу, и слой покрытия, содержащий активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, сформированный на инертной частице; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, на ядре; и слой, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент.

В настоящем изобретении состав может представлять собой таблетку. Таблетку можно получить путем таблетирования порошка, гранулы, пеллеты или их смеси, где порошок, пеллета или гранула являются такими, как описано выше, если не имеется противоречий. Например, таблетка может представлять собой многослойную таблетку, содержащую ядро, содержащее инертную частицу, и слой покрытия, который содержит активный ингредиент и агент замедленного высвобождения, сформированный на

инертной частице; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, на ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В этом случае инертная частица может представлять собой таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы, содержащей фармацевтически приемлемую добавку. В качестве альтернативы, таблетка может содержать таблетку-ядро, полученную путем таблетирования гранулы, содержащей активный ингредиент и агент замедленного высвобождения; слой, содержащий энтеросолюбильный агент, расположенный на таблетке-ядре; и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на слое, содержащем энтеросолюбильный агент. В этом случае гранула может представлять собой гранулу (влажную гранулу или сухую гранулу), полученную из смеси активного ингредиента, агента замедленного высвобождения и фармацевтически приемлемой добавки. В качестве альтернативы, таблетка может представлять собой таблетку, полученную путем таблетирования гранулы (влажной гранулы или сухой гранулы), образованной из смеси, содержащей активный ингредиент, фармацевтически приемлемую добавку и энтеросолюбильный агент.

В примерах настоящего изобретения массовое соотношение между активными ингредиентами, включенными в первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию, может составлять примерно от 5:1 до 1:5 по тегопразану (форма свободного основания) (масса:масса), в частности примерно от 3:1 до 1:3 (масса:масса). В примерах настоящего изобретения массовое соотношение между тегопразаном в первой фармацевтической композиции и тегопразаном во второй фармацевтической композиции может составлять от 2:1 до 1:2. В примерах настоящего изобретения массовое соотношение между тегопразаном в первой фармацевтической композиции и тегопразаном во второй фармацевтической композиции может составлять от 2:1 до 1:1.

В примерах настоящего изобретения состав может содержать тегопразан (форма свободного основания) в качестве активного ингредиента в количестве от 10 до 200 мг, в частности от 15 до 150 мг, на стандартную лекарственную форму. Например, первая фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением в составе может содержать тегопразан (форма свободного основания) в качестве активного ингредиента в количестве примерно от 5 мг до 100 мг на стандартную лекарственную форму, а вторая фармацевтическая композиция, которая высвобождает этот активный ингредиент

немедленно, может содержать тегопразан (форма свободного основания) в качестве активного ингредиента в количестве примерно от 5 мг до 100 мг на стандартную лекарственную форму.

В составе согласно настоящему изобретению первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция могут быть включены в состав в подходящем диапазоне соотношений. В соответствии с воплощением настоящего изобретения массовое отношение первой фармацевтической композиции ко второй фармацевтической композиции, включенных в состав, может составлять примерно от 10:1 до 1:10, предпочтительно примерно от 7:1 до 1:7, более предпочтительно примерно от 5:1 до 1:5. В примерах настоящего изобретения массовое соотношение первой фармацевтической композиции ко второй фармацевтической композиции может составлять от 3:1 до 1:3 или от 2:1 до 1:2.

В настоящем изобретении состав может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку. Фармацевтически приемлемая добавка может быть включена в первую фармацевтическую композицию, или во вторую фармацевтическую композицию, или в первую и вторую фармацевтические композиции, и может быть включена вне первой фармацевтической композиции и второй фармацевтической композиции. Примеры добавок могут включать, без ограничения этим, связующий агент, антиадгезионный агент, пластификатор, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, разрыхлитель и эксципиент. Одна или более добавок могут быть включены в слой активного ингредиента, и их содержание и тип могут быть подходящим образом выбраны специалистом в данной области техники в диапазоне, который не влияет на стабильность или действие активного ингредиента. Добавка, включенная в первую фармацевтическую композицию, и добавка, включенная во вторую фармацевтическую композицию, могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Связующий агент может представлять собой, но без ограничения ими, например, поливиниловый спирт, этилцеллюлозу, сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), микрокристаллическую целлюлозу, маннит, сахарозу, лактозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, прежелатинизированный крахмал, натуральную камедь, синтетическую камедь, сополимер поливинилпирролидона, повидон, желатин, крахмал или высокодисперсный диоксид кремния. Антиадгезионный агент может

представлять собой, но без ограничения ими, например, легкую безводную кремниевую кислоту, гидратированный диоксид кремния, тальк или стеариновую кислоту. Пластификатор может представлять собой, но без ограничения ими, например, ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, диэтилфталат, полиэтиленгликоль или триацетин. Однако гидрофильные и высокорреакционноспособные пластификаторы, такие как полиэтиленгликоль, могут повлиять на долговременную стабильность и поэтому могут быть не добавлены в зависимости от задачи. Поверхностно-активное вещество может представлять собой, например, лаурилсульфат натрия, полиэтилен, гликоль, полоксамер или полисорбат (полисорбат 20, 40, 60 или 80), но без ограничения ими. Стабилизатор может представлять собой, например, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, карбонат магния, оксид магния, гидроксид магния, алюмометасиликат магния, силикат магния, алюминат магния, синтетический гидроталькит или гидроксид алюминия-магния, но без ограничения ими. Примеры разрыхлителя включают, но без ограничения ими, натрия крахмал гликолят, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгины, такие как альгинат натрия или альгиновая кислота, целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, сшитые целлюлозы, такие как кармеллоза или кроскармеллоза натрия, камеди, такие как гуаровая камедь или ксантановая камедь, и шипучие агенты, такие как бикарбонат натрия или лимонная кислота.

В настоящем изобретении состав, содержащий первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию, может быть применен для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложен состав в соответствии с настоящим изобретением, содержащий первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию, для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

Состав, содержащий первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, может быть эффективным для лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, включая, но без ограничения ими, заболевание желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальное заболевание,

гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, индуцированную NSAID язву, гастрит, инфекционное заболевание, вызванное *Helicobacter pylori*, расстройство пищеварения, функциональное расстройство пищеварения, синдром Золлингера-Эллисона, неэрозивную рефлюксную болезнь (NERD), висцеральную боль, изжогу, тошноту, эзофагит, затрудненное глотание, слюнотечение, расстройство дыхательных путей или астму.

Поскольку состав, содержащий первую фармацевтическую композицию и вторую фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, включает часть с немедленным высвобождением и часть с модифицированным высвобождением, он может быстро проявлять лекарственное действие и в то же время позволяет поддерживать высокую концентрацию тегопразана в крови до определенного времени после приема состава. Таким образом, состав может проявлять превосходный терапевтический эффект при описанных выше заболеваниях и может значительно улучшать соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, состав может оказывать достаточные терапевтические эффекты против заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, даже в низкой дозе, так что его побочные эффекты могут быть уменьшены, а его терапевтические эффекты могут быть максимизированы.

В настоящем изобретении предложено применение состава согласно настоящему изобретению для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложено применение состава согласно настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

В настоящем изобретении предложен способ предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, где указанный способ включает введение эффективного количества состава согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

Указанное применение состава согласно настоящему изобретению и указанный профилактический или терапевтический способ с применением указанного состава являются такими, как описано выше, если не имеется противоречий.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Как описано выше, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может продлевать терапевтический эффект на длительное время благодаря модификации высвобождения активного ингредиента, обеспечивая тем самым улучшение соблюдения пациентом режима лечения. Таким образом, указанную композицию можно эффективно применять при заболевании, при котором лекарственное средство необходимо принимать в течение длительного периода времени или необходимо поддерживать на определенном уровне или выше определенного уровня концентрацию лекарственного средства в крови в то время, когда пациент не может принимать лекарственное средство.

Кроме того, поскольку фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать органическую кислоту, она может повышать растворимость тегопразана в кишечном тракте, тем самым максимизируя эффект лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, и проявляя достаточную стабильность.

Кроме того, поскольку состав согласно настоящему изобретению содержит фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением и фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением в единичной лекарственной форме, он может обеспечивать стабильное поддержание концентрации терапевтически эффективного количества активного ингредиента в крови в течение длительного периода времени и, таким образом, может быть эффективно применен для лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

Кроме того, поскольку состав согласно настоящему изобретению содержит фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением и фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением в единичной лекарственной форме, продолжительность процесса ее получения может быть сокращена, а эффективность процесса может быть повышена.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показан схематический вид таблетки в соответствии с настоящим изобретением.

На ФИГ. 2 показаны изменения концентраций тегопразана в плазме у биглей после перорального введения состава с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению, коммерчески доступной таблетки К-САВ® и состава с

немедленным высвобождением.

На ФИГ. 3 показаны изменения концентраций тегопразана в плазме у минипигов после перорального введения состава, содержащего сахарозу на основе сахара в качестве инертной частицы, и состава, содержащего органическую кислоту, в соответствии с настоящим изобретением.

На ФИГ. 4 показаны изменения концентраций тегопразана в крови у обезьян после перорального введения состава, содержащего сахарозу на основе сахара в качестве инертной частицы, и состава, содержащего органическую кислоту, в соответствии с настоящим изобретением.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылками на примеры. Однако указанные примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами.

Пример получения

Для определения подходящего состава раствора для покрытия, обеспечивающего покрытие тегопразаном, готовили растворы для покрытия с использованием активного ингредиента и различных типов фармацевтических добавок (связующий агент, поверхностно-активное вещество, антиадгезионный агент, пластификатор и т. д.) и растворителей.

[Таблица 1]

	Раствор для покрытия 1	Раствор для покрытия 2	Раствор для покрытия 3	Раствор для покрытия 4	Раствор для покрытия 5	Раствор для покрытия 6	Раствор для покрытия 7
Фармацевти- ческие ингредиенты	Масса партии (г)						
Тегопразан	4,81	4,81	4,81	4,81	4,81	4,81	4,81
Гидрокси- пропил- целлюлоза	0,96	0,96	0,96	-	-	-	-
Повидон	-	-	-	0,96	0,96	0,96	-

Гипромеллоза	-	-	-	-	-	-	0,96
Полиэтилен-гликоль	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Тальк	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
Полисорбат 80	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48
Очищенная вода	q.s. (сколько требуется)	-	-	q.s.	-	-	-
Изопропиловый спирт	-	q.s.	-	-	q.s.	-	-
Безводный этанол	-	-	q.s.	-	-	q.s.	-
Внешний вид раствора для покрытия	Суспендированный	Частично растворенный и суспендированный	Растворенный	Суспендированный	Частично растворенный и суспендированный	Растворенный	Суспендированный

Было подтверждено, что полученные выше растворы для покрытия были суспендированы, или частично растворены и суспендированы, или растворены в зависимости от используемого фармацевтически применимого растворителя. Каждый из полученных растворов для покрытия наносили тонким слоем на чашку Петри диаметром 150 мм и сушили, после чего растворитель выпаривали. В таком состоянии наблюдали за каждым из слоев покрытия, и в результате было подтверждено, что в случае раствора для покрытия в суспендированном виде слой формировался в состоянии, при котором частицы активного ингредиента содержались в матричной структуре связывания, а в случае раствора для покрытия в растворенном виде формировался полупрозрачный или прозрачный слой.

Примеры 1 - 3

Перед покрытием слоем активного ингредиента, содержащим тегопразан, выполняли отдельное инертное покрытие (слой покрытия) каждой из композиций

(гипромеллоза, полиэтиленгликоль и тальк), представленных ниже в таблице 2, для повышения стабильности слоя активного ингредиента, что обеспечивает эффективное формирование слоя покрытия и повышает прочность на истирание.

[Таблица 2]

		Пример 1	Пример 2	Пример 3
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)		
Suglet		2000,0	2000,0	2000,0
Гипромеллоза		40,0	40,0	40,0
Полиэтиленгликоль		8,0	8,0	-
Тальк		32,0	32,0	40,0
Растворитель	Очищенная вода	920,0 в виде смеси	920	920
	Безводный этанол		-	-

В частности, в качестве инертных частиц использовали сферические пеллеты (название продукта: Suglet, Colorcon) на основе сахарозы, а для нанесения покрытия использовали устройство для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия). Условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом пеллеты псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Примеры 4 - 6

Для покрытия слоя активного ингредиента, содержащего тегопразан, был получен раствор для покрытия, содержащий композицию, показанную в таблице 3 ниже, с использованием фармацевтически приемлемых добавок и растворителей. Затем на внешнюю поверхность определенного количества или всего количества технологического продукта, содержащего каждый из составов согласно примерам 1 - 3, наносили слой активного ингредиента с использованием устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, ГЕРМАНИЯ). В это время покрытие выполняли таким образом, чтобы одна частица содержала от 25 до 200 мг.

[Таблица 3]

		Пример 4	Пример 5	Пример 6
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)		
		Пример 1	Пример 2	Пример 3
Тегопразан		250	528,85	480,77
Повидон		50	105,77	96,15
Полиэтиленгликоль		12	-	-
Тальк		9	21,15	72,12
Полисорбат 80		25	21,15	19,23
Растворитель	Очищенная вода	-	1992	2527
	Безводный этанол	3114	408	517

Условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем, используемой для покрытия, были следующими: температура подаваемого воздуха $65 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,7 \pm 0,3$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,7$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение

примерно 30-120 минут, при этом pellets псевдоожигали подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или методом сушки в сушильном шкафу.

Примеры 7 - 9

Для повышения стабильности слоя активного ингредиента, содержащего теопразан, обеспечения эффективного формирования слоя покрытия и повышения прочности на истирание получали содержащие композицию растворы покрытия, приведенные ниже в таблице 4, а затем на внешнюю поверхность определенного количества или всего количества технологического продукта, содержащего каждый из примеров 4-6, наносили инертное покрытие (слой покрытия) с использованием устройства для нанесения покрытий на pellets с псевдоожиганным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 4]

		Пример 7	Пример 8	Пример 9
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)		
		Пример 4	Пример 5	Пример 6
Гипромеллоза 3 сП		31,96	61,35	-
Гипромеллоза 6 сП		-	-	53,79
Полиэтиленгликоль		7,39		
Тальк		10,16	25,54	21,5
Растворитель	Очищенная вода	569,0 в виде смеси	988,0	1180
	Безводный этанол		-	-

Условия работы устройства для нанесения покрытия на pellets с псевдоожиганным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали

соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом пеллеты псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Примеры 10 - 21

Для того чтобы определенное количество или все количество технологического продукта, содержащего примеры 7 или 8, имело форму с отсроченным модифицированным высвобождением (модифицированным высвобождением), растворы для покрытия, содержащие композиции, указанные ниже в таблицах 5 и 6, получали с использованием фармацевтически приемлемых добавок и растворителей, а затем получали пеллеты с отсроченным модифицированным высвобождением с использованием устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 5]

	Пример 10	Пример 11	Пример 12	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Фармацевтические ингредиенты	Масса партии (г)					
	Пример 7	Пример 7	Пример 8	Пример 8	Пример 8	Пример 8
Триэтилцитрат	11,25	11,29	11,7	11,7	10,24	10,41
Тальк	9,3	12,85	25,19	25,19	22,04	22,4
Полисорбат 80	2,15	2,87	0,48	0,48	0,42	0,39
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата	45,02	72,03	90,01	-	-	79,99
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата	36,02	18,01	-	90,01	-	-

(1:1)							
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2)		9	-	-	-	78,76	-
Растворитель	Очищенная вода	779 в виде смеси	518 в виде смеси	852	115	100	757
	Безводный этил			-	1032	903	-
	Изопропиловый спирт	-	-	-	-	-	-
	Ацетон	-	-	-	-	-	-

[Таблица 6]

	Пример 16	Пример 17	Пример 18	Пример 19	Пример 20	Пример 21	
Фармацевтические ингредиенты	Масса партии (г)						
	Пример 8	Пример 8	Пример 8	Пример 8	Пример 8	Пример 8	
Триэтилцитрат	10,41	10,41	10,41	10,41	13,01	13,01	
Тальк	22,4	22,4	22,4	22,4	28	28	
Полисорбат 80	0,39	0,39	0,39	0,39	0,48	0,48	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата	-	-	79,99	15,98	62,5	33,3	
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1)	79,99	-	-	64	-	-	
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2)	-	79,99	-	-	37,53	66,7	
Растворитель	Очищенная вода	102	102	102	102	127	127
	Безводный этил	917	917	-	-	1146	1146

	Изопропиловый спирт	-	-	611	611	-	-
	Ацетон	-	-	306	306	-	-

Когда растворителем была очищенная вода, условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем, используемой для нанесения покрытия, были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха 40 ± 10 бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар, а в случае использования в качестве растворителя смеси очищенной воды, спирта и ацетона, условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $35 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом гранулы псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 1^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Экспериментальный пример 1. Оценка растворения в кислых условиях

Для оценки растворения, чтобы исключить влияние времени дезинтеграции или разрушения твердой капсулы, взвешивали пеллеты без заполнения капсулы и проводили оценку растворения составов согласно примерам 8-10 в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 1 (корзинка).

Устанавливали следующие условия растворения: pH 1,2 (солянокислый буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; 100 об/мин. Образец раствора, полученный после иницирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC, производства Agilent Technologies).

[Таблица 7]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Пример 7	101,8	101,7	101,7	100,9	99,79	99,24
Пример 8	86,8	94,2	94,5	94,3	93,4	92,4
Пример 9	98,1	98,4	98,5	98,6	98,6	98,4

Как видно из таблицы 7 выше, можно было подтвердить, что в случае примеров 7-9, когда не наносили слой отсроченного модифицированного высвобождения, тегопразан растворялся в условиях кислой среды в течение короткого времени, что свидетельствует о том, что пеллету согласно настоящему изобретению можно применять в качестве пеллеты для немедленного высвобождения тегопразана.

Экспериментальный пример 2. Оценка кислотоустойчивости

Для оценки растворения, чтобы исключить влияние времени дезинтеграции твердой капсулы, взвешивали пеллеты без заполнения капсулы и проводили оценку растворения составов согласно примерам 10-21 в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 1 (корзинка), для оценки их кислотоустойчивости.

Устанавливали следующие условия растворения: pH 1,2 (солянокислый буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; 100 об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC, производства Agilent Technologies).

[Таблица 8]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Пример 10	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 11	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 12	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 13	0	0	0	0	0	0	2,1	4,7
Пример 14	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 15	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 16	0	0	0	0	0	0	0	1,2
Пример 17	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 18	0	0	0	0	0	0	0	0,4
Пример 19	0	0	0	0	0	0	0,3	1,3

Пример 20	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 21	0	0	0	0	0	0	0	0

Как видно из таблицы 8 выше, можно было подтвердить, что, в отличие от примеров 7-9, которые показали высокую скорость растворения в условиях кислой среды, поскольку не был включен слой отсроченного модифицированного высвобождения, в случае примеров 10-21, содержащих слой отсроченного модифицированного высвобождения, тегопразан не растворялся в течение 2 часов (120 минут) в условиях кислой среды, либо проявлялась лишь низкая скорость растворения через 90 минут, что позволяет предположить, что была обеспечена достаточная кислотоустойчивость.

Экспериментальный пример 3. Оценка растворения в слабощелочных условиях

После завершения оценки кислотоустойчивости в экспериментальном примере 2 проводили оценку растворения пеллет, содержащих слой модифицированного высвобождения, в слабощелочной среде.

Испытание на непрерывное растворение в этом экспериментальном примере представляет собой способ, с помощью которого обычный техник или специалист в данной области техники и связанные с ним лица могут оценить состав с отсроченным модифицированным высвобождением в лаборатории или *in vitro*. В этом способе оценивают растворение в кислой среде в течение заданного периода времени, а затем образец переносят в слабощелочную среду или повышают pH в среде с помощью подщелачивающего агента. Этот способ используют для контроля качества и оценки поведения лекарств *in vitro* (Руководство для промышленности, SUPAC-MR: Твердая лекарственная форма для перорального применения с модифицированным высвобождением).

В частности, после завершения оценки кислотоустойчивости корзинку (аппарат 1), содержащую пеллеты, устанавливали на следующие условия растворения: предварительное нагревание, pH 6,8 (фосфатный буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; 100 об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; производства Agilent Technologies). Результаты приведены в таблице 9 ниже.

[Таблица 9]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин	240 мин	300 мин	360 мин
Пример 10	0	0	3,3	11,4	18,0	23,8	33,0	41,0	51,7	60,9	69,0	75,5
Пример 12	1,9	27,6	45,5	64,0	72,8	76,8	79,9	82,7	85,2	86,5	86,8	89,1
Пример 13	0	3,7	22,9	55,9	70,3	76,1	81,0	83,0	85,0	86,8	86,5	87,6
Пример 15	1,3	27,4	48,9	64,6	74,3	78,2	80,5	81,8	82,8	83,7	83,7	83,7
Пример 19	2,3	7,4	21,4	47,7	59,3	65,4	72,6	75,8	79,0	80,2	81,6	82,1
Пример 20	0	0	6,1	33,3	54,8	67,0	81,0	83,5	85,7	86,7	87,5	88,5
Пример 21	0	0	0	1,9	30,0	42,1	61,0	73,3	82,2	84,9	86,5	87,7

Примеры 22 и 23

Для повышения стабильности слоя активного ингредиента, обеспечения эффективного формирования слоя покрытия и повышения прочности на истирание получали растворы для покрытия, имеющие составы (гипромеллоза 3 сП, гипромеллоза 6 сП, тальк и растворитель), приведенные в таблице 10 ниже, с добавками и растворителями, а затем инертные частицы, содержащие органическую кислоту, покрывали каждым из растворов для покрытия с использованием устройства для нанесения покрытий на таблетки с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия) для формирования отдельного изолирующего слоя.

[Таблица 10]

		Пример 22	Пример 23
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)	
Пеллеты винной кислоты		2000	2000
Гипромеллоза 3 сП		40	-
Гипромеллоза 6 сП		-	40
Тальк		40	40
Растворитель	Очищенная вода	920	46
	Безводный этанол	-	874

Условия работы устройства для нанесения покрытия на таблетки с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия

высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом пеллеты псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Примеры 24 - 28

Для покрытия слоем активного ингредиента, содержащего тегопразан, получали растворы покрытия, имеющие составы, приведенные в таблице 11 ниже, с фармацевтическими добавками и растворителями, а затем наружную поверхность определенного количества или всего количества технологического продукта, включающего примеры 22 или 23, покрывали каждым из растворов для покрытия с использованием устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 11]

		Пример 24	Пример 25	Пример 26	Пример 27	Пример 28
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)				
		Пример 22	Пример 23	Пример 23	Пример 23	Пример 23
Тегопразан		576,92	480,77	480,77	480,77	480,77
Повидон		115,38	96,15	96,15	96,15	96,15
Тальк		23,08	19,23	48,08	72,12	96,15
Полисорбат 80		23,08	19,23	19,23	19,23	19,23
Растворитель	Очищенная вода	2173	2494	2436	2527	2628
	Безводный этанол	445	511	499	518	536

Условия работы устройства для нанесения покрытия на pellets с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,7 \pm 0,3$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,7$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых pellets.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на pellets с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом pellets псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Примеры 29 и 30

Для повышения стабильности слоя активного ингредиента, содержащего тегопразан, обеспечения эффективного формирования слоя покрытия и повышения прочности на истирание получали растворы для покрытия, содержащие композицию, указанную в таблице 12 ниже, после чего наносили инертное покрытие (слой покрытия) на наружную поверхность определенного количества или всего количества технологического продукта, содержащего составы согласно примерам 24-25, с использованием устройства для нанесения покрытия на pellets с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 12]

		Пример 29	Пример 30
Фармацевтические ингредиенты		Масса партии (г)	
		Пример 24	Пример 25
Гипромеллоза		66,92	66,92
Тальк		26,77	26,77
Растворитель	Очищенная вода	54	1467
	Безводный этанол	1024	-

Условия работы устройства для нанесения покрытия на pellets с

псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом гранулы псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Примеры 31 - 38

Для того чтобы определенное количество или все количество технологического продукта, содержащего состав согласно примеру 29 или 30, имело форму с отсроченным модифицированным высвобождением, получали растворы для покрытия, имеющие составы, приведенные в таблице 13 ниже, с добавками и растворителями, а затем получали пеллеты с отсроченным модифицированным высвобождением с использованием устройства для нанесения покрытий на гранулы с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 13]

	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
	31	32	33	34	35	36	37	38
Фармацевтические ингредиенты	Масса партии (г)							
	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
	29	29	29	29	29	29	30	30
Триэтилцитрат	7,8	10,41	10,41	10,41	10,41	10,41	13,0	13,0
Тальк	16,79	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4	28	28
Полисорбат 80	0,32	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,5	0,5
Сополимер метакриловой	60,01	79,99	-	-	79,99	15,98	62,5	33,3

кислоты и этилакрилата									
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1)		-	-	79,99	-	-	64,0	-	-
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2)		-	-	-	79,99	-	-	37,53	66,7
Растворитель	Очищенная вода	568	757	102	102	102	102	127	127
	Безводный этил	-	-	917	917	-	-	1146	1146
	Изопропиловый спирт	-	-	-	-	611	611	-	-
	Ацетон	-	-	-	-	306	306	-	-

Когда растворителем была очищенная вода, условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем, используемой для нанесения покрытия, были следующими: температура подаваемого воздуха $60 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха 40 ± 10 бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар, а в случае использования в качестве растворителя смеси очищенной воды, спирта и ацетона, условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $35 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом гранулы псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого остаточного диапазона растворителя в зависимости от используемого фармацевтического связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Экспериментальный пример 4. Оценка кислотоустойчивости

Для оценки растворения, чтобы исключить влияние времени дезинтеграции твердой капсулы, взвешивали пеллеты без заполнения капсулы и проводили оценку растворения составов согласно примерам 31, 32, 34, 37 и 38 в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 1 (корзинка) для оценки его кислотоустойчивости в кислых условиях.

Устанавливали следующие условия растворения: рН 1,2 (солянокислый буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; 100 об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC, производства Agilent Technologies).

[Таблица 14]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Пример 31	0	0	0	0	0	0	3,4	5,2
Пример 32	0	0	0	0	0	0,6	4,3	7,4
Пример 34	0	0	0	0	0	0	0,3	0,7
Пример 37	0	0	0	0	0	0	0	0
Пример 38	0	0	0	0	0	0	0	0

Как видно из таблицы 14 выше, можно было подтвердить, что в случае примеров 31, 32, 34, 37 и 38, содержащих слой отсроченного модифицированного высвобождения, тегопразан не растворялся в течение 2 часов (120 минут) в кислой среде, или проявлялась только низкая скорость растворения через 90 минут, что свидетельствует о достаточной кислотоустойчивости.

Экспериментальный пример 5. Оценка растворения в слабощелочных условиях

После завершения оценки кислотоустойчивости в экспериментальном примере 4 проводили оценку растворения пеллет с отсроченным модифицированным высвобождением в слабощелочной среде.

В частности, после завершения оценки кислотоустойчивости корзинку (аппарат 1), содержащую пеллеты, устанавливали на следующие условия растворения: предварительное нагревание, рН 6,8 (фосфатный буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; 100

об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; производства Agilent Technologies), и результаты приведены в таблице 15 ниже.

[Таблица 15]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин	240 мин	300 мин	360 мин
Пример 32	1,6	23,8	41,7	60,3	73,3	80,3	85,6	86,9	88,4	89,1	90,6	92,4
Пример 34	0	0	1,3	3,3	5,6	8,1	13,3	18,3	26,8	33,9	40,0	44,0
Пример 37	0	0	0	31,9	47,1	52,5	58,4	61,6	66,2	68,6	70,3	71,5
Пример 38	0	0	0	0	13,5	42,3	53,2	58,0	62,8	64,7	65,9	66,7

Экспериментальный пример 6. Оценка влияния на всасывание по фармакокинетическим характеристикам у биглей

В настоящем изобретении все экспериментальные процедуры, касающиеся оценки фармакокинетических характеристик на неклинических моделях, выполняли в соответствии с положениями Комитета по этике экспериментов на животных (IACUC, Институциональный комитет по уходу и использованию животных) и выполняли с учетом эквивалентных человеческим доз (HED).

Для оценки фармакокинетических характеристик *in vivo* для пеллет (тестовая группа) согласно примерам 12-14 в качестве контрольных групп устанавливали коммерчески доступные таблетки К-САВ[®] (контрольная группа 1) и состав согласно примеру 8, не содержащий слой модифицированного высвобождения (контрольная группа 2). Твердые капсулы заполняли пеллетами каждой из тестовой группы и контрольной группы 2 таким образом, чтобы они содержали тегопразан в той же дозе, что и таблетка К-САВ[®], а затем проводили неклинические испытания.

Использованные в тесте животные, представляющие собой неклиническую модель, представляли собой в общей сложности 15 биглей (самцов в возрасте 20±2 месяцев со средней массой 13±2 кг), разделенных на группы, в каждой из которых было по три животных. Каждое испытуемое лекарственное средство вводили животным перорально с использованием схемы однократного параллельного введения доз натошак после голодания в течение по меньшей мере 12 часов в сутки до введения.

Перед введением (0 часов) и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после введения брали кровь из головной вены одноразовым 3 мл шприцем. В качестве емкости для проб крови использовали пробирку с гепарином натрия объемом 4 мл (BD Biosciences, США), содержащую антикоагулянт. Собранную кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут для выделения плазмы, плазму хранили в криогенном (-70°C) холодильнике до анализа.

В качестве инструмента для анализа использовали жидкостный хромато-масс-спектрометр (LC-MS), а анализ проводили с применением внутренней валидации метода и ионизации электрораспылением. Результаты представлены в таблице 16 и на ФИГ. 2.

[Таблица 16]

РК (фармакокинетика)	Контрольная группа 1	Контрольная группа 2	Пример 12	Пример 13	Пример 14
$T_{max}(ч)^{1)}$	$1,3 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,0$	$2,7 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,0$
$T_{1/2}(ч)^{2)}$	$3,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,5$	$7,6 \pm 5,7$	$4,0 \pm 0,9$
$C_{max}(нг/мл)^{3)}$	1840 ± 199	2400 ± 495	1720 ± 440	1130 ± 336	428 ± 141
$AUC_t(нг \cdot ч/мл)^{4)}$	9850 ± 1200	9750 ± 3300	10300 ± 4290	7620 ± 2540	3630 ± 1910

1) T_{max} : время, необходимое для достижения C_{max} ; 2) $T_{1/2}$: время, необходимое для снижения концентрации лекарственного средства до половины исходной концентрации; 3) C_{max} : максимальная концентрация лекарственного средства после введения лекарственного средства; 4) AUC_t : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от времени введения до момента последнего взятия проб t

Данные, представленные в таблице 16 выше и на ФИГ. 2, подтверждают, что контрольная группа 2 продемонстрировала более скорое значение T_{max} и более высокое значение C_{max} , чем контрольная группа 1, из-за увеличения площади поверхности после дезинтеграции или растворения пленки твердой капсулы в организме, что позволяет сделать вывод, что она показала высокие показатели *in vivo* в течение короткого времени после введения. Кроме того, можно подтвердить, что составы согласно примерам 12-14 показали разные скорости всасывания *in vivo* из-за зависимых от pH физических свойств энтеросолюбильного агента, используемого для модифицированного высвобождения, а составы согласно примерам 12-14, содержащие слой с отсроченным модифицированным высвобождением, показали задержку по значениям T_{max} для концентрации тегопразана в плазме по сравнению с контрольными группами.

Экспериментальный пример 7. Оценка влияния типа инертных частиц на всасывание по фармакокинетическим характеристикам у минипигов

Для оценки влияния типа инертных частиц на всасывание по фармакокинетическим характеристикам *in vivo* твердые капсулы заполняли пеллетами согласно каждому из примеров 15, 17, 32 и 34, чтобы они могли содержать одинаковую дозу тегопразана, и затем проводили неклинический тест.

В качестве неклинической модели выбирали минипигов, имеющих относительно длинный желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) по сравнению с биглями, и сравнительную оценку проводили с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз.

В тесте использовали минипигов (самцов в возрасте 8-11 месяцев со средней массой $25,9 \pm 1,4$ кг), разделенных на группы, каждая из которых состояла из трех особей. Каждое испытуемое лекарственное средство вводили животным перорально с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз натощак после голодания в течение по меньшей мере 12 часов в сутки до введения.

Через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 и 24 часа после введения из яремной вены одноразовым шприцем отбирали примерно 3 мл крови. В качестве емкости для крови использовали пробирку с гепарином (5 IU(международные единицы)/мл). Собранную кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин для выделения плазмы, и плазму хранили в криогенном (-70°C) холодильнике до проведения анализа.

Концентрацию лекарственного средства в плазме анализировали с использованием масс-спектрометра LC-MS/MS с применением внутренней валидации метода и ионизации электрораспылением. Результаты показаны в таблице 17 ниже и на ФИГ. 3.

[Таблица 17]

Инертная пеллета	Инертная частица сахарозы на основе сахара		Инертная частица, содержащая органическую кислоту	
	Пример 15	Пример 17	Пример 32	Пример 34
PK				
T_{max}	$3,7 \pm 1,2$	$4,3 \pm 1,5$	$4,7 \pm 1,5$	$4,7 \pm 1,5$
C_{max} (нг/мл)	$158 \pm 75,6$	108 ± 105	$160 \pm 43,5$	$115 \pm 34,4$
AUG_t (нг.ч/мл)	632 ± 137	671 ± 546	843 ± 240	836 ± 103

Как показано в таблице 17 и на ФИГ. 3, воздействие *in vivo* состава с

модифицированным высвобождением, содержащего тегопразан, было выше в примерах 32 и 34, в которых использовали инертные частицы, содержащие органические кислоты, среди двух типов инертных частиц, использованных в эксперименте.

Существует небольшая разница в длине кишечника и рН кишечника у разных видов животных, но среда кишечника у минипигов близка к человеческой. Таким образом, приведенные выше результаты позволяют предположить, что при использовании в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению инертных частиц, содержащих органическую кислоту, скорость всасывания тегопразана *in vivo* может быть увеличена.

Экспериментальный пример 8. Оценка влияния типа инертных частиц на всасывание по фармакокинетическим характеристикам у обезьян

В качестве животной модели использовали обезьян, которые являются животной моделью, наиболее похожей на человека с точки зрения анатомии, физиологии и эндокринологии. Используя эту животную модель, проводили сравнительную оценку влияния типа инертных частиц на всасывание по фармакокинетическим характеристикам с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз.

Для оценки влияния на всасывание по фармакокинетическим характеристикам *in vivo* твердые капсулы заполняли пеллетами согласно каждому из примеров 15 и 32, чтобы они могли содержать одинаковые количества тегопразана, а затем проводили неклинический тест.

Использованные в тесте животные, представляющие собой неклиническую модель, представляли собой в общей сложности 6 яванских макаков (самцы в возрасте от 30 до 50 месяцев со средней массой $3,19 \pm 0,37$ кг), разделенные на группы, каждая из которых состояла из трех животных. Каждое испытуемое лекарственное средство вводили животным перорально с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз натощак после голодания в течение по меньшей мере 16 часов в сутки до введения.

Через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после перорального введения из бедренной вены с помощью одноразового шприца отбирали примерно 1 мл крови. В качестве емкости для проб крови использовали BD Microtainer® (пробирку с гепарином натрия, BD Biosciences, США). Собранную кровь центрифугировали при 3000 об/мин при 4°C в течение 15 мин для выделения плазмы, и плазму хранили в криогенном (-70°C)

холодильнике до анализа.

Концентрацию лекарственного средства в плазме анализировали с помощью масс-спектрометра LC-MS/MS с применением внутренней валидации метода и ионизации электрораспылением. Результаты представлены ниже в таблице 18 и на ФИГ. 4.

[Таблица 18]

PK	Пример 15	Пример 32
$T_{\max}(\text{ч})$	$4,5 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,6$
$T_{1/2}(\text{ч})$	$6,3 \pm 3,1$	$5,8 \pm 4,8$
$C_{\max}(\text{нг/мл})$	145 ± 25	362 ± 143
$AUG_t(\text{нг}\cdot\text{ч/мл})$	1520 ± 280	1700 ± 990

Как показано в таблице 18 и на ФИГ. 4, среди использованных в эксперименте составов с двумя типами инертных частиц воздействие *in vivo* состава с модифицированным высвобождением, содержащего тегопразан, было выше для примера 32, в котором использовали инертные частицы, содержащие органические кислоты.

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что при использовании инертных частиц, содержащих органическую кислоту, скорость всасывания тегопразана *in vivo* может быть увеличена.

Экспериментальный пример 9. Оценка влияния на всасывание по фармакокинетическим характеристикам у обезьян с использованием схемы однократного параллельного введения доз

Ряд исследований и связанных с анализом экспериментальных элементов для оценки влияния на всасывание пеллет с немедленным высвобождением и модифицированным высвобождением по фармакокинетическим характеристикам у обезьян с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз проводили в условиях, подобных условиям экспериментального примера 7. Обезьян (средняя масса: $4,48 \pm 0,56$ кг; возраст 4 ± 2 года) делили на группы, каждая из которых состояла из 6 животных, и каждой группе животных вводили каждое лекарственное средство. Результаты представлены в таблице 19 ниже.

[Таблица 19]

PK	Пример 8	Пример 20	Пример 21
$T_{\max}(\text{ч})$	$1,7 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,8$	$3,4 \pm 1,4$

C_{\max} (нг/мл)	274 ± 108	$170 \pm 35,8$	$123 \pm 22,1$
AUG_t (нг.ч/мл)	1260 ± 251	1420 ± 286	1200 ± 286

Как показано в таблице 19, было подтверждено отсроченное действие по T_{\max} для примеров 20 и 21, включающих слой отсроченного модифицированного высвобождения, по сравнению с примером 8, не включающим слой отсроченного модифицированного высвобождения, из чего можно сделать вывод, что состав, включающий слой отсроченного модифицированного высвобождения, продемонстрировал паттерн модифицированного высвобождения. Кроме того, было подтверждено, что примеры 20 и 21, которые представляют собой составы с отсроченным модифицированным высвобождением, были аналогичны примеру 8, который представляет собой состав с немедленным высвобождением, по результатам воздействия лекарственного средства *in vivo*, а также по фармакокинетическим (ПК) характеристикам тегопразана в соответствии паттерном высвобождения состава, площадь под кривой концентрация-время (AUC) была одинаковой для этих примеров.

Примеры 39 - 46

Для покрытия слоем активного ингредиента, содержащим тегопразан, получали растворы для покрытия, содержащие композиции фармацевтических добавок, приведенные в таблице 20 ниже (растворитель: q.s.) с различными связующими агентами, а затем инертные таблетки на основе сахарозы (название продукта: Suglet, Colorcon) покрывали раствором для покрытия с использованием устройства для нанесения покрытий на таблетки с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 20]

	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
	39	40	41	42	43	44	45	46
Suglet 25/30	52,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
С л о й т е б е	Тегопразан	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
	Повидон К90	10,00	10,00	-	-	-	-	-
	Поливиниловый спирт (EG-40)	-	-	10,00	-	5,00	-	-
	Гидроксипропил-целлюлоза (EXF)	-	-	-	10,00	-	-	-
	Сополимер	-	-	-	-	-	10,00	-

г	полиэтиленгли-								
о	коля и								
п	поливинилового								
р	спирта								
а	Гидроксипропил-								
з	метилцеллюлоза	-	-	-	-	-	-	10,00	-
а	(15сП)								
н	Гидроксипропил-								
а	целлюлоза (GXF)	-	-	-	-	-	-	-	10,00
	Полисорбат 80	2,00	-	-	-	-	-	-	-
	Тальк	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
	Итого	121,50	167,50	167,50	167,50	162,50	167,50	167,50	167,50

(единица: мг/капсула)

Содержание в таблице 20 выражено в виде количества (мг) заполненных пеллет на капсулу.

Условия работы устройства для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $75 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,7 \pm 0,3$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,7$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых пеллет.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом гранулы псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки может быть проведен в пределах допустимого диапазона остаточного содержания растворителя в зависимости от используемого связующего агента и может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Экспериментальный пример 10. Оценка растворения

Для оценки растворения, чтобы исключить влияние времени дезинтеграции твердой капсулы, взвешивали пеллеты без заполнения капсулы и проводили оценку растворения составов согласно примерам 39-44 в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 1 (корзинка).

пра- зана	Поливи- нило-вый спирт (EG-40)	5,00	2,50	5,00	5,00	5,00	2,50	2,50	3,75	2,50
	Тальк	22,50	7,50	7,50	7,50	22,50	22,50	7,50	15,00	22,50
	Очищен- ная вода	310,00	240,00	250,00	145,83	180,83	175,00	140,00	206,25	300,00
Итого		127,50	110,00	112,50	112,50	127,50	125,00	110,00	118,75	125,00

Экспериментальный пример 11. Оценка растворения

Оценку растворения составов согласно примерам 47-55 проводили в в по существу тех же условиях и с использованием того же способа, что и в экспериментальном примере 9. Результаты представлены в таблице 23.

[Таблица 23]

	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Пример 47	0,4	2,5	3,9	8,7	15,0	21,5	31,9	40,1
Пример 48	1,7	4,1	6,6	13,1	19,3	24,6	33,2	40,9
Пример 49	1,2	4,7	9,6	29,3	45,3	57,5	74,5	84,3
Пример 50	2,6	10,0	22,8	49,5	65,6	74,0	82,3	87,0
Пример 51	1,3	3,0	4,6	13,6	22,9	31,2	44,1	54,5
Пример 52	1,7	3,3	4,9	9,7	15,5	20,6	29,1	36,3
Пример 53	3,8	9,3	15,0	29,6	42,1	52,3	67,4	79,0
Пример 54	1,3	2,9	4,3	9,0	14,4	20,3	31,8	42,7
Пример 55	1,4	2,7	3,9	7,2	10,1	12,9	17,2	20,7

Из данных, представленных в таблице 23 выше, видно, что скорость высвобождения тегопразана может изменяться в зависимости от количества талька. В частности, видно, что партия согласно примеру 55 (с использованием избыточного количества (22,5 мг) талька) имела наименьшую скорость высвобождения, а партия согласно примеру 50 (с использованием небольшого количества (7,5 мг) талька) имела самую высокую скорость высвобождения.

Примеры 56 и 61

Для повышения стабильности слоя активного ингредиента, содержащего тегопразан, и пеллет, содержащих его, обеспечения эффективного формирования слоя

покрытия и повышения прочности на истирание получали растворы для покрытия, имеющие составы, приведенные в таблице 24 ниже, а затем внешнюю поверхность определенного количества или всего количества технологического продукта, содержащего составы согласно примерам 39, 50 или 51, покрывали каждым из растворов для покрытия с использованием устройства для нанесения покрытий на pellets с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 24]

	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
	56	57	58	59	60	61
мг на капсулу						
Покрывающий пеллеты активный ингредиент	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
	39	39	39	39	51	50
	121,50	121,50	121,50	121,50	127,50	112,50
Гидроксипропил- метилцеллюлоза (3 сП)	-	-	-	-	2,55	2,25
Этилцеллюлоза	16,63	12,15	18,23	24,30	-	-
Сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта	2,91	2,13	3,20	4,26	-	-
Триэтилцитрат	4,15	3,04	4,56	6,08	-	-
Тальк	4,74	1,73	2,60	3,46	2,55	2,25
Очищенная вода	55,42	40,50	60,75	81,00	58,65	51,75
Итого	149,93	140,55	150,09	159,60	132,60	117,00

Условия работы устройства для нанесения покрытий на pellets с псевдооживленным слоем были следующими: температура подаваемого воздуха $50 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,6 \pm 0,2$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,6$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых pellets.

После завершения распыления раствора для покрытия проводили отверждение в устройстве для нанесения покрытий на пеллеты с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом гранулы псевдооживляли подачей воздуха при температуре $75 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки также может быть осуществлен методом сушки в сушильном шкафу.

Экспериментальный пример 12. Оценка растворения

Для оценки растворения, чтобы исключить влияние времени дезинтеграции твердой капсулы, взвешивали пеллеты без заполнения капсулы и проводили оценку растворения составов согласно примерам 39 и 56–59 в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 1 (корзинка).

Устанавливали следующие условия растворения: pH 6,8 (фосфатный буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды и 100 об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; производства Agilent Technologies). Результаты приведены в таблице 25 ниже.

[Таблица 25]

	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	240 мин	360 мин	480 мин	720 мин
Пример 39	62,4	81,8	90,6	95,0	98,3	99,1	99,3	99,5	99,0	98,9
Пример 56	17,2	45,0	60,1	68,5	77,7	82,9	93,0	98,0	100,7	102,8
Пример 57 (10%)	26,8	52,3	67,3	76,8	86,4	91,5	98,8	102,5	104,0	105,6
Пример 58 (15%)	14,2	34,5	46,4	54,5	64,4	70,3	81,1	87,1	90,0	94,1
Пример 59 (20%)	9,2	28,2	39,8	48,1	58,8	65,2	76,0	81,6	84,4	88,2

Из данных, представленных в таблице 25 выше, видно, что скорость высвобождения может быть модифицирована в зависимости от наличия или отсутствия

слоя покрытия и состава слоя покрытия. В частности, можно видеть, что по мере увеличения количества слоя покрытия скорость высвобождения активного ингредиента снижается.

Таким образом, можно подтвердить, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может высвобождать тегопразан замедленным образом путем изменения скорости высвобождения тегопразана, и в частности, можно подтвердить, что фармацевтическая композиция может высвобождать тегопразан замедленным образом даже в кишечной среде.

Таким образом, можно видеть, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может характеризоваться паттерном модифицированного высвобождения, при котором тегопразан высвобождается замедленным образом в области от среды желудочного сока до кишечной среды.

Примеры 62 - 69

Получали растворы для энтеросолюбильного покрытия, имеющие составы, приведенные в таблице 26 ниже, с фармацевтически приемлемыми добавками и растворителями, а затем определенное количество или все количество технологического продукта, содержащего составы согласно примерам 56, 67 или 61, покрывали каждым из растворов для энтеросолюбильного покрытия с использованием устройства для нанесения покрытий на таблетки с псевдооживленным слоем (GPCG-1, Bottom spray, Glatt, Германия).

[Таблица 26]

	Пример 62	Пример 63	Пример 64	Пример 65	Пример 66	Пример 67	Пример 68	Пример 69
	мг на капсулу							
Покрывающий пеллеты активный ингредиент	Пример 56	Пример 60	Пример 61	Пример 61	Пример 61	Пример 60	Пример 60	Пример 60
	149,93	132,60	117,00	117,00	117,00	132,60	132,60	132,60
Сополимер метакриловой кислоты типа S	10,00	13,26	17,55	23,40	35,10	19,89	26,52	39,78
Сополимер метакриловой	5,00	6,63	-	-	-	-	-	-

кислоты типа L									
Гидроксид калия (KOH)	-	-	0,39	0,52	0,79	0,45	0,59	0,89	
Триэтилцитрат	3,00	1,99	10,53	14,04	21,06	11,93	15,91	23,87	
Тальк	7,50	9,95	8,78	11,70	17,55	9,95	13,26	19,89	
Очищенная вода	12,62	11,67	148,99	198,66	297,98	168,86	225,14	337,72	
Безводный этанол	216,79	221,71	-	-	-	-	-	-	
Итого	175,43	164,43	154,25	166,66	191,50	174,82	188,88	217,03	

Условия работы устройства для нанесения покрытия на pellets с псевдооживленным слоем, используемой для нанесения покрытия, были следующими: температура подаваемого воздуха $35 \pm 10^\circ\text{C}$, давление заслонки отработанного воздуха $0,7 \pm 0,3$ бар и давление распыления раствора для покрытия $1,5 \pm 0,7$ бар. В процессе распыления раствора для покрытия высоту перегородки и скорость подачи раствора для покрытия регулировали соответствующим образом, при этом наблюдалось псевдооживление в зависимости от количества загружаемых гранул.

После завершения распыления раствора для покрытия осуществляли сушку в устройстве для нанесения покрытий на pellets с псевдооживленным слоем в течение примерно 30-120 минут, при этом pellets псевдооживляли подачей воздуха при температуре $40 \pm 10^\circ\text{C}$. Процесс сушки также может быть осуществлен методом вакуумной сушки или сушки в сушильном шкафу.

Экспериментальный пример 13. Оценка растворения

Оценку растворения составов согласно примерам 62-69 проводили в по существу тех же условиях и с использованием того же способа, что и в экспериментальном примере 12. Результаты представлены в таблице 27.

[Таблица 27]

	15	30	45	60	90	120	240	360	480	720
	мин	мин	мин	мин	мин	мин	мин	мин	мин	мин
Пример 62	0,0	3,5	10,2	16,0	25,2	32,0	50,0	57,7	61,7	66,6
Пример 63	0,0	0,0	0,0	1,0	7,2	20,2	39,9	45,4	49,1	54,3
Пример 64 (15%)	0,0	2,2	4,1	6,4	10,4	17,2	41,2	53,6	59,1	64,4
Пример 65	0,0	1,7	2,8	4,6	9,0	13,2	40,1	52,6	58,2	64,8

(20%)										
Пример 66 (30%)	0,0	0,0	0,9	2,1	3,5	5,1	12,4	27,7	37,8	53,1
Пример 67 (15%)	0,4	3,3	6,8	10,7	17,0	21,8	37,5	44,0	48,0	53,0
Пример 68 (20%)	0,0	0,8	2,9	4,8	8,9	13,4	36,4	47,9	52,7	56,6
Пример 69 (30%)	0,0	0,0	0,0	0,4	1,3	3,2	11,6	22,2	31,3	49,1

Из данных, представленных в таблице 27, видно, что в случае примеров 62-69, в которых применялось замедленное высвобождение и отсроченное модифицированное высвобождение, тегопразан высвобождался в течение 720 минут и более в условиях слабощелочной среды. То есть можно видеть, что pellets согласно настоящему изобретению могут быть использованы в качестве pellets с отсроченным и модифицированным высвобождением, которые высвобождают тегопразан в кишечной среде и высвобождают тегопразан замедленным образом.

Кроме того, из данных, представленных в таблице 27, можно видеть, что как партия с использованием органического растворителя, так и партия с использованием только очищенной воды достигают сходных свойств замедленного высвобождения, и можно применять обе композиции раствора.

Кроме того, при сравнении примеров 64-66 и примеров 67-69 можно увидеть, что по мере увеличения скорости энтеросолюбильного покрытия pellets общая скорость растворения имеет тенденцию к снижению, и даже в случае pellets, имеющих аналогичные скорости энтеросолюбильного покрытия, если есть разница в скорости высвобождения активного ингредиента, общая скорость растворения является различной. Соответственно, можно видеть, что конечную скорость растворения можно регулировать по желанию путем изменения скорости высвобождения активного ингредиента и композиции слоя энтеросолюбильного покрытия.

Следовательно, можно видеть, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять в качестве состава с модифицированным высвобождением, который модифицирует высвобождение тегопразана так, чтобы обеспечить желаемую скорость высвобождения (растворения).

Примеры 70 - 74

Чтобы получить форму с замедленным и модифицированным высвобождением, гранулы, имеющие составы, представленные в таблице 28 ниже, получали с фармацевтическими добавками, а затем таблетировали с получением таблеток с замедленным высвобождением.

[Таблица 28]

Способ	Состав с замедленным высвобождением	Пример	Пример	Пример	Пример	Пример
		70	71	72	73	74
		мг на таблетку				
Внутри гранулы	Тегопразан	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	Маннит 160С	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
	Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Связующий раствор	Гидроксипропил-целлюлоза	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
	Очищенная вода	33,00	33,00	33,00	33,00	33,00
Снаружи гранулы	Полиэтиленоксид	22,00	-	-	-	-
	Гидроксипропилметил-целлюлоза (15000 сП)	-	22,00	-	-	-
	Гидроксипропилметил-целлюлоза (100000 сП)	-	-	22,00	44,00	66,00
Смазывающее вещество	Стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого		100,00	100,00	100,00	122,00	144,00

В частности, в соответствии с количествами, указанными в таблице 28 выше, тегопразан смешивали с маннитом, микрокристаллической целлюлозой и кроскармеллозой натрия, а затем проводили просеивание. После добавления просеянного материала в смеситель с большим сдвиговым усилием (DIOSNA) проводили процесс грануляции с добавлением приготовленного связующего раствора.

Полученные гранулы сушили, а затем подвергали процессу измельчения с

использованием сита соответствующего размера. К измельченным гранулам добавляли и смешивали с ними экстрагранулярные вспомогательные вещества, приведенные в таблице 28, в количествах, указанных в таблице 28. После завершения процесса смешивания выполняли процесс смазывания путем добавления к смеси просеянного стеарата магния. Материалы со смазкой таблетировали с использованием соответствующего пуансона, получая, таким образом, таблетки с замедленным высвобождением.

Экспериментальный пример 14. Оценка растворения таблеток с замедленным высвобождением

Оценку растворения проводили в соответствии с Фармакопеей США (USP), аппарат 2 (лопатка) при следующих условиях: pH 6,8 (фосфатный буфер); $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; 900 мл среды; и 50 об/мин. Образец раствора, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; Agilent Technologies), и результаты приведены в таблице 29 ниже.

[Таблица 29]

	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	240 мин	360 мин	480 мин	720 мин
К-САВ [®] 25 мг	31,1	46,4	53,9	59,5	66,5	71,1	79,8	83,2	85,1	88,0
Пример 72	4,6	6,6	7,6	8,8	11,1	13,1	21,5	30,6	40,2	58,6
Пример 73	5,4	8,0	9,6	11,2	14,0	16,6	26,6	37,1	48,2	69,0
Пример 74	3,0	3,3	3,4	3,9	4,5	4,9	7,9	11,6	16,8	29,0

Данные, представленные в таблице 29, могут подтвердить, что таблетки с замедленным высвобождением согласно примерам 72-74 высвобождали тегопразан с низкой скоростью и замедленным образом в слабощелочной среде. Кроме того, при сравнении примеров 72 и 74 видно, что скорость высвобождения тегопразана может быть модифицирована в зависимости от доли агента замедленного высвобождения.

Примеры 75 и 76

Гранулы, имеющие составы, представленные ниже в таблице 30, получали с фармацевтическими добавками и затем таблетировали с получением таблеток с немедленным высвобождением. Гранулы и таблетки получали в по существу тех же условиях и с применением того же способа, что и в примерах 70-74, за исключением того, что использовали компоненты и содержания, представленные ниже в таблице 30.

[Таблица 30]

Способ	Компоненты	Пример 75	Пример 76
		мг на единицу дозы	
Внутри гранулы	Тегопразан	50,00	50,00
	Маннит	50,00	50,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	42,00	42,00
	Кроскармеллоза натрия	6,00	6,00
Связующий раствор	Гидроксипропилцеллюлоза	6,00	6,00
	Очищенная вода	66,00	66,00
Снаружи гранулы	Vivapur112	-	34,00
	Кроскармеллоза натрия	-	8,00
	Коллоидный диоксид кремния	-	2,00
Связывающее вещество	Стеарат магния	2,00	2,00
	Итого	156,00	200,00

Пример 77

Смесь, имеющую состав, указанный в таблице 31 ниже, получали с фармацевтическими добавками.

[Таблица 31]

Компоненты	Пример 77
	мг на единицу дозы
Тегопразан	50,00
Маннит	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза	86,00

Кроскармеллоза натрия	10,00
Коллоидный диоксид кремния	2,00
Стеарат магния	2,00
Итого	200,00

В частности, тегопразан просеивали вместе с маннитом, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния в количествах, указанных в таблице 31 выше, а затем смешивали. К смеси добавляли просеянный стеарат магния и проводили процесс смазывания для приготовления порошкообразной смеси.

Пример 78

Получали таблетку с немедленным высвобождением, показанную в таблице 32 ниже.

[Таблица 32]

	Компоненты	Пример 78
		мг на таблетку
Таблетка без покрытия	Тегопразан	12,5
	Маннит	67,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	100,0
	Кроскармеллоза натрия	10,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	6,0
	Коллоидный диоксид кремния	2,0
	Стеарат магния	2,0
Покрытие	Опадрай белый	6,0
Итого		206,00

Гранулу и непокрытую таблетку получали в по существу тех же условиях и с использованием того же способа, что и в примерах 70-74, за исключением того, что использовали компоненты и содержания, приведенные в таблице 32 выше. Затем полученную таблетку покрывали опадраем белым, получая таким образом окончательную таблетку с покрытием.

Пример 79

Таблетку с энтеросолюбильным покрытием, показанную ниже в таблице 33, получали с фармацевтическими добавками.

[Таблица 33]

	Компоненты	Пример 79
		мг на таблетку
Таблетка без покрытия	Тегопразан	25,00
	Маннит	25,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	40,00
	Кроскармеллоза натрия	5,00
	Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
	Коллоидный диоксид кремния	1,00
	Стеарат магния	1,00
Первое покрытие	Гидроксипропилметилцеллюлоза (3 сП)	2,00
	Полиэтиленгликоль 400	0,20
Второе покрытие	Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата	7,67
	Сополимер метакриловой кислоты типа S	7,67
	Триэтилцитрат	1,99
	Полисорбат 80	0,05
	Тальк	1,53
Третье покрытие	Гидроксипропилметилцеллюлоза (3 сП)	3,58
	Полиэтиленгликоль 400	0,34
Итого		125,03

Непокрытую таблетку получали в по существу тех же условиях и с использованием того же способа, что и в примерах 70-74, за исключением того, что использовали компоненты и содержания, приведенные в таблице 33 выше. Затем с помощью устройства для нанесения покрытия на таблетки (Labcoat, O'hara) на полученную непокрытую таблетку последовательно наносили первое покрытие, второе покрытие и третье покрытие с использованием компонентов и их содержаний, указанных в таблице 33 выше.

Примеры 80 - 83

Для достижения различных паттернов высвобождения благодаря комбинациям из примеров получали составы, каждый из которых включал часть тегопразана с немедленным высвобождением и часть тегопразана с модифицированным

высвобождением, с использованием комбинаций, показанных в таблице 34 ниже.

[Таблица 34]

	Пример 80 (таблетка с немедленным высвобождением + энтеро- солубильная таблетка)		Пример 81 (капсула с немедленным высвобожде- нием/энтеро- солубильной пеллетой)		Пример 82 (капсула с немедленным высвобождением/ энтеросолю- бильной пеллетой с замедленным высвобождением)		Пример 83 (двухслойная таблетка с немедленным высвобождением/ замедленным высвобождением)	
	Пример	Масса (мг)	Пример	масса (мг)	Пример	масса (мг)	Пример	масса (мг)
Часть с немедлен- ным высвобож- дением (12,5 мг тегопра- зана)	Пример 78	206	Пример 76	50	Пример 76	50	Пример 76	50
Часть с модифи- цирован- ным высвобож- дением (25 мг тегопра- зана)	Пример 79	125,03	Пример 21	93,5	Пример 62	89	Пример 72	100
-	-	-	Твердая капсула № 3	q.s.	Твердая капсула № 3	q.s.	Опадрай 85F	4,5

Итого	-	-	-	193,5	-	189	-	154,5
-------	---	---	---	-------	---	-----	---	-------

Чтобы подтвердить немедленное высвобождение и отсроченное высвобождение в форме таблеток, получали состав согласно примеру 80 путем объединения таблетки с немедленным высвобождением (пример 78) с энтеросолюбильной таблеткой (пример 79). Состав с немедленным высвобождением/энтеросолюбильной пеллетой из примера 81 представлял собой единый состав, полученный путем заполнения твердой капсулы гранулой из примера 76 (часть с немедленным высвобождением) и энтеросолюбильной пеллетой из примера 21 (часть с модифицированным высвобождением). Состав с немедленным высвобождением/энтеросолюбильной пеллетой с замедленным высвобождением из примера 82 представлял собой единый состав, полученный путем заполнения твердой капсулы гранулой из примера 76 (часть с немедленным высвобождением) и энтеросолюбильной пеллетой с замедленным высвобождением из примера 62 (часть с модифицированным высвобождением). Таблетка с немедленным высвобождением/замедленным высвобождением из примера 83 представляла собой таблетку с покрытием, полученную путем таблетирования гранулы из примера 76 и гранулы из примера 72 с получением двухслойной таблетки с последующим покрытием двухслойной таблетки опадраем 85F.

Экспериментальный пример 15. Оценка растворения составов

Оценивали растворение составов согласно примерам 80-83.

Оценку растворения осуществляли с использованием теста на растворение с переходом в буфер, который может обеспечить среду, подобную среде *in vivo*.

В частности, после того, как исследовали паттерн высвобождения лекарственного средства с использованием 0,1 н. раствора HCl (pH примерно 1,1) в течение 2 часов, кислотность повышали до pH 7,4 путем добавления буфера. Затем добавляли 0,5% полисорбата 80 и осуществляли сравнительную оценку скорости высвобождения тегопразана.

Условия растворения были следующими: аппарат 2 для растворения согласно USP (лопатка), 50 об/мин, а раствор образца, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; Agilent Technologies).

[Таблица 35]

(мин)	5	10	15	30	45	60	90	120	135	150	165	180	210	240	360	480	600	840
Пример 80	30,4	32,3	32,9	32,8	32,4	31,7	30,5	31,5	31,9	41,5	63,0	74,9	79,6	81,5	84,4	85,1	85,8	86,5
Пример 81	27,8	30,4	31,4	32,1	32,5	32,6	31,2	31,7	39,9	55,1	64,5	71,1	76,4	78,7	80,6	80,9	81,0	80,9
Пример 82	26,2	28,6	29,1	29,6	29,7	29,7	28,8	30,2	33,0	36,9	39,9	42,2	46,2	50,1	57,6	63,5	66,7	70,0
Пример 83	24,3	30,1	34,0	41,4	47,4	48,7	57,1	63,8	73,7	74,6	75,7	76,8	77,5	78,3	80,8	81,6	82,8	85,1

Результаты теста растворения в буферном растворе, приведенные в таблице 35 выше, показывают, что, поскольку все примеры включают часть с немедленным высвобождением и часть с модифицированным высвобождением, активный ингредиент быстро высвобождался в кислом растворе и полностью высвобождался в слабощелочном растворе.

В частности, при сравнении примера 80 с примером 83 можно было подтвердить, что двухслойная таблетка с немедленным высвобождением/замедленным высвобождением из примера 83, которая не содержит энтеросолюбильной части, обеспечивает замедленное высвобождение вместе с немедленным высвобождением в условиях кислого раствора (в течение 2 часов). Кроме того, можно было подтвердить, что в случае примеров 80, 81 и 82, содержащих энтеросолюбильную часть, в условиях кислого раствора высвобождалась только немедленно высвобождающаяся часть, а при изменении pH до 6,8 путем добавления дополнительного буфера, продолжалось высвобождение оставшейся части с модифицированным высвобождением. В частности, можно было подтвердить, что в случае примера 82 высвобождение не увеличивалось быстро даже при изменении pH, потому что слой модифицированного высвобождения был добавлен между слоем активного ингредиента и слоем энтеросолюбильного покрытия.

Таким образом, можно подтвердить, что состав согласно настоящему изобретению может высвобождать тегопразан в течение определенного периода времени в соответствии с желаемой скоростью высвобождения в области от среды желудочного сока до кишечной среды.

Экспериментальный пример 16. Оценка влияния на всасывание по фармакокинетическим характеристикам у обезьян с использованием схемы однократного параллельного введения доз

Для оценки *in vivo* проводили неклиническую оценку составов комбинаций согласно примерам 80-83 при 5 обезьянах в группе с использованием способа со схемой однократного параллельного введения доз.

Использованные в тесте животные, представляющие собой неклиническую модель, представляли собой 6 яванских макаков (самцы в возрасте от 30 до 53 месяцев со средней массой $3,19 \pm 0,37$ кг). Каждое тестируемое лекарственное средство вводили животным перорально с использованием схемы однократного параллельного введения доз натощак после голодания в течение по меньшей мере 16 часов в сутки до введения (в случае примера 80 одновременно вводили таблетку с немедленным высвобождением и энтросолюбильную таблетку). Через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 и 24 часа из бедренной вены одноразовым шприцем забирали кровь.

В качестве емкости для проб крови использовали BD Microtainer® (пробирку с гепарином натрия, BD Biosciences, США). Собранную кровь центрифугировали при 3000 об/мин при 4°C в течение 15 мин для выделения плазмы, плазму хранили в криогенном (-70°C) холодильнике до анализа. Концентрацию лекарственного средства в плазме анализировали с помощью LC-MS/MS с применением внутренней валидации метода и ионизации электрораспылением.

[Таблица 36]

PK	К-САВ® таблетка 25 мг	Пример 81 (IR/DR капсула)	Пример 82 (IR/DRSR капсула)	Пример 83 (IR/SR двуслойная)	Пример 80 (IR таблетка/DR таблетка)
T _{max} (ч)	2,6±1,1	4,2±2,6	5,6±0,5	3,0±1,8	2,3±1,5
C _{max} (нг/мл)	436±138	523±195	487±92,7	592±177	492±103
AUC _t (нг•ч/мл)	2360±588	3580±314	3860±750	3640±1090	2820±481

Исходя из результатов тестов, представленных в таблице 36 выше, было подтверждено, что составы IR/DR, IR/DRSR и IR/SR в соответствии с примерами 80-83 по настоящему изобретению имели эффект задержки T_{max}, не влияя на общее всасывание, по сравнению с таблеткой К-САВ® или IR-капсулой.

Таким образом, можно видеть, что состав согласно настоящему изобретению может обеспечивать достижение различной скорости высвобождения при изменении не только части с немедленным высвобождением, но также и части с отсроченным высвобождением даже в реальной среде *in vivo*. Кроме того, видно, что, поскольку состав согласно настоящему изобретению может замедленным образом высвобождать тегопразан не только в среде желудочного сока, но и в среде кишечника, он способен поддерживать высокую концентрацию активного ингредиента в крови в течение длительного периода времени после приема состава.

Примеры 84 - 87

Как показано в таблице 37 ниже, получали составы капсул, каждый из которых содержал часть тегопразана с немедленным высвобождением и часть тегопразана с модифицированным высвобождением, которые представляют собой комбинации, способные к двойному модифицированному высвобождению среди вышеописанных воплощений.

[Таблица 37]

	Пример 84		Пример 85		Пример 86		Пример 87	
	Пример	масса (мг)						
Часть с немедленным высвобождением (25 мг тегопразана)	Пример 77	100,00						
Часть с модифицированным высвобождением (25 мг тегопразана)	Пример 62	89,00	Пример 63	82,21	Пример 66	95,75	Пример 68	94,445

Примеры с 84 по 87 представляли собой единичные лекарственные формы, полученные путем двойного заполнения одной капсулы частью с немедленным высвобождением (порошок (смесь) из примера 77) и частью с модифицированным высвобождением (пеллеты из примеров 62, 63, 66 и 68, соответственно).

Экспериментальный пример 17. Оценка растворения комбинированных капсульных составов

Тесты на растворение капсульных составов проводили с использованием теста на растворение с переходом в буфер.

В частности, после того, как паттерн высвобождения лекарственного средства исследовали с использованием 0,1 н. раствора HCl (рН около 1,1) в течение 2 часов, повышали кислотность до рН 6,8 путем добавления буфера. Затем добавляли 0,5% полисорбата 80 и осуществляли сравнительную оценку скорости высвобождения тегопразана.

Условия растворения были следующими: аппарат 2 для растворения согласно USP (лопатка) и 10 об/мин, и раствор образца, полученный после инициирования растворения, анализировали с использованием ультрафиолетового спектрометра высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; Agilent Technologies). Результаты представлены в таблице 38 ниже.

[Таблица 38]

	60	120	125	130	135	150	165	180	210	240	300	360	420	480
	мин	мин	мин											
При- мер 84	48,6	48,2	48,9	52,8	58,5	68,2	72,7	75,7	79,1	81,3	85,5	88,2	93,8	96,1
При- мер 85	48,3	47,8	47,0	47,7	47,8	52,9	69,6	79,1	88,6	92,8	96,2	96,9	101,4	101,1
При- мер 86	47,3	47,2	47,3	47,3	47,2	47,1	47,4	48,2	49,1	52,1	82,5	100,3	100,8	100,6
При- мер 87	47,9	48,2	48,4	48,1	47,9	47,8	48,3	53,8	86,0	95,4	98,5	98,8	98,5	98,4

Как можно видеть из результатов теста на растворение с переходом в буфер, представленных в таблице 38 выше, части с немедленным высвобождением для всех примеров растворялись в течение 1 часа в кислом растворе. При сравнении скорости растворения и состава между примерами можно было подтвердить, что растворение части с модифицированным высвобождением в кислом растворе не происходило в случае примеров 84-87, и растворение происходило в зависимости от состава для каждого примера после корректировки рН (через 2 часа).

Таким образом, поскольку состав согласно настоящему изобретению содержит часть с немедленным высвобождением и часть с модифицированным высвобождением,

он может обеспечить достижение не только быстрого высвобождения тегопразана, но также отсроченного высвобождения и/или замедленного высвобождения тегопразана и, таким образом, может высвобождать тегопразан замедленным образом в области от среды желудочного сока и до кишечной среды.

Как описано выше, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может продлевать терапевтический эффект на длительное время за счет модификации высвобождения активного ингредиента, тем самым улучшая соблюдение пациентом режима лечения. Таким образом, указанная композиция может быть эффективно применена при заболевании, при котором лекарственное средство необходимо принимать в течение длительного периода времени или концентрацию лекарственного средства в крови необходимо поддерживать на определенном уровне или выше в то время, когда пациент не может принимать лекарственное средство.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая:

тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь; и

модифицирующий высвобождение агент.

2. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 1, где модифицирующий высвобождение агент содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

3. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 1, где указанная фармацевтическая композиция содержит частицу, содержащую тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента.

4. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 3, где модифицирующий высвобождение агент содержится в указанной частице.

5. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 4, где модифицирующий высвобождение агент содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

6. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 3, где указанная фармацевтическая композиция содержит слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, который содержит модифицирующий высвобождение агент, сформированный на частице.

7. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 6, где модифицирующий высвобождение агент содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

8. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая:

ядро, содержащее тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически

приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и

слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, сформированный на ядре.

9. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где ядро содержит:

инертную частицу и

слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, расположенный на указанной инертной частице.

10. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 9, где инертная частица содержит по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из белого сахара, лактозы, крахмала, маннита, сахарозы, декстрина и микрокристаллической целлюлозы.

11. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где указанная фармацевтическая композиция содержит органическую кислоту.

12. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 11, где органическая кислота представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из винной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты.

13. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 9, где инертная частица и активный ингредиент содержатся в ядре в массовом соотношении от 5:1 до 1:5.

14. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где ядро представляет собой таблетку-ядро, полученную путем таблетирования смеси гранулы, содержащей активный ингредиент, и фармацевтически приемлемой добавки.

15. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где ядро представляет собой гранулу, содержащую смесь, содержащую активный ингредиент и фармацевтически приемлемую добавку.

16. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где модифицирующий высвобождение агент содержит по меньшей мере один,

выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

17. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 16, где энтеросолюбильный агент представляет собой любой один или более чем один, выбранный из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилацетата, бутирата-фталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионата-фталата целлюлозы, поливинилацетата-фталата, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата, гидроксипропилметилацетата, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы и их полимеров; шеллака; и акриловой кислоты, метакриловой кислоты или их сложных эфиров или сополимера, образованного из них.

18. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 17, где энтеросолюбильный агент представляет собой любой один или более чем один, выбранный из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, сополимера метакриловой кислоты типа L и сополимера метакриловой кислоты типа S.

19. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 18, где энтеросолюбильный агент содержит сополимер метакриловой кислоты типа L и сополимер метакриловой кислоты типа S в массовом соотношении от 1:3 до 1:0,2.

20. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 18, где энтеросолюбильный агент содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата и сополимер метакриловой кислоты типа S в массовом соотношении от 0,3:1 до 3:1.

21. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 16, где агент замедленного высвобождения включает одно или более чем одно, выбранное из группы, состоящей из поливинилового спирта, полиэтиленоксида, сополимера метакриловой кислоты, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, повидона и талька.

22. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, является рН-зависимо растворимым при рН 5,5 или выше.

23. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, содержится в количестве от 10 до 70 масс.% из расчета на общую массу фармацевтической композиции.

24. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный слой покрытия.

25. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 8, где ядро содержит модифицирующий высвобождение агент.

26. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 25, где фармацевтическая композиция содержит:

ядро, содержащее тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента и первый модифицирующий высвобождение агент; и

слой, содержащий модифицирующий высвобождение агент, содержащий второй модифицирующий высвобождение агент, сформированный на ядре, и

где каждый из указанного первого модифицирующего высвобождение агента и указанного второго модифицирующего высвобождения агента независимо содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента.

27. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 26, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный слой покрытия, содержащий третий модифицирующий высвобождение агент, между ядром и слоем, содержащим модифицирующий высвобождение агент, содержащим второй модифицирующий высвобождение агент.

28. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 27, где указанный первый модифицирующий высвобождение агент и указанный третий модифицирующий высвобождение агент содержат агент замедленного высвобождения и указанный второй модифицирующий высвобождение агент содержит энтеросолюбильный агент.

29. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по

любому из пп. 1-28, где указанная фармацевтическая композиция содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и

где указанная фармацевтическая композиция предназначена для совместного введения с фармацевтической композицией немедленного высвобождения, которая высвобождает этот активный ингредиент немедленно.

30. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-29, где указанная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением предназначена для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

31. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-30, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пеллету или гранулу.

32. Капсула, заполненная фармацевтической композицией по любому из пп. 1-31.

33. Таблетка, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-31.

34. Таблетка по п. 33, где указанная таблетка содержит гранулу, содержащую тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и

где указанная гранула содержит ядро, содержащее активный ингредиент и агент замедленного высвобождения.

35. Таблетка по п. 33, где указанная таблетка содержит гранулу, содержащую тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента, и

где указанная гранула содержит:

ядро, содержащее указанный активный ингредиент, или ядро, содержащее указанный активный ингредиент и агент замедленного высвобождения; и

слой, содержащий энтеросолюбильный агент, расположенный на указанном ядре.

36. Состав, содержащий:

первую фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением

по любому из пп. 1-31, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента; и

вторую фармацевтическую композицию, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, его фармацевтически приемлемую соль, его гидрат или сольват, или их смесь в качестве активного ингредиента и высвобождает указанный активный ингредиент немедленно.

37. Состав по п. 36, где массовое соотношение активных ингредиентов, содержащихся в первой фармацевтической композиции и второй фармацевтической композиции составляет от 5:1 до 1:5 (масс.: масс.).

38. Состав по п. 36, где указанная первая фармацевтическая композиция и указанная вторая фармацевтическая композиция представлены в виде отдельных частиц.

39. Состав по п. 36, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит инертную частицу и слой активного ингредиента, который содержит активный ингредиент, сформированный на указанной инертной частице.

40. Состав по п. 36, где указанный состав представляет собой капсулу или таблетку, содержащие частицу, содержащую первую фармацевтическую композицию, и частицу, содержащую вторую фармацевтическую композицию.

41. Состав по п. 40, где указанный состав представляет собой капсулу, и где каждая из указанной первой фармацевтической композиции и указанной второй фармацевтической композиции независимо представляет собой порошок, пеллету, гранулу или таблетку.

42. Состав по п. 40, где указанный состав представляет собой таблетку, и где каждая из указанной первой фармацевтической композиции и указанной второй фармацевтической композиции независимо представляет собой порошок, пеллету или гранулу.

43. Состав по п. 42, где указанный состав представляет собой многослойную таблетку, содержащую:

первый слой, содержащий первую фармацевтическую композицию; и

второй слой, сформированный на первом слое и содержащий вторую фармацевтическую композицию.

44. Состав по п. 36, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся в одной частице,

где указанная первая фармацевтическая композиция содержит:

ядро, содержащее активный ингредиент, или ядро, содержащее активный ингредиент; и

слой, содержащий энтеросолюбильный агент, сформированный на ядре и окружающий ядро, и

где указанная вторая фармацевтическая композиция расположена на указанном слое, содержащем энтеросолюбильный агент, и окружает слой, содержащий энтеросолюбильный агент.

45. Состав по п. 36, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся в одной частице,

где указанная первая фармацевтическая композиция содержит ядро, содержащее активный ингредиент и модифицирующий высвобождение агент, содержащий по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из агента замедленного высвобождения и энтеросолюбильного агента, и

где указанная вторая фармацевтическая композиция расположена на ядре и окружает ядро.

46. Состав по п. 44 или п. 45, где указанная частица представляет собой пеллету, гранулу или таблетку.

47. Состав по п. 46, где указанный состав представляет собой капсулу, заполненную по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из пеллеты, гранулы и таблетки.

48. Состав по п. 46, где указанный состав представляет собой таблетку, полученную путем таблетирования по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из пеллеты и гранулы.

49. Состав по любому из пп. 36-48, где указанный состав предназначен для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

50. Применение фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-31 или состава по любому из пп. 36-49 для

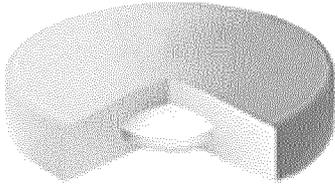
предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

51. Применение фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-31 или состава по любому из пп. 36-49 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса.

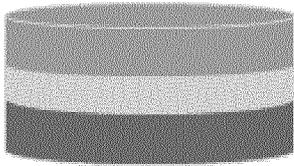
52. Способ предупреждения или лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью в отношении кислотного насоса, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-31 или состава по любому из пп. 36-49.

Фиг. 1

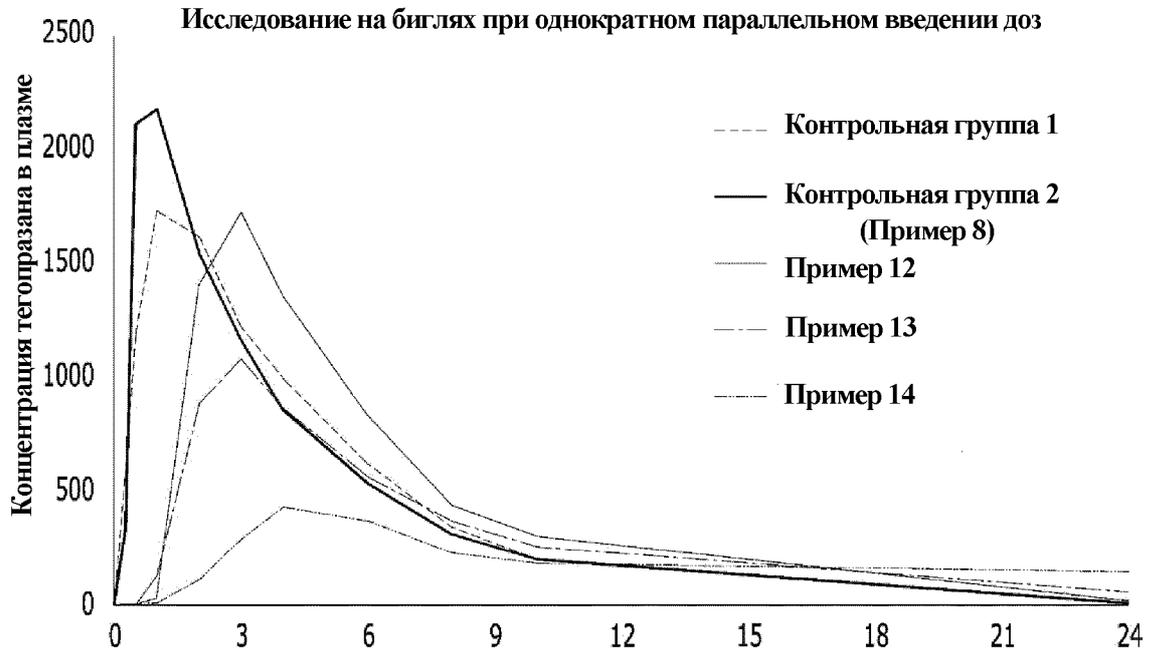
А.



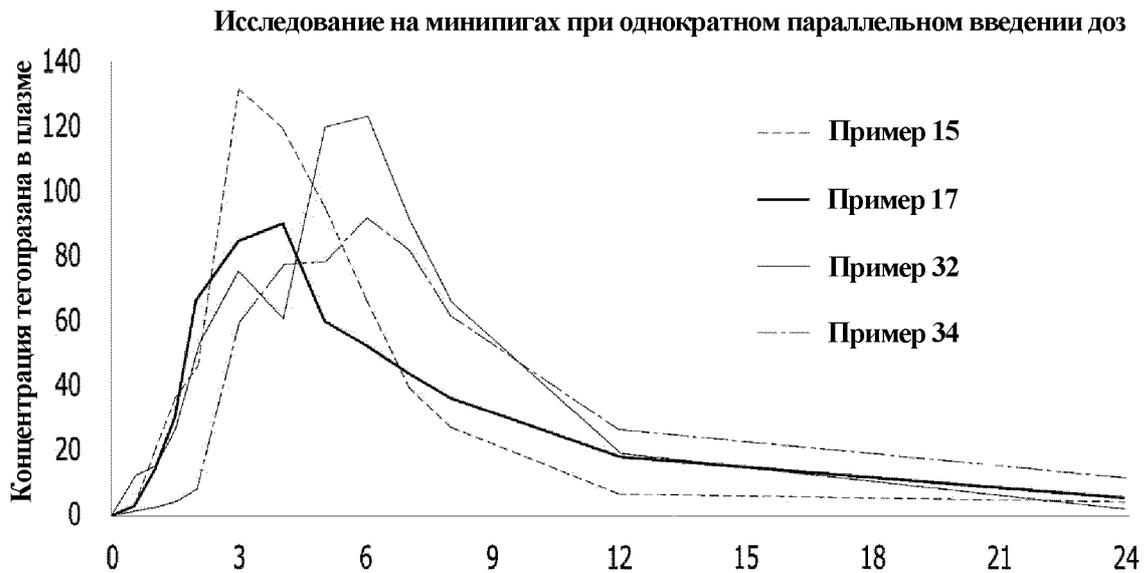
В.



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

