

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042314**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.02.03**

(21) Номер заявки  
**202090166**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.28**

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ  
МНОГОКОМПОНЕНТНУЮ ТАБЛЕТКУ СФЕРОИДНОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩУЮ  
ЭЗОМЕПРАЗОЛ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ, И СПОСОБ  
ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТАКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ**

(31) **10-2017-0126426**

(32) **2017.09.28**

(33) **KR**

(43) **2020.06.29**

(86) **PCT/KR2018/011528**

(87) **WO 2019/066555 2019.04.04**

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

(72) Изобретатель:  
**Чо Хёк Чжун, Ким Мин Ук, Им Хо  
Тэк, Ким Йонг Ил (KR)**

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

(56) US-A1-20150098992  
WO-A2-2005051362  
LOPES, C. M. et al., "Compressed mini-tablets  
as a biphasic delivery system", International Journal  
of Pharmaceutics, 2006, Vol.323, pp.93-100 See the  
whole document.  
KR-A-1020100078462  
KR-A-1020140076998  
KR-A-1020180011624

(57) Предложены фармацевтическая композиция, включающая ядро в форме многокомпонентной таблетки сфероидной формы (MUST), содержащей эзомерпразол или его фармацевтически приемлемую соль, причем данная фармацевтическая композиция растворяется на 50 процентов (%) или более в течение 15 минут в проводимом in vitro испытании на растворимость, и способ приготовления фармацевтической композиции. В соответствии с этим, в случае разработки такой фармацевтической композиции в виде многокомпонентной таблетки сфероидной формы, процесс растворения может быть ускорен при условии низкой скорости перемешивания по сравнению с обычной композицией в форме пеллеты или одной таблетки. Кроме того, лекарственные средства на основе ингибиторов протонного насоса (PPI), включая эзомерпразол, могут растворяться под действием кислоты желудочного сока, имеющей низкое значение pH, вызывая тем самым уменьшение биодоступности лекарственного средства, однако в случае фармацевтической композиции по данному изобретению этот эффект может быть сведен к минимуму.

**042314 B1**

**042314 B1**

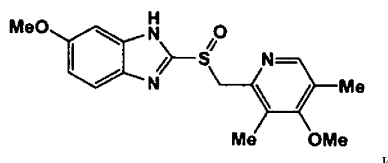
### Область техники

Одно или несколько воплощений относятся к фармацевтической композиции, включающей композицию в форме многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST), содержащей эзомепразол и его фармацевтически приемлемую соль, и способу приготовления такой фармацевтической композиции.

### Предшествующий уровень техники

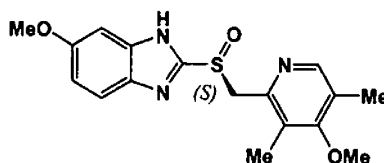
Эзомепразол ((S)-5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил]-3Н-бензимидазол) представляет собой соединение, представленное формулой 2, которое является (S)-оптическим изомером омепразола, представленного формулой 1:

формула 1



и

формула 2



Ингибиторы протонного насоса, такие как эзомепразол, обладают эффектом ингибирования секреции кислоты желудочного сока у млекопитающих, в том числе людей, регулируя секрецию кислоты желудочного сока на конечной стадии пути секреции такой кислоты. Так, ингибиторы протонного насоса можно использовать для предупреждения и лечения заболеваний, связанных с избыточной секрецией кислоты желудочного сока, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, таких как рефлюксный эзофагит, гастрит, дуоденит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки и пептическая язва.

С другой стороны, поскольку эзомепразол обладает восприимчивостью к диссоциации или модификации в кислых условиях, пероральные композиции, содержащие эзомепразол, необходимо доставлять в те области желудочно-кишечного тракта, где pH соответствует почти нейтральной среде и где может происходить их быстрое всасывание. В связи с этим была разработана композиция, у которой воздействие кислоты желудочного сока в желудке предупреждено и у которой образован энтеросолюбильный покрывающий слой для обеспечения всасывания в кишечнике. Через 12 ч после приема обычного эзомепразола секретировалась кислота желудочного сока, и значение pH снижалось, вызывая в результате такие симптомы, как изжога.

К тому же, ядро, приготовленное из обычно эзомепразола, ограничено композициями в форме пеллет. Такие композиции в форме пеллет характеризуются плохой воспроизводимостью при изготовлении, низким выходом и проблемами со стабильностью эзомепразола и с наличием оставшихся растворителей, обусловленным нанесением покрытия на лекарственное средство.

Таким образом, существует потребность в разработке новой композиции на основе эзомепразола, которая характеризуется картиной двойного высвобождения, с целью улучшения соблюдения пациентом режима приема лекарственного средства и эффективности лекарственного средства, и для которой могут быть улучшены воспроизводимость и выход при изготовлении.

### Описание изобретения

Техническая проблема.

Предложена фармацевтическая композиция, которая обеспечивает быстрое растворение эзомепразола или его фармацевтически приемлемой соли.

Предложен способ приготовления фармацевтической композиции, которая обеспечивает быстрое растворение эзомепразола или его фармацевтически приемлемой соли.

Решение технической проблемы.

Согласно одному из аспектов предложена фармацевтическая композиция, включающая ядро в форме многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST), содержащей эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль, причем данная фармацевтическая композиция растворяется примерно на 50% или более в течение примерно 15 мин в проводимом *in vitro* испытании на растворимость.

Эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль можно применять без какого-либо ограничения при условии его обычного применения в данной области техники. Примеры солей включают соль металлов, например, магниевую (Mg) соль, стронциевую (Sr) соль, литиевую (Li) соль, натриевую (Na) соль, калиевую (K) соль или кальциевую (Ca) соль эзомепразола, либо аммониевую соль эзомепразола. Например, фармацевтически приемлемой солью эзомепразола может быть Mg соль или Sr соль эзомепразола.

Эзомепразол или его фармацевтически приемлемая соль может быть в форме ангидрида или гидра-

та.

Эзомерпазол или его фармацевтически приемлемая соль может быть в форме сухой гранулы. Угол естественного откоса такой сухой гранулы может составлять примерно 40° или менее.

MUST может представлять собой микротаблетку сферической формы или почти цилиндрической формы. Микротаблетка может быть небольшой таблеткой. Диаметр микротаблетки может находиться в диапазоне от примерно 1 миллиметра (мм) до примерно 6 мм, от примерно 1 мм до примерно 5 мм, от примерно 1 мм до примерно 4 мм или от примерно 1,0 мм до примерно 3 мм. В случае микротаблетки с диаметром менее 1 мм может быть затруднено изготовление пуансона для приготовления таблеток, такой пуансон может ломаться, поскольку пуансон утончен, и в таблеточной машине может произойти сбой выгрузки таблеток. В случае микротаблетки с диаметром более 10 мм процесс растворения может замедляться при условии растворения, осуществляемого при низкой скорости перемешивания, что может приводить к избыточной диссоциации эзомерпазола или ингибиторов протонного насоса (PPI) под действием кислоты желудочного сока, имеющей низкое значение pH, следовательно, вызывая снижение биодоступности лекарственного средства. Когда капсула заполнена микротаблеткой, имеющей диаметр 10 мм или более, удобство приема лекарственного средства пациентом может быть ухудшено вследствие увеличенного размера капсулы, и поскольку содержание основных ингредиентов, содержащихся в одной таблетке, увеличено, из-за ошибки при упаковке может быть получена капсула с высоким или низким содержанием. Кроме того, когда микротаблетка покрыта композицией с двойным высвобождением, таблетка с диаметром 10 мм или более не может плавно двигаться в устройстве для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, что неблагоприятно влияет на стабильность такой композиции из-за трудностей в процессе нанесения покрытия, неравномерности нанесения покрытия и жестких условий нанесения покрытия.

Термин "ядро" в контексте настоящего изобретения может быть применен взаимозаменяемо с термином "сердцевина". Ядро может включать в себя эзомерпазол или его фармацевтически приемлемую соль, которые представляют собой фармацевтически активное вещество.

Испытание на растворимость может быть проведено с использованием лопастной мешалки. Испытание на растворимость может быть проведено в присутствии искусственного кишечного сока (искусственной кишечной среды). Значение pH искусственного кишечного сока может находиться в диапазоне от примерно 6,5 до примерно 7,0 или от примерно 6,7 до примерно 6,9. Испытание на растворимость может быть проведено при значении числа оборотов в минуту (об/мин) от примерно 20 до примерно 30 об/мин. Испытание на растворимость может быть проведено при температуре в диапазоне от примерно 30°C до примерно 40°C, от примерно 32°C до примерно 40°C, от примерно 34°C до примерно 40°C или от примерно 36°C до примерно 40°C либо при 37°C.

Присутствующий в фармацевтической композиции эзомерпазол или его фармацевтически приемлемая соль может растворяться примерно на 50% или более в течение примерно 20 мин, примерно 15 мин или примерно 10 мин в испытании на растворимость. Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию с быстрым высвобождением.

Время распадаемости ядра может составлять не более примерно 1 мин, примерно 45 с, примерно 30 с, примерно 25 с, примерно 20 с или примерно 18 с. Например, время распадаемости ядра может составлять не более примерно 30 с. В случае фармацевтической композиции ядро может быстро распадаться в течение короткого промежутка времени, таким образом, увеличивая стабильность фармацевтической композиции.

Ядро может дополнительно включать по меньшей мере один эксципиент, выбранный из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта и стабилизатора.

Разбавитель может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из маннита, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, целлюлозы и ее производного, двухосновного или трехосновного фосфата кальция, эритрита, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC), прежелатинизированного крахмала, сорбита и ксилита. Например, разбавителем может быть маннит и микрокристаллическая целлюлоза. Содержание разбавителя может находиться в диапазоне от примерно 1 процента по массе (мас.%) до примерно 50 мас.%, от примерно 10 мас.% до примерно 40 мас.% или от примерно 20 мас.% до примерно 40 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

Разрыхлитель может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала, кросповидона, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и прежелатинизированного крахмала. Например, разрыхлителем может быть гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и кроскармеллоза натрия. Содержание разрыхлителя может находиться в диапазоне от примерно 1 мас.% до примерно 40 мас.%, от примерно 10 мас.% до примерно 30 мас.% или от примерно 20 мас.% до примерно 30 мас.%, исходя из общего содержания ядра. Содержание гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения может находиться в диапазоне от примерно 12 мас.% до примерно 30 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

Связующее вещество может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы (HPC), коповидона (сополимера винилпирролидона и другого

винильного производного), гидроксипропил-метилцеллюлозы (НРМС), поливинилпирролидона (повидона), прежелатинизированного крахмала и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения. Например, связующим веществом может быть НРС. Содержание связующего вещества может находиться в диапазоне от примерно 1 мас.% до примерно 30 мас.%, от примерно 1 мас.% до примерно 20 мас.% или от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

Смазывающее вещество может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, талька, полиэтиленгликоля, бегената кальция, стеарата кальция и гидрогенизированного касторового масла. Например, смазывающим веществом может быть стеарилфумарат натрия. Содержание смазывающего вещества может находиться в диапазоне от примерно 1 мас.% до примерно 30 мас.%, от примерно 1 мас.% до примерно 20 мас.% или от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

Антиоксидант может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из бутилированного гидрокситолуола (BHT), бутилированного гидроксианизола (BHA), аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитиновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и пиросульфата натрия. Содержание антиоксиданта может находиться в диапазоне от примерно 1 мас.% до примерно 30 мас.%, от примерно 1 мас.% до примерно 20 мас.% или от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

Стабилизатором может быть антиоксидант, подкисляющий агент или подщелачивающий агент. Содержание стабилизатора может находиться в диапазоне от примерно 1 мас.% до примерно 30 мас.%, от примерно 1 мас.% до примерно 20 мас.% или от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.%, исходя из общего содержания ядра.

На ядро могут быть нанесены энтеросолюбильный покрывающий слой, обеспечивающий медленное высвобождение покрывающий слой, или их комбинация.

Ядро может быть упаковано в капсулу. Такой капсулой может быть любая подходящая капсула, обычно используемая в данной области техники. Данная капсула может быть твердой капсулой или мягкой капсулой. Число ядер, упакованных в капсулу, может варьировать в зависимости от необходимой пациенту дозировки. Капсула может содержать от примерно 5 ядер до примерно 80 ядер, от примерно 5 ядер до примерно 40 ядер или от примерно 5 ядер до примерно 20 ядер. В случае фармацевтической композиции, включающей ядро, упакованное в капсулу, ядро может полностью распадаться в течение примерно 1 мин, примерно 45 с, примерно 30 с, примерно 25 с, примерно 20 с или примерно 18 с после распада капсулы. В случае нанесения покрытия с использованием ядер или содержащих ядра таблеток, каждая из которых имеет разные размеры, лекарственное средство на основе эзомепразола может характеризоваться картиной двойного высвобождения.

Фармацевтическую композицию можно применять для предупреждения или лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или заболеваний, связанных с избыточной секрецией кислоты желудочного сока. Фармацевтическая композиция может представлять собой фармацевтическую композицию для предупреждения или лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, дуоденита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и пептической язвы. Термин "предупреждение" означает все возможные действия, в результате осуществления которых появление заболевания сдерживается благодаря введению фармацевтической композиции. Термин "лечение" означает все возможные действия, в результате осуществления которых симптомы заболевания изменились в лучшую сторону или были благополучно модифицированы благодаря введению фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию для перорального введения. Вводимая доза фармацевтической композиции может находиться, например, в диапазоне от примерно 0,001 миллиграмма на один килограмм (мг/кг) до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг для взрослых, один раз в сутки, несколько раз в сутки, один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в 4 недели или один раз в год.

Согласно другому аспекту предложен способ приготовления фармацевтической композиции по какому-либо аспекту, включающий: приготовление смеси путем смешивания эзомепразола или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним эксципиентом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта и стабилизатора; и сухое гранулирование и таблетирование смеси с получением ядра в форме многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST).

Эзомепразол, его фармацевтически приемлемая соль, разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, смазывающее вещество, поверхностно-активное вещество, антиоксидант, консервант, стабилизатор, сухая гранула, MUST, ядро и фармацевтическая композиция определены аналогично тому, как указано выше.

Приготовление смеси путем смешивания эзомепразола или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним эксципиентом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта и стабилизатора, может быть осуществлено одновременно или последовательно.

Данный способ может дополнительно включать нанесение покрытия на ядро с использованием энтеросолюбильного покрывающего слоя, покрывающего слоя, обеспечивающего медленное высвобождение, или их комбинации. Нанесение покрытия можно осуществить, используя способ, известный в данной области техники.

Данный способ может дополнительно включать упаковывание ядра в капсулу. Такое упаковывание можно осуществить, используя способ, известный в данной области техники.

Согласно другому аспекту предложен способ предупреждения или лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или заболеваний, связанных с избыточной секрецией кислоты желудочного сока, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по какому-либо аспекту.

Преимущественные эффекты.

В соответствии с фармацевтической композицией, содержащей эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль по какому-либо аспекту, и способом приготовления фармацевтической композиции в случае, когда фармацевтическая композиция разработана в виде вышеупомянутой многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST), процесс растворения может быть ускорен в условиях более низкой скорости перемешивания по сравнению с обычной композицией в форме пеллет или в форме одной таблетки. Кроме того, лекарственные средства на основе ингибиторов протонного насоса (PPI), содержащие эзомепразол, могут диссоциировать под действием кислоты желудочного сока, имеющей низкое значение pH, вызывая тем самым уменьшение биодоступности лекарственного средства, однако в случае фармацевтической композиции по данному изобретению этот эффект может быть сведен к минимуму.

### Краткое описание графических материалов

Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего далее описания воплощений в сочетании с прилагаемыми графическими материалами, где:

фиг. 1А представляет собой график зависимости степени растворения (в процентах, %) эзомепразола от времени растворения (в минутах, мин) композиций, приготовленных в примерах 1-3 и примерах сравнения 1-6;

фиг. 1В представляет собой график зависимости степени растворения (%) эзомепразола от времени растворения (мин) композиций, приготовленных в примерах 1, 4 и 5 и примере сравнения 8, при изменении диаметра пуансона для многокомпонентных таблеток сферической формы (MUST);

фиг. 1С представляет собой график зависимости степени растворения (%) эзомепразола от времени растворения (мин) композиции в форме таблетки (из примера 1) и композиции в форме пеллет; и

фиг. 2 представляет собой график времени распадаемости (в секундах, с) композиций, приготовленных в примерах 1-3 и примерах сравнения 1-6.

Способ осуществления изобретения.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры. Однако подразумевается, что эти примеры не ограничивают объем одного или более чем одного воплощения настоящего изобретения.

Пример 1: приготовление таблеток на основе магниевой соли эзомепразола.

Как показано в табл. 1, сначала магневую соль эзомепразола смешивали с маннитом и затем просеивали через круглое сито с размером ячеек 30 меш. В пустой смеситель добавляли приготовленную смесь, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу и стеарилфумарат натрия, затем перемешивали в течение 15 мин, получая тем самым окончательную смесь. Окончательную смесь добавляли в роликовый пресс для сухого гранулирования. Полученные гранулы просеивали через круглое сито с размером ячеек 30 меш.

После этого на таблеточной машине готовили таблетки, имеющие прочность от примерно 1 килопонда (кп; 9,8067 ньютон) до примерно 2 кп и массу примерно 75 миллиграммов (мг) из расчета на 10 таблеток, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 2,0 мм.

Таблица 1

| Ингредиент                                             | Масса<br>(мг/10 таблеток) | Процент по массе<br>(%) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Тригидрат магниевой соли эзомепразола                  | 22,3                      | 29,7                    |
| Маннит                                                 | 28,7                      | 38,3                    |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой<br>степенью замещения | 13,8                      | 18,4                    |
| Кроскармеллоза натрия                                  | 4,8                       | 6,4                     |
| Гидроксипропилцеллюлоза                                | 2,4                       | 3,2                     |
| Стеарилфумарат натрия                                  | 3,0                       | 4,0                     |
| <b>Всего</b>                                           | <b>75,0</b>               | <b>100,0</b>            |

Примеры 2 и 3: приготовление таблеток на основе магниевой соли эзомепразола.

Таблетки готовили по существу тем же способом, что и в примере 1, за исключением того, что изменяли количество гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения. Составы полученных таблеток показаны в табл. 2.

Таблица 2

| Ингредиент                                          | Пример 1<br>(мг/10 таблеток) | Пример 2<br>(мг/10 таблеток) | Пример 3<br>(мг/10 таблеток) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Тригидрат магниевой соли эзомепразола               | 22,3                         | 22,3                         | 22,3                         |
| Маннит                                              | 28,7                         | 32,9                         | 24,5                         |
| Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения | 13,8                         | 9,6                          | 18                           |
| Кроскармеллоза натрия                               | 4,8                          | 4,8                          | 4,8                          |
| Гидроксипропилцеллюлоза                             | 2,4                          | 2,4                          | 2,4                          |
| Стеарилфумарат натрия                               | 3,0                          | 3,0                          | 3,0                          |
| <b>Всего</b>                                        | <b>75,0</b>                  | <b>75,0</b>                  | <b>75,0</b>                  |

Примеры 4 и 5: приготовление таблеток на основе магниевой соли эзомепразола.

Таблетки готовили по существу тем же способом, что и в примере 1, с тем же составом, что и в примере 1, за исключением того, что диаметр пуансона для MUST был другим.

Пример 4: таблетки готовили, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 1 мм, в результате чего масса 40 таблеток составляла примерно 75 мг.

Пример 5: таблетки готовили, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 4 мм, в результате чего масса 2 таблеток составляла примерно 75 мг.

Пример сравнения 1: приготовление таблеток на основе магниевой соли эзомепразола.

Как показано в табл. 3, сначала магневую соль эзомепразола смешивали с маннитом и затем просеивали через круглое сито с размером ячеек 30 меш. В пустой смеситель добавляли приготовленную смесь, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу и стеарилфумарат натрия, затем перемешивали в течение 15 мин, получая тем самым окончательную смесь. Окончательную смесь добавляли в роликовый пресс для сухого гранулирования. Полученные гранулы просеивали через круглое сито с размером ячеек 20 меш.

После этого на таблеточной машине готовили таблетки, имеющие прочность от примерно 1 кп до примерно 2 кп и массу примерно 75 мг из расчета на 10 таблеток, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 2,0 мм.

Таблица 3

| Ингредиент                            | Масса<br>(мг/10 таблеток) | Процент по массе<br>(%) |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Тригидрат магниевой соли эзомепразола | 22,3                      | 29,7                    |
| Маннит                                | 29,7                      | 39,6                    |
| Микрокристаллическая целлюлоза        | 15,2                      | 20,3                    |
| Кроскармеллоза натрия                 | 2,4                       | 3,2                     |
| Гидроксипропилцеллюлоза               | 2,4                       | 3,2                     |
| Стеарилфумарат натрия                 | 3,0                       | 4,0                     |
| <b>Всего</b>                          | <b>75,0</b>               | <b>100,0</b>            |

Примеры сравнения 2-6: приготовление таблеток на основе магниевой соли эзомепразола.

Таблетки готовили по существу тем же способом, что и в примере 1, за исключением того, что изменяли количество гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения. Их составы показаны в табл. 4.

Таблица 4

| Ингредиент                                             | Пример<br>сравн. 2<br>(мг/10<br>таблеток) | Пример<br>сравн. 3<br>(мг/10<br>таблеток) | Пример<br>сравн. 4<br>(мг/10<br>таблеток) | Пример<br>сравн. 5<br>(мг/10<br>таблеток) | Пример<br>сравн. 6<br>(мг/10<br>таблеток) |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Тригидрат магниевои соли<br>эзомерпазола               | 22,3                                      | 22,3                                      | 22,3                                      | 22,3                                      | 22,3                                      |
| Маннит                                                 | 27,3                                      | 24,3                                      | 37,7                                      | 19,5                                      | -                                         |
| Гидрат лактозы                                         | -                                         | -                                         | -                                         | -                                         | 27,3                                      |
| Микрокристаллическая<br>целлюлоза                      | 15,2                                      | -                                         | -                                         | -                                         | 15,2                                      |
| Безводный двухосновный<br>фосфат калия                 | -                                         | 13,8                                      | -                                         | -                                         | -                                         |
| Гидроксипропилцеллюлоза с<br>низкой степенью замещения | -                                         | -                                         | 4,8                                       | 23,0                                      | -                                         |
| Кроскармеллоза натрия                                  | 4,8                                       | 4,8                                       | 4,8                                       | 4,8                                       | 4,8                                       |
| Гидроксипропилцеллюлоза                                | 2,4                                       | 2,4                                       | 2,4                                       | 2,4                                       | 2,4                                       |
| Стеарилфумарат натрия                                  | 3,0                                       | 3,0                                       | 3,0                                       | 3,0                                       | 3,0                                       |
| <b>Всего</b>                                           | <b>75,0</b>                               | <b>75,0</b>                               | <b>75,0</b>                               | <b>75,0</b>                               | <b>75,0</b>                               |

Пример сравн.: пример сравнения.

Примеры сравнения 7 и 8: приготовление таблеток на основе магниевои соли эзомерпазола.

Таблетки готовили по существу тем же способом, что и в примере 1, с тем же составом, что и в примере 1, за исключением того, что диаметр пуансона для MUST был другим.

Пример сравнения 7: таблетки готовили, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 0,7 мм, в результате чего масса 75 таблеток составляла примерно 75 мг.

Пример сравнения 8: таблетки готовили, используя пуансон для MUST, имеющий диаметр 7,0 мм, в результате чего масса 1 таблетки составляла примерно 75 мг.

Экспериментальный пример 1. Испытание на растворимость препарата на основе эзомерпазола.

(1) Сравнение примеров 1-5 с примерами сравнения 1-8.

В условиях растворения и условиях анализа, изложенных в данном описании, измеряли степени растворения эзомерпазола в составе композиций из примеров 1-5 и примеров сравнения 1-8.

Условия растворения.

Элюент: 900 миллилитров (мл) искусственного кишечного сока (рН 6,8).

Оборудование: лопастная мешалка, 25 об/мин.

Температура: 37°C.

Время растворения: 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин и 45 мин (макс.).

(По прошествии 30 мин скорость перемешивания корректировали до 150 об/мин).

Условия анализа.

Используемое устройство: для высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC, серии Hi-tachi 5000, Япония).

Детектор: ультрафиолетовый абсорбциометр (для измерения при длине волны: 302 нанометра (нм)).

Колонка: колонка из трубки из нержавеющей стали, имеющей внутренний диаметр примерно 4,0 мм и длину примерно 10 см, которая упакована силикагелем для жидкостной хроматографии, имеющим диаметр частиц 5 мкм.

Подвижная фаза: натрий-фосфатный буферный раствор (рН 7,3):ацетонитрил:дистиллированная вода = 50:35:15.

Скорость потока: 1,0 миллилитр в минуту (мл/мин).

Температура колонки: 30°C.

Измеренные значения степени растворения эзомерпазола показаны в табл. 5, табл. 6 и на фиг. 1А.

Таблица 5

|             | Степень растворения эзомепразола (%) |      |          |      |          |      |          |      |          |      |
|-------------|--------------------------------------|------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|
|             | Пример 1                             |      | Пример 2 |      | Пример 3 |      | Пример 4 |      | Пример 5 |      |
| Время (мин) | AVG                                  | S.D. | AVG      | S.D. | AVG      | S.D. | AVG      | S.D. | AVG      | S.D. |
| 0           | 0,0                                  | 0,0  | 0,0      | 0,0  | 0,0      | 0,0  | 0        | 0    | 0        | 0    |
| 5           | 33,6                                 | 2,4  | 30,7     | 2,7  | 36,7     | 2,9  | 39,8     | 1,4  | 24,3     | 4,2  |
| 10          | 47,7                                 | 3,7  | 45,8     | 1,6  | 50,8     | 3,1  | 53,3     | 1,7  | 40,3     | 2,8  |
| 15          | 54,0                                 | 2,1  | 59,8     | 1,8  | 60,3     | 1,3  | 58,8     | 2,2  | 52,1     | 2,3  |
| 30          | 66,1                                 | 1,3  | 67,1     | 2,1  | 68,9     | 1,2  | 67,2     | 0,6  | 63,2     | 2,6  |
| 45 (макс.)  | 101,4                                | 1,0  | 99,6     | 2,0  | 98,9     | 1,4  | 99,4     | 0,4  | 99,5     | 0,2  |

AVG: среднее значение, S.D.: стандартное отклонение.

Таблица 6

|             | Степень растворения эзомепразола (%) |      |                 |      |                 |      |                 |      |                 |      |                 |      |                 |      |
|-------------|--------------------------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
|             | Пример сравн. 1                      |      | Пример сравн. 2 |      | Пример сравн. 3 |      | Пример сравн. 4 |      | Пример сравн. 5 |      | Пример сравн. 6 |      | Пример сравн. 8 |      |
| Время (мин) | AVG                                  | S.D. | AVG             | S.D. | AVG             | S.D. | AVG             | S.D. | AVG             | S.D. | AVG             | S.D. | AVG             | S.D. |
| 0           | 0,0                                  | 0,0  | 0,0             | 0,0  | 0,0             | 0,0  | 0,0             | 0,0  | 0               | 0    | 0,0             | 0,0  | 0               | 0    |
| 5           | 11,6                                 | 6,5  | 10,9            | 3,8  | 15,6            | 1,3  | 14,3            | 1,9  | 31,2            | 2,1  | 13,1            | 1,9  | 13,2            | 7,6  |
| 10          | 20,0                                 | 4,9  | 19,9            | 4,6  | 22,4            | 2,8  | 22,8            | 2,7  | 48,3            | 2,6  | 24,8            | 3,1  | 24,7            | 5,6  |
| 15          | 27,7                                 | 6,4  | 30,6            | 3,6  | 28,7            | 2,9  | 28,9            | 3,7  | 57,7            | 2,3  | 27,8            | 2,7  | 28,6            | 4,5  |
| 30          | 43,9                                 | 3,8  | 45,9            | 3,4  | 41,8            | 3,0  | 37,9            | 1,9  | 68,2            | 2,7  | 40,2            | 2,5  | 36,6            | 4,5  |
| 45 (макс.)  | 97,5                                 | 2,9  | 100,6           | 2,4  | 98,9            | 1,8  | 100,8           | 2,2  | 99,5            | 1,1  | 100,1           | 1,4  | 99,4            | 0,4  |

Пример сравн.: пример сравнения, AVG: среднее значение, S.D.: стандартное отклонение.

Как показано в табл. 5 и 6, а также на фиг. 1А и 1В, композиции из примеров 1-5 и примера сравнения 5 проявляли свойства лекарственных средств с быстрым высвобождением, в то время как композиции из примеров сравнения 1-4, 6 и 8 демонстрировали низкие степени растворения, а также медленную распадаемость таблеток.

В случае композиции из примера сравнения 7 в процессе таблетирования невооруженным глазом наблюдали ненадлежащую упаковку гранул в матрице с отверстием, и в процессе таблетирования сталкивались с трудностями, обусловленными сколом края пуансона вследствие небольшой ошибки при монтаже оборудования.

Когда скорость растворения лекарственного средства снижается вследствие замедленного времени распадаемости, такое лекарственное средство может диссоциировать под действием кислоты желудочного сока до момента всасывания материей живого организма, что уменьшает таким образом биодоступность лекарственного средства. Для преодоления этого необходимо обеспечить быструю распадаемость таблетки. В случае композиций из примеров 1-3 лекарственные средства быстро растворялись, и поэтому такие лекарственные средства всасывались материей живого организма без диссоциации под действием кислоты желудочного сока или без выведения лекарственного средства. И наоборот, в случае композиций из примеров сравнения 1-6 было обнаружено, что композиции из примеров сравнения 1-6 не являлись подходящими вследствие задержки распадаемости лекарственных средств, что может приводить к выведению лекарственного средства из материи живого организма.

(2) Сравнение композиции в форме таблетки с композицией в форме пеллеты.

Чтобы сравнить скорости растворения композиций на основе эзомепразола, готовили композицию в форме таблетки, как в примере 1, и композицию в форме пеллеты на основе эзомепразола (20 мг эзомепразола). Что касается композиций в форме пеллет на основе эзомепразола, то для проведения сравнительного теста было приобретено 20 мг нексиума (поставляемого Astrazeneca), в настоящее время имеющегося на рынке.

Скорости растворения эзомепразола измеряли, следуя способу, описанному в экспериментальном примере 1(1). Эти результаты показаны в табл. 7 и на фиг. 1В.

Таблица 7

| Пример 1    |                  |                        | Композиция в форме пеллеты<br>(на основе эзомепразола) |                  |
|-------------|------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Время (мин) | Среднее значение | Стандартное отклонение | Время (мин)                                            | Среднее значение |
| 0           | 0,0              | 0,0                    | 0,0                                                    | 0,0              |
| 5           | 33,6             | 2,4                    | 9,8                                                    | 5,3              |
| 10          | 47,7             | 3,7                    | 19,9                                                   | 2,9              |
| 15          | 54,0             | 2,1                    | 24,0                                                   | 3,1              |
| 30          | 66,1             | 1,3                    | 54,9                                                   | 2,9              |
| 45 (макс.)  | 101,4            | 1,0                    | 101,3                                                  | 1,3              |

Как показано в табл. 7 и на фиг. 1В, было обнаружено, что композиция в форме таблетки из примера 1 демонстрирует показатели быстрого высвобождения по сравнению с композицией в форме пеллеты. В частности, по прошествии примерно 15 мин скорость растворения композиции в форме пеллеты составляла примерно 24%, однако, скорость растворения композиции в форме таблетки составляла примерно 54%, что примерно в 2 или более раз выше такого показателя для композиции в форме пеллеты.

Экспериментальный пример 2. Испытание препарата на основе эзомепразола на распадаемость.

Чтобы сравнить времена распадаемости композиций из примеров 1-3 с таковыми для композиций из примеров сравнения 1-6, был проведен эксперимент в соответствии со способом тестирования распадаемости для препаратов с обычным высвобождением, описанным в Фармакопее Кореи (КР). Измеряли время распадаемости каждой из композиций, и эти результаты показаны в табл. 8 и на фиг. 2.

Таблица 8

| Композиция         | Время распадаемости (с) |
|--------------------|-------------------------|
| Пример 1           | 15,3                    |
| Пример 2           | 16,1                    |
| Пример 3           | 14,9                    |
| Пример 4           | 10,4                    |
| Пример 5           | 25,6                    |
| Пример сравнения 1 | 49,6                    |
| Пример сравнения 2 | 50,3                    |
| Пример сравнения 3 | 49,9                    |
| Пример сравнения 4 | 45,7                    |
| Пример сравнения 5 | 13,1                    |
| Пример сравнения 6 | 52,1                    |
| Пример сравнения 8 | 63,1                    |

Как показано в табл. 8 и на фиг. 2, композиции из примеров 1-3 и примеров сравнения 1-6 не являются обычно разрабатываемыми композициями в форме таблетки, время распадаемости каждой из этих композиций составляло не более 1 мин, за исключением единственной таблетки из сравнительного примера 8. В частности, каждая композиция из примеров 1-5 имела время распадаемости в пределах примерно 15 с.

Чтобы обеспечить показатели быстрого высвобождения в материи живого организма, необходимо, чтобы процесс распадаемости лекарственного средства завершился примерно через 30 с. Таким образом, в этом смысле была обнаружена пригодность композиций из примеров 1-5.

Экспериментальный пример 3. Оценка физических свойств гранул.

Проводили оценку физических свойств гранул, приготовленных в примерах 1-3 и примерах сравнения 1-6. При таблетировании, поскольку 19 таблеток таблетуют одновременно, сыпучесть гранул представляет собой важную переменную для обеспечения контроля отклонения массы и контроля однородности таблеток. Результаты оценки физических свойств показаны в табл. 9.

Таблица 9

| Композиция         | Сыпучесть гранул (угол естественного откоса, °) |
|--------------------|-------------------------------------------------|
| Пример 1           | 38,0                                            |
| Пример 2           | 39,0                                            |
| Пример 3           | 39,5                                            |
| Пример сравнения 1 | 36,0                                            |
| Пример сравнения 2 | 35,1                                            |
| Пример сравнения 3 | 37,9                                            |
| Пример сравнения 4 | 37,9                                            |
| Пример сравнения 5 | 42,3                                            |
| Пример сравнения 6 | 38,8                                            |

Как показано в табл. 9, угол естественного откоса, подходящий для таблетирования, находился в диапазоне 40°. Поскольку необходимо выполнять таблетирование микропланшетов, диаметр пуансона может быть небольшим и диаметр матрицы с отверстием, через которое осуществляется заполнение гранул, также может быть небольшим. Поскольку используется пуансон малого размера, было обнаружено, что сыпучесть гранул является важным фактором для изготовления таблеток, имеющих однородную массу и прочность. В том случае, когда угол естественного откоса составляет 40° или более, равномерная упаковка гранул затрудняется и, таким образом, трудно обеспечить контроль за получением однородной массы и прочности таблеток. Было обнаружено, что композиции из примеров 1-3 характеризуются соответствующей требованиям сыпучестью гранул в диапазоне 40°. С другой стороны, композиция из примера сравнения 5 имела угол естественного откоса 40° или более, поэтому являлась непригодной для таблетирования однородных микропланшетов.

Несмотря на то, что данное изобретение конкретно показано и описано применительно к его предпочтительным воплощениям, специалистам в данной области техники будет понятно, что в нем могут быть выполнены различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения. Раскрытые воплощения следует рассматривать только в описательном смысле, а не для ограничения. Таким образом, объем данного изобретения определяется не подробным описанием изобретения, а прилагаемой формулой изобретения, и все различия в пределах данного объема будут истолковываться как включенные в настоящее изобретение.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ядро в форме многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST), содержащей эзомепразол или его фармацевтически приемлемую соль и разрыхлитель,

где разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве в диапазоне от примерно 12 до примерно 30 мас.%, исходя из общей массы ядра,

где диаметр или длина наибольшей диагонали ядра находится в диапазоне от примерно 1,0 мм до примерно 5,0 мм.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где эзомепразол или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме сухой гранулы.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где время распадаемости ядра составляет не более 30 с.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где ядро дополнительно содержит по меньшей мере один эксципиент, выбранный из разбавителя, связующего вещества, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта и стабилизатора.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где диаметр или длина наибольшей диагонали ядра находится в диапазоне от примерно 1,0 мм до примерно 3,0 мм.

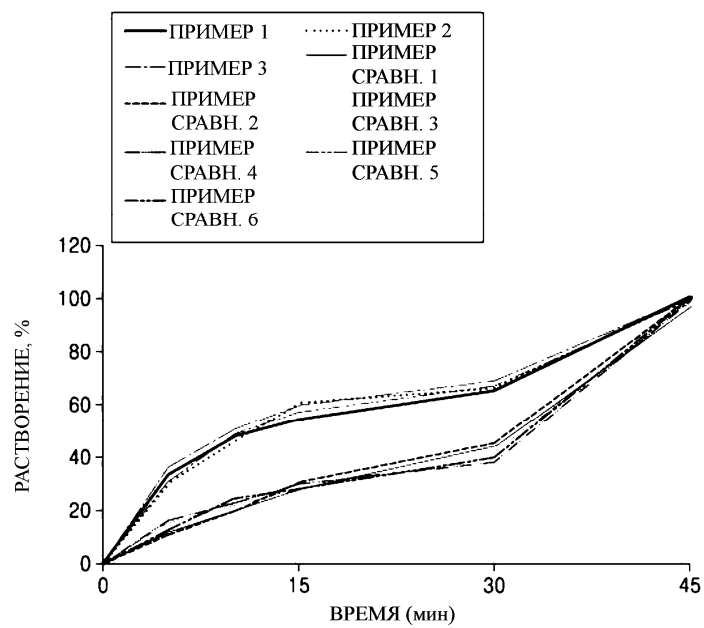
6. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.1, включающий:

приготовление смеси путем смешивания эзомепразола или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним эксципиентом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, консерванта и стабилизатора; и

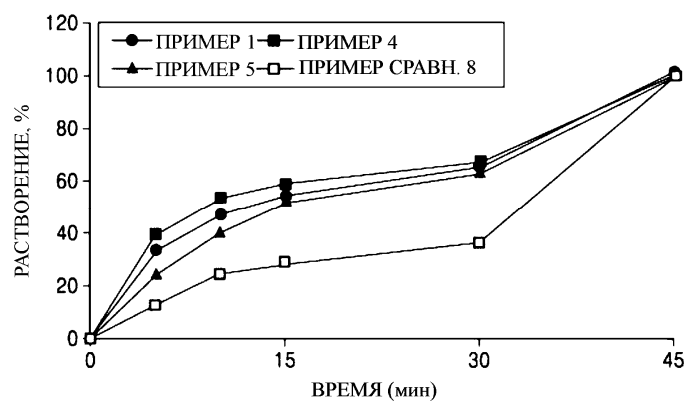
сухое гранулирование и таблетирование данной смеси с получением ядра в форме многокомпонентной таблетки сферической формы (MUST),

где разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве в диапазоне от примерно 12 процентов по массе (мас.%) до примерно 30 мас.%, исходя из общей массы ядра,

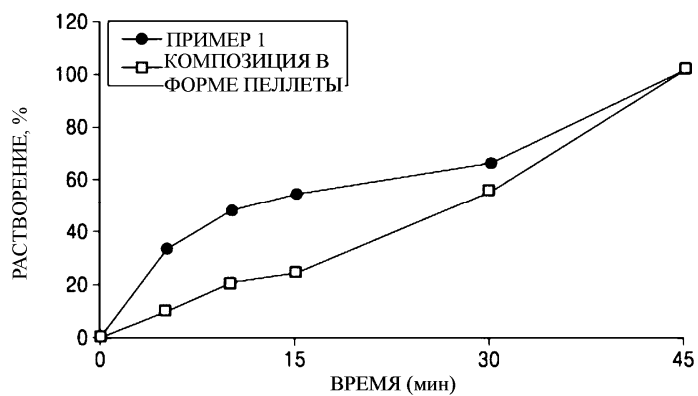
где диаметр или длина наибольшей диагонали ядра находится в диапазоне от примерно 1,0 мм до примерно 5,0 мм.



Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С

