



(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61K 47/18* (2006.01)*A61P 25/34* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2008130892/15**, **28.12.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.12.2005 JP 2005-378061(43) Дата публикации заявки: **10.02.2010** Бюл. № 4(45) Опубликовано: **27.11.2012** Бюл. № 33(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ЧУЕШОВ В.И. и др. Промышленная технология лекарств. Учебник в 2-х томах. Том 2. - Харьков: Основа, 1999, с.353. WO 03061584 A2, 31.07.2003. EP 1607088 A1, 21.12.2005. WO 03017980 A1, 06.03.2003.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **28.07.2008**(86) Заявка РСТ:
JP 2006/326270 (28.12.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/074910 (05.07.2007)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(72) Автор(ы):

**БАНДО Хирото (JP),
КУРАСАВА Такаси (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)****(54) ТВЕРДОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается средства с контролируемым высвобождением, превосходящее по стабильности активного ингредиента. Средство может проявлять фармакологические эффекты стабильно и быстро после введения и демонстрирует продолжительный фармакологический эффект в течение длительного промежутка времени.

Твердое лекарственное средство с контролируемым высвобождением содержит комбинацию (1) антацида, (2) части немедленного высвобождения, содержащей соединение, неустойчивое к кислоте и основанию, и (3) части замедленного высвобождения, содержащей соединение, неустойчивое к кислоте и основанию и имеющее пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше. 13 з.п. ф-лы, 8 табл., 12 прим.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)**A61K 31/465** (2006.01)**A61K 47/18** (2006.01)**A61P 25/34** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008130892/15, 28.12.2006**(24) Effective date for property rights:
28.12.2006

Priority:

(30) Convention priority:
28.12.2005 JP 2005-378061(43) Application published: **10.02.2010 Bull. 4**(45) Date of publication: **27.11.2012 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **28.07.2008**(86) PCT application:
JP 2006/326270 (28.12.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/074910 (05.07.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**BANDO Khiroto (JP),
KURASAVA Takasi (JP)**

(73) Proprietor(s):

**TAKEDA FARMAS'JU TIKAL KOMPANI
LIMITED (JP)****(54) CONTROLLED RELEASE SOLID DRUG**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and pharmaceutical industry, and concerns a controlled release drug exceeding an active ingredient in stability. The drug may show pharmacological effects stably and immediately after the introduction, and provides a prolonged pharmacological effect for a

long period of time.

EFFECT: controlled release solid drug contains a combination of (1) antacid, (2) an immediate release portion containing an acid and base unstable compound, and (3) a prolonged release portion containing an acid and base unstable compound, and having a film which is dissolved at pH 6,5 and higher.

14 cl, 12 ex, 8 tbl

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердому лекарственному средству. В частности, настоящее изобретение относится к твердому лекарственному средству с контролируемым высвобождением, которое является превосходным по стабильности активного ингредиента, может проявлять фармакологические эффекты устойчиво и быстро после введения и демонстрирует устойчивый фармакологический эффект в течение длительного периода времени.

Уровень техники

Так как ингибиторы протонного насоса (в дальнейшем иногда называемые как PPI (ИПН)), такие как соединения бензимидазола (например, лансопразол, омепразол, рабепразол, пантопразол, илапразол и подобные), обладают ингибирующим действием на секрецию желудочной кислоты, защитным действием на слизистую оболочку желудка и тому подобное, они широко использовались в качестве терапевтических агентов для язвенной болезни.

Однако эти соединения обладают низкой стабильностью и неустойчивы к влажности, температуре, свету, кислоте и тому подобное. Эти соединения особенно неустойчивы к кислоте и становятся чрезвычайно неустойчивыми, когда pH водного раствора или его суспензии становится низким. При пероральном введении, поэтому, эти соединения, возможно, не будут проявлять достаточную активность, так как они разрушаются желудочной кислотой и т.п.

Стабильность этих соединений в лекарственных формах, таких как таблетка, порошок, мелкодисперсные гранулы, капсулы и тому подобное, может стать ниже, чем стабильность соединений самих по себе, за счет сильных взаимодействий с другими ингредиентами компонентов в лекарственном средстве. В результате изменение цвета и разрушение можно наблюдать в течение получения и хранения.

Различные попытки были сделаны в фармацевтических лекарственных средствах, содержащих эти соединения в качестве активных ингредиентов, чтобы преодолеть нестабильность соединений. Например, были раскрыты таблетка, гранулы или мелкодисперсные гранулы, содержащие частицы ядра, содержащие ИПН или его соль, или его оптически активную форму в качестве активного ингредиента, и, в частности, pH-зависимо растворимая контролирующая высвобождение пленка (кишечнорастворимая пленка) (ссылка на патент 1). Благодаря кишечнорастворимой пленке эти лекарственные средства могут подавлять разрушение активного ингредиента желудочной кислотой и т.п. Однако так как для растворения кишечнорастворимой пленки в желудочно-кишечном тракте и абсорбции лекарственного средства требуется некоторое время, быстрое проявление фармакологического эффекта на ранней стадии введения вряд ли ожидается.

В то же время раскрыто разрушающееся в желудке твердое лекарственное средство, свободное от кишечнорастворимой пленки, которое содержит активный ингредиент, неустойчивый к кислоте, и по меньшей мере один вид компонента, выбранный из оксидов металлов и гидроксидов металлов (ссылка на патент 2). Кроме того, раскрыта жевательная таблетка, свободная от кишечнорастворимой пленки, которая содержит активный ингредиент, неустойчивый к кислоте, и по меньшей мере один вид компонента, выбранный из карбонатов щелочноземельного металла, оксидов металлов и гидроксидов металлов (ссылка на патент 3). Эти лекарственные средства могут подавлять разрушение активного ингредиента желудочной кислотой и т.п. после введения и являются подходящими для быстрого проявления фармакологических эффектов после введения. Однако сохранение

фармакологического эффекта в течение длительного периода времени затруднительно для этих лекарственных средств.

Кроме того, раскрыто применение основной неорганической соли для стабилизации активного ингредиента при получении (ссылка на патент 4-6, ссылка на не-патент 1).

Кроме того, раскрыты различные лекарственные средства, обладающие множественными различными системами контроля высвобождения в комбинации для быстрого проявления фармакологического эффекта после введения и сохранения фармакологического эффекта в течение длительного периода времени (ссылка на патент 7-11).

ссылка на патент 1: JP-A-2004-292427

ссылка на патент 2: JP-A-2003-327533

ссылка на патент 3: JP-A-2005-154431

ссылка на патент 4: JP-A-62-277322

ссылка на патент 5: JP-A-2000-281564

ссылка на патент 6: JP-A-2000-103731

ссылка на патент 7: JP-A-2004-292442

ссылка на патент 8: JP-A-2004-300149

ссылка на патент 9: патент США №6610323

ссылка на патент 10: WO 01/51050

ссылка на патент 11: WO 03/61584

ссылка на не-патент 1: «DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY», 18 (13), 1437-1447 (1992)

Раскрытие изобретения

Проблемы, которые решаются в изобретении

Существует требование для усовершенствования твердого лекарственного средства, включающего активный ингредиент, обладающий высокой стабильностью, в котором активный ингредиент устойчиво и быстро проявляет его фармакологический эффект после введения, и фармакологический эффект сохраняется в течение длительного периода времени.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования и обнаружили, что твердое лекарственное средство, включающее (1) антацид, (2) часть немедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и (3) часть замедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и имеющую пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше в комбинации, демонстрирует высокую стабильность активного ингредиента, проявляет фармакологический эффект активного ингредиента устойчиво и быстро после введения и сохраняет фармакологический эффект в течение длительного периода времени, который привел к завершению настоящего изобретения.

Способы решения проблем

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает [1] твердое лекарственное средство с контролируемым высвобождением, включающее (1) антацид, (2) часть немедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и (3) часть замедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и имеющую пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше в комбинации;

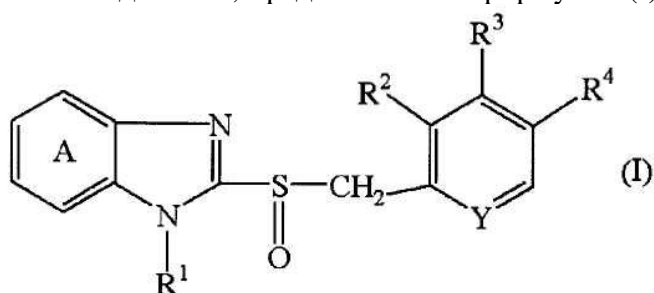
[2] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором пленка, которая растворяется при pH 6,5 или выше, содержит один вид или смесь двух или более видов, выбранных из группы, состоящей из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы,

фталата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимера метилметакрилат-метакриловая кислота, сополимера метакриловая кислота-этилакрилат, сополимера метакриловая кислота-метилакрилат-метилметакрилат, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата и шеллака;

[3] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором часть замедленного высвобождения включает частицу ядра, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, промежуточный слой, образованный на поверхности частицы ядра, и пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше, которая образована через промежуточный слой;

[4] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором соединение, неустойчивое к кислоте, представляет собой ингибитор протонного насоса (ИПН);

[5] лекарственное средство вышеупомянутого [4], в котором ИПН представляет собой соединение, представленное формулой (I):



где кольцо A представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее заместитель(и), R¹ представляет собой атом водорода, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), ацильную группу или ацилоксигруппу, R², R³ и R⁴ являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), алкоксигруппу, необязательно имеющую заместитель(и), или аминогруппу, необязательно имеющую заместитель(и), и Y представляет собой атом азота или СН, или его оптически активную форму или его соль;

[6] лекарственное средство вышеупомянутого [4], в котором ИПН представляет собой лансопразол, омепразол, рабепразол, пантопразол, илапразол или его оптически активную форму или его соль;

[7] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором антацид представляет собой по меньшей мере один компонент, выбранный из оксида металла, гидроксида металла и карбоната щелочноземельного металла;

[8] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором 1% водный раствор или 1% водная суспензия антацида имеет pH менее чем 8,0;

[9] лекарственное средство вышеупомянутого [7], в котором оксид металла представляет собой по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из оксида магния, силиката магния, сухого геля гидроксида алюминия и алюмометасиликата магния;

[10] лекарственное средство вышеупомянутого [7], в котором гидроксид металла представляет собой по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из гидроксида магния, гидроксида алюминия, синтетического гидроталькита, совместного осадка гидроксида алюминия и гидроксида магния, совместного осадка гидроксида алюминия, карбоната магния и карбоната кальция и совместного осадка гидроксида алюминия и бикарбоната натрия;

[11] лекарственное средство вышеупомянутого [7], в котором карбонат щелочноземельного металла представляет собой карбонат кальция или карбонат магния;

[12] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором содержание антацида составляет 5 мэкв - 50 мэкв;

[13] лекарственное средство вышеупомянутого [1], в котором весовое отношение содержания соединения, неустойчивого к кислоте, в части немедленного высвобождения и части замедленного высвобождения составляет 10:1-1:10;

[14] лекарственное средство вышеупомянутого [1], которое демонстрирует увеличение внутрижелудочного среднего pH до 4 или выше через 0,5 часа после перорального введения млекопитающему и время сохранения pH 4 или выше не менее чем 14 часов в сутки; и

[15] твердое лекарственное средство, демонстрирующее увеличение внутрижелудочного среднего pH до 4 или выше через 0,5 часа после перорального введения млекопитающему и время сохранения pH 4 или выше не менее чем 14 часов в сутки.

Настоящее изобретение объясняется подробно в следующем.

Твердое лекарственное средство с контролируемым высвобождением по настоящему изобретению включает (1) антацид, (2) часть немедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и (3) часть замедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и имеющую пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше в комбинации.

В настоящем описании термины «твердое лекарственное средство с контролируемым высвобождением по настоящему изобретению» и «твердое лекарственное средство по настоящему изобретению» используются взаимозаменяемо, если не определено иначе.

(1) Антацид

Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению содержит антацид. Антацид нейтрализует внутрижелудочный pH до высвобождения соединения, неустойчивого к кислоте, которое представляет собой активный ингредиент в желудке, посредством чего остаточное отношение соединения увеличивается и устойчивый и быстрый фармакологический эффект соединения может быть проявлен. В качестве антацида, который используют в настоящем изобретении, по меньшей мере один вид компонента, выбранный из группы, состоящей из оксида металла, гидроксида металла и карбоната щелочноземельного металла, является предпочтительным.

В качестве вышеупомянутого оксида металла предпочтительно используют по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из оксида магния, силиката магния ($2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), сухого геля гидроксида алюминия ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) и алюмометасиликата магния ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), все для фармацевтических агентов.

Из них оксид магния является более предпочтительным. Оксид магния для медицинского применения, который является превосходящим по кислотной реактивности и имеет нейтрализующую способность, является предпочтительным. Так же, как оксид магния, можно применять полученный общим способом производства и коммерчески доступный продукт. Что называют легко обожженным оксидом магния, который получают прокаливанием при низкой температуре, является предпочтительным. Оксид магния, полученный прокаливанием при температуре

примерно 500°C - примерно 1000°C, является обычно предпочтительным, а из аспекта нейтрализующей способности оксид магния, полученный прокаливанием при температуре примерно 600°C - примерно 900°C, является наиболее предпочтительным, и оксид магния, полученный прокаливанием примерно при 800°C, является самым

5 предпочтительным. Из таких оксидов магния оксид магния, имеющий удельную площадь поверхности по методу ВЕТ обычно 10-50 м²/г, предпочтительно 20-50 м²/г, является самым предпочтительным.

В настоящем описании удельная площадь поверхности по методу ВЕТ

10 представляет собой удельную площадь поверхности, измеренную методом адсорбции газообразного азота, где удельную площадь поверхности измеряют, основываясь на количестве газообразного азота, адсорбируемого определенным количеством поверхности оксида магния и мелкодисперсных пор, в которые поступает

15 газообразный азот.

Примеры оксида магния включают коммерчески доступный тяжелый оксид магния (производства Kyowa chemical Industries Ltd.), тяжелый оксид магния (производства Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), тяжелый N-оксид магния (производства Kyowa chemical Industries Ltd.), легкий оксид магния

20 (производства Kyowa chemical Industries Ltd.) и подобные. В частности, тяжелый N-оксид магния (производства Kyowa chemical Industries Ltd.) и т.п. является предпочтительным.

В качестве гидроксида металла по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из гидроксида магния, гидроксида алюминия, синтетического

25 гидроталькита ($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$), совместного осадка гидроксида алюминия и гидроксида магния, совместного осадка гидроксида алюминия, карбоната магния и карбоната кальция и совместного осадка гидроксида алюминия и бикарбоната натрия, все для фармацевтических агентов, является предпочтительным. Из них

30 гидроксид магния является предпочтительным ввиду свойства дезинтеграции лекарственного средства, свойства растворимости соединения, неустойчивого к кислоте, и т.п.

В качестве вышеупомянутого карбоната щелочноземельного металла можно использовать карбонат кальция и карбонат магния для фармацевтических агентов и

35 т.п.

Вышеупомянутый оксид металла, гидроксид металла и карбонат щелочноземельного металла могут быть использованы отдельно или два или более их видов могут быть объединены.

Некоторые из оксидов металлов и гидроксидов металлов полируют поверхность

40 аппарата для получения составов в процессе производства с получением таблеток, имеющих полностью или частично темную поверхность или темную область, линию или плоскость, или прилипают к прессу для таблетирования.

Эти свойства заметно уменьшают производительность. Таким образом, было

45 обнаружено, что, когда должен быть выбран оксид металла или гидроксид металла, обладающий свойством истираемости и прилипания к прессу, то оксид металла и гидроксид металла, свободные от таких свойств, можно использовать в комбинации, или они могут быть подвергнуты влажному или сухому гранулированию вместе с

50 добавкой, пригодной для фармацевтических продуктов (например, с эксципиентом, связывающим веществом, дезинтегрантом и подобными, описанными в нижеупомянутом (4)), посредством чего полирующее действие и свойство прилипания к прессу могут быть подавлены.

Вышеупомянутый антацид предпочтительно имеет рН не менее чем 8,0, более предпочтительно в пределах диапазона 8,0-12,0, когда он приготовлен в 1% водном растворе или 1% водной суспензии.

Вышеупомянутый антацид добавляют в количестве, позволяющем быстрое растворение антацида для нейтрализации желудочной кислоты, вместе с внутрижелудочной дезинтеграцией твердого лекарственного средства и предпочтительно до растворения соединения, неустойчивого к кислоте, чтобы предотвратить разрушение неустойчивого к кислоте соединения в результате воздействия желудочной кислоты. Хотя количество изменяется в зависимости от способности каждого антацида нейтрализовать желудочную кислоту, в твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению оно предпочтительно составляет 5 мэкв - 50 мэкв, более предпочтительно 10 мэкв - 50 мэкв.

2) Часть немедленного высвобождения

Часть немедленного высвобождения твердого лекарственного средства по настоящему изобретению содержит соединение, неустойчивое к кислоте и основанию.

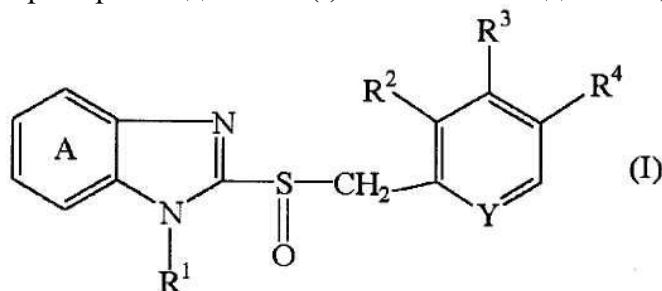
В части немедленного высвобождения свойство высвобождения соединения, неустойчивого к кислоте, которое представляет собой активный ингредиент, является немедленным высвобождением. В данном описании немедленное высвобождение означает отношение извлечения активного ингредиента за 30 минут после начала теста не менее чем 85%, когда Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2 (Paddle Method) выполняют, используя подходящий испытуемый раствор (500 мл или 900 мл) при условиях вращения мешалки 100 оборотов в минуту. В качестве испытуемого раствора соединения, неустойчивого к кислоте, в части немедленного высвобождения используют, например, испытуемый раствор, имеющий концентрацию активного ингредиента не более чем 1/3 предела растворимости соединения, неустойчивого к кислоте, после его 100% растворения в испытуемом растворе. Предпочтительно используют 2-ую жидкость Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method или воду.

(2-1) Соединение, неустойчивое к кислоте

Вышеупомянутое соединение, неустойчивое к кислоте, особенно не ограничивается и может быть любым соединением, которое становится неустойчивым в результате воздействия желудочной кислоты. В качестве такого соединения, неустойчивого к кислоте, могут быть использованы, например, противовоспалительные ферментные агенты, такие как ИПН, эритромициновые антибактериальные соединения, серрапептаза, полущелочная протеиназа и тому подобное, ИПН является предпочтительным.

В качестве ИПН, например, соединение, представленное следующей формулой (I) [в дальнейшем иногда называется просто как соединение (I)], является предпочтительным.

Примеры соединения (I) включают соединение, представленное формулой (I):



где кольцо А представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее заместитель(и), R¹ представляет собой атом водорода, алкильную группу,

необязательно имеющую заместитель(и), ацильную группу или ацилоксигруппу, R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), алкоксигруппу, необязательно имеющую заместитель(и), или аминогруппу, необязательно имеющую заместитель(и), и Y представляет собой атом азота или СН, или его оптически активную форму или его соль.

В вышеупомянутом соединении (I) примеры «заместителя» «бензольного кольца, необязательно имеющего заместитель(и)» для кольца А, включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), гидроксигруппу, алкоксигруппу, необязательно имеющую заместитель(и), арильную группу, арилоксигруппу, карбоксигруппу, ацильную группу, ацилоксигруппу, 5-10-членную гетероциклическую группу и тому подобное.

Бензольное кольцо может быть замещено примерно 1-3 из этих заместителей. Когда число заместителей представляет собой два или более, каждый заместитель может быть одинаковым или различным. Из этих заместителей атом галогена, алкильная группа, необязательно имеющая заместитель(и), алкоксигруппа, необязательно имеющая заместитель(и), и подобные являются предпочтительными.

Примеры атома галогена включают атом фтора, хлора, брома и тому подобное. Из них атом фтора является предпочтительным.

Примеры «алкильной группы» «алкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)», включают C_{1-7} алкильную группу (например, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, пентильная, гексильная, гептильная группа и т.д.) и подобные. Примеры «заместителя» «алкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)», включают атом галогена, гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу (например, метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.д.), C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная, пропоксикарбонильная и т.д.), карбамоильную группу и подобные, и число этих заместителей может быть примерно 1-3. Когда число заместителей представляет собой два или более, каждый заместитель может быть одинаковым или различным.

Примеры «алкоксигруппы» «алкоксигруппы, необязательно имеющей заместитель(и)», включают C_{1-6} алкоксигруппу (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси и т.д.) и подобные. Примеры «заместителя» «алкоксигруппы, необязательно имеющей заместитель(и)», включают заместитель, подобный «заместителю» вышеупомянутой «алкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)», и число заместителей является таким же.

Примеры «арильной группы» включают C_{6-14} арильную группу (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, бифенил, 2-антринил и т.д.) и подобные.

Примеры «арилоксигруппы» включают C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенилокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «ацильной группы» включают формил, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилкарбамоил, алкилсульфинил, алкилсульфонил и подобные.

Примеры «алкилкарбонильной группы» включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропионил и т.д.) и подобные.

Примеры «алкоксикарбонильной группы» включают C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилкарбамоильной группы» включают N-C₁₋₆ алкилкарбамоильную группу (например, метилкарбамоильная, этилкарбамоильная группа и т.д.), N,N-ди-C₁₋₆алкилкарбамоильную группу (например, N,N-диметилкарбамоил, N,N-диэтилкарбамоил и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилсульфинильной группы» включают C₁₋₇ алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, изопропилсульфинил и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилсульфонильной группы» включают C₁₋₇ алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил и т.д.) и подобные.

Примеры «ацилосигруппы» включают алкилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, карбамоилокси, алкилкарбамоилокси, алкилсульфинилокси, алкилсульфонилокси и подобные.

Примеры «алкилкарбонилосигруппы» включают C₁₋₆ алкилкарбонилосигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «алкоксикарбонилосигруппы» включают C₁₋₆ алкоксикарбонилосигруппу (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилкарбамоилоксигруппы» включают C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилсульфинилоксигруппы» включают C₁₋₇ алкилсульфинилоксигруппу (например, метилсульфинилокси, этилсульфинилокси, пропилсульфинилокси, изопропилсульфинилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «алкилсульфонилоксигруппы» включают C₁₋₇ алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси, пропилсульфонилокси, изопропилсульфонилокси и т.д.) и подобные.

Примеры «5-10-членной гетероциклической группы» включают 5-10-членную (предпочтительно 5- или 6-членную) гетероциклическую группу, содержащую, кроме атома углерода, один или несколько (например, 1-3) гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода и тому подобное. Определенные примеры включают 2- или 3-тиенильную группу, 2-, 3- или 4-пиридильную группу, 2- или 3-фурильную группу, 1-, 2- или 3-пиррольную группу, 2-, 3-, 4-, 5- или 8-хинолильную группу, 1-, 3-, 4- или 5-изохинолильную группу, 1-, 2- или 3-индолильную группу и подобные. Из них предпочтительной является 5- или 6-членная гетероциклическая группа, такая как 1-, 2- или 3-пиррольная группа и подобные.

Предпочтительно, кольцо А представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее 1 или 2 заместителя, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C₁₋₄ алкильной группы, необязательно галогенированной C₁₋₄ алкоксигруппы и 5- или 6-членной гетероциклической группы.

Примеры «аралкильной группы» «аралкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)» для R¹, включают C₇₋₁₆ аралкильную группу (например, C₆₋₁₀арилC₁₋₆алкильная группа, такая как бензил, фенетил и т.д. и т.п.) и подобные.

Примеры «заместителя» «аралкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)», включают заместители, подобные «заместителю» вышеупомянутой «алкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)», и число заместителей представляет собой примерно 1-4. Когда число заместителей представляет собой два

или более, каждый заместитель может быть одинаковым или различным.

Примеры «ацильной группы» для R^1 включают «ацильную группу», описанную в качестве заместителя для вышеупомянутого кольца А, и т.п.

5 Примеры «ацилосигруппы» для R^1 включают «ацилосигруппу», описанную в качестве заместителя для вышеупомянутого кольца А, и т.п.

Предпочтительный R^1 представляет собой атом водорода.

10 Примеры «алкильной группы, необязательно имеющей заместитель(и)» для R^2 , R^3 или R^4 , включают «алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и)», описанную в качестве заместителя для вышеупомянутого кольца А, и т.п.

Примеры «алкоксигруппы, необязательно имеющей заместитель(и)» для R^2 , R^3 или R^4 , включают «алкоксигруппу, необязательно имеющую заместитель(и)», описанную в качестве заместителя для вышеупомянутого кольца А, и т.п.

15 Примеры «аминогруппы, необязательно имеющей заместитель(и)» для R^2 , R^3 или R^4 , включают аминогруппу, моно- C_{1-6} алкиламиногруппу (например, метиламино, этиламино и т.д.), моно- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино, 1-нафтиламино, 2-нафтиламино и т.д.), ди- C_{1-6} алкиламиногруппу (например, 20 диметиламино, диэтиламино и т.д.), ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, дифениламино и т.д.) и подобные.

Предпочтительный R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигруппу или ди- C_{1-6} алкиламиногруппу. Более 25 предпочтительный R^2 представляет собой C_{1-3} алкильную группу или C_{1-3} алкоксигруппу.

Предпочтительный R^3 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигруппу или необязательно галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу. Более 30 предпочтительный R^3 представляет собой C_{1-3} алкоксигруппу, которая является необязательно галогенированной или замещенной C_{1-3} алкоксигруппой.

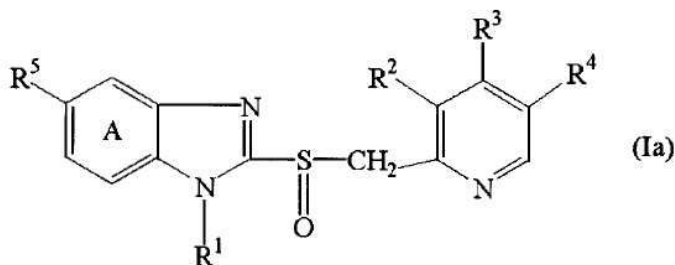
Предпочтительный R^4 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу. Более предпочтительный R^4 представляет собой атом водорода или C_{1-3} 35 алкильную группу (в частности, атом водорода).

Предпочтительный Y представляет собой атом азота.

Предпочтительное соединение формулы (I) представляет собой соединение, в котором кольцо А представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее 40 заместитель(и), выбранный из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-4} алкильной группы, необязательно галогенированной C_{1-4} алкоксигруппы и 5- или 6-членной гетероциклической группы, R^1 представляет собой атом водорода, R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигруппу или ди- C_{1-6} алкиламиногруппу, R^3 представляет собой атом 45 водорода, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигруппу или необязательно галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, R^4 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, и Y представляет собой атом азота.

Из соединения (I), соединение, представленное формулой (Ia):

50



где R^1 представляет собой атом водорода, R^2 представляет собой C_{1-3} алкильную группу или C_{1-3} алкоксигруппу, R^3 является C_{1-3} алкоксигруппой, необязательно галогенированной или замещенной C_{1-3} алкоксигруппой, R^4 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу, и R^5 представляет собой атом водорода, необязательно галогенированную C_{1-3} алкоксигруппу или пирролильную группу (например, 1-, 2- или 3-пирролильную группу).

В формуле (Ia) соединение, где R^1 представляет собой атом водорода, R^2 представляет собой C_{1-3} алкильную группу, R^3 представляет собой необязательно галогенированную C_{1-3} алкоксигруппу, R^4 представляет собой атом водорода, и R^5 представляет собой атом водорода или необязательно галогенированную C_{1-3} алкоксигруппу, является более предпочтительным.

Определенные примеры соединения (I) включают следующие соединения:

2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-пиридирил]метил]сульфинил]-1H-бензимидазол, 2-[[[3,5-диметил-4-метокси-2-пиридирил]метил]сульфинил]-5-метокси-1H-бензимидазол, 2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-пиридирил]метил]сульфинил]-1H-бензимидазола натриевая соль, 5-дифторметокси-2-[[[3,4-диметокси-2-пиридирил]метил]сульфинил]-1H-бензимидазол и подобные.

Из этих соединений 2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-пиридирил]метил]сульфинил]-1H-бензимидазол (лансопризол) является предпочтительным.

Соединение (I) может быть рацематом или оптически активной формой, такой как R-форма, S-форма и подобные. Например, соединение (I) может быть оптически активной формой, такой как (R)-2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-пиридирил]метил]сульфинил]-1H-бензимидазол (который иногда упоминается как лансопризол R форма) и тому подобное. Кроме того, оптически активная форма является предпочтительной.

В качестве соли соединения (I) или его оптически активной формы фармацевтически приемлемая соль является предпочтительной. Например, могут быть упомянуты соли соединения (I) или его оптически активной формы с неорганическим основанием, органическим основанием и основной аминокислотой, и т.п.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают соли щелочного металла, такие как натриевая соль, калиевая соль и подобные; соли щелочноземельного металла, такие как кальциевая соль, магниевая соль и подобные; аммониевая соль и подобные.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с алкиламином (триметиламином, триэтиламином и т.д.), гетероциклическим амином (пиридином, пиколином и т.д.), алканамином (этаноламином, диэтанолмином, триэтанолмином и т.д.), дициклогексиламином, N,N'-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное.

Из них предпочтительной является соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла. Особенно натриевая соль является предпочтительной.

Соединение (I) может быть получено способом, известным по существу, например, способом, описанным в JP-A-61-50978, US-B-4628098, JP-A-10-195068, WO98/21201 и
5 тому подобное, или способом, аналогичным этому.

Оптически активная форма соединения (I) может быть получена способом, таким как способ оптического разрешения (фракционная перекристаллизация, метод хиральной колонки, диастереомерный метод, метод с использованием
10 микроорганизма или фермента и т.д.), асимметричное окисление и тому подобное. Например, лансопризол R форма может быть получен согласно способам, описанным в WO00/78745, WO01/83473, WO01/87874 и WO02/44167.

ИПН, который используют в настоящем изобретении, предпочтительно выбирают из соединений бензимидазола, обладающих противоязвенной активностью, таких как
15 лансопризол, омепразол, рабепразол, пантопризол и илапризол, и их оптически активных форм и их фармацевтически приемлемых солей. Наиболее предпочтительными являются лансопризол, омепразол, рабепразол или пантопризол.

(2-2) Основание

В настоящем изобретении основание добавляют к части немедленного
20 высвобождения для стабилизации вышеупомянутого соединения, неустойчивого к кислоте, в лекарственном средстве.

Примеры вышеупомянутого основания включают карбонаты щелочноземельного металла (например, карбонат кальция, карбонат магния для фармацевтического
25 агента и т.д.), трометамол, сукцинат дианатрия, вторичный кислый фосфат натрия, ортофосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, L-аргинин и тому подобное. Предпочтительным является карбонат щелочноземельного металла, и более предпочтительным является карбонат кальция. Эти основания могут быть
30 использованы отдельно, или два или более их видов могут быть использованы в комбинации.

Количество основания, которое будет добавлено, особенно не ограничивают, до тех пор, пока оно достаточно для стабилизации вышеупомянутого вещества, неустойчивого к кислоте. Оно обычно составляет 1,0 масс.% - 60 масс.%,
35 предпочтительно 3,0 масс.% - 50 масс.% относительно общего количества части немедленного высвобождения.

Вышеупомянутое основание следует отличать от антацида, описанного в вышеупомянутом (1). Например, вещество, используемое в качестве
40 вышеупомянутого основания, может быть также использовано в качестве антацида вышеупомянутого (1) (например, вышеупомянутый «карбонат щелочноземельного металла»). Когда такое вещество используют в качестве антацида, оно нейтрализует внутрижелудочный pH. С другой стороны, когда его добавляют к части немедленного высвобождения в качестве основания, оно стабилизирует соединение, неустойчивое к
45 кислоте, в лекарственном средстве.

Форма вышеупомянутой части немедленного высвобождения может быть любой. Чтобы достичь немедленного высвобождения, гранулы, мелкодисперсные гранулы и
50 тому подобное являются предпочтительными.

Вышеупомянутая часть немедленного высвобождения может быть получена способом, известным по существу. Например, она может быть получена путем комбинирования достаточных количеств соединения, неустойчивого к кислоте и основанию, и, где необходимо, добавки, такой как эксципиент, связывающее вещество,

дезинтегрирующее вещество, лубрикант, модификатор лекарственных веществ, краситель, ароматизатор и тому подобное, и гранулирования смеси.

Вышеупомянутое гранулирование предпочтительно осуществляют способом влажного гранулирования. Способ влажного гранулирования включает диспергирование или растворение смеси активного ингредиента и других компонентов, таких как эксципиент и подобные, в воде, связывающем веществе или растворителе, гранулирование дисперсии или раствора и сушку того же самого с получением продукта гранулирования, такого как гранулы, мелкодисперсные гранулы и тому подобное. Способ влажного гранулирования может быть осуществлен согласно способу, известному в фармацевтической области. В качестве механизма гранулирования могут быть использованы, например, известные методы, такие как экструдирование, ожижение, обработка в барабане, центрифугирование, размешивание, распыление и подобные.

(3) Часть замедленного высвобождения

Часть замедленного высвобождения в твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению содержит соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и имеет пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше.

В части замедленного высвобождения свойство высвобождения соединения, неустойчивого к кислоте, которое является активным ингредиентом, является замедленным высвобождением. Замедленное высвобождение означает отношение извлечения активного ингредиента за 30 минут после начала теста не менее чем 85%, когда Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2 (Paddle Method) выполняют, используя подходящий испытуемый раствор (500 мл или 900 мл) при условиях вращения мешалки 100 оборотов в минуту. В качестве испытуемого раствора в данном описании может быть использован раствор, подобный приведенному в объяснении вышеупомянутой (2) части немедленного высвобождения.

(3-1) Соединение, неустойчивое к кислоте

В качестве вышеупомянутого соединения, не устойчивого к кислоте, могут быть использованы соединения, подобные соединениям, не устойчивым к кислоте, приведенным в объяснении вышеупомянутого (2-1), с предпочтением, учитывающим ИПН. Соединение, неустойчивое к кислоте, содержащееся в части замедленного высвобождения, может быть тем же самым или отличным от соединения, не устойчивого к кислоте, содержащегося в части немедленного высвобождения.

(3-2) Основание

В настоящем изобретении основание добавляют к части замедленного высвобождения, чтобы стабилизировать соединение, неустойчивое к кислоте, в лекарственном средстве.

В качестве вышеупомянутого основания могут быть упомянуты основания, подобные основаниям, перечисленным в вышеупомянутом (2-2), и карбонат магния является предпочтительным. Основание, которое содержится в части замедленного высвобождения, может быть тем же самым или отличным от основания, которое содержится в части немедленного высвобождения.

(3-3) Пленка, которая растворяется при pH 6,5 или выше

Часть замедленного высвобождения в твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению имеет пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше.

Пленка, которая растворяется при pH 6,5 или выше, особенно не ограничена, пока она растворяется при pH 6,5 или выше, предпочтительно при pH не менее чем 6,5 и не более чем 7,5, более предпочтительно при pH не менее чем 6,5 и не более чем 7,0. Она

предпочтительно содержит смесь одного или нескольких видов, выбранных из группы, состоящей из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимера метилметакрилат-метакриловая кислота, сополимера метакриловая кислота-этилакрилат, сополимера метакриловая кислота-метилакрилат-метилметакрилат, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата и шеллака.

Примеры фталата гидроксипропилметилцеллюлозы включают НРМСР (НР-55) (торговая марка, производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), НРМСР (НР-50) (торговая марка, производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и тому подобное.

Примеры карбоксиметилэтилцеллюлозы включают СМЕС (торговая марка, производство Freund Corporation) и тому подобное.

Примеры сополимера метилметакрилат-метакриловая кислота включают Eudragit L100 (торговая марка, производство Rohm), Eudragit S100 (торговая марка, производство Rohm) и тому подобное.

Примеры сополимера метакриловая кислота-этилакрилат включают Eudragit L100-55 (торговая марка, производство Rohm), Eudragit L30D-55 (торговая марка, производство Rohm) и тому подобное.

Примеры сополимера метакриловая кислота-метилакрилат-метилметакрилат включают Eudragit FS30D (торговая марка, производство Rohm) и тому подобное.

Примеры сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы включают AQOAT AS-L (торговая марка, производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), AQOAT AS-M (торговая марка, производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), AQOAT AS-N (торговая марка, производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и тому подобное.

В вышеупомянутых материалах пленки используют один или комбинацию двух или более видов таким образом, чтобы полученная пленка растворялась при pH 6,5 или выше, предпочтительно при pH не менее чем 6,5 и не более чем 7,5, более предпочтительно при pH не менее чем pH 6,5 и не более чем 7,0. Альтернативно, два или более видов материалов могут быть последовательно применены с получением пленки, имеющей многослойную структуру.

Альтернативно, полимер, который растворяется при pH 6,0 или выше, и полимер, который растворяется при pH 7,0 или выше, можно соответственно объединить таким образом, чтобы полученная пленка растворялась при pH 6,5 или выше, предпочтительно при pH не менее чем 6,5 и не более чем 7,5, более предпочтительно при pH не менее чем pH 6,5 и не более чем 7,0. В этом случае полимер, который растворяется при pH 6,0 или выше, и полимер, который растворяется при pH 7,0 или выше, желательно объединяют в отношении 1:0,5-1:5 и используют.

Вышеупомянутая пленка может содержать, при необходимости, пластификатор, стабилизатор и подобные, такие как полиэтиленгликоль, дибутилсебацат, этилфталат, триацетин, триэтилцитрат и тому подобное.

Хотя количество вышеупомянутых материалов для пленки особенно не ограничено, оно предпочтительно составляет 5%-200%, более предпочтительно 20%-100%, наиболее предпочтительно 30%-60% относительно частицы ядра.

Вышеупомянутая «имеющая» пленка включает наличие не только подобного пленке покрытия, но также и покрытия с более высокой толщиной, и дополнительно не только покрывающую пленку по всей поверхности частицы ядра, содержащей соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, но также и покрывающую пленку на части поверхности частицы ядра (например, покрывающая пленка на большей части поверхности (не менее чем 80%) частицы ядра, хотя частично непокрытой).

Хотя форма вышеупомянутой части замедленного высвобождения особенно не ограничена, она предпочтительно имеет форму, включающую частицу ядра, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше, которая образована на поверхности частицы.

В качестве ядра такой части замедленного высвобождения могут быть использованы таблетки, гранулы или мелкодисперсные гранулы, содержащие неактивный носитель [например, Nonpareil (Nonpareil-101 (размер частицы 850-710, 710-500, 500-355), Nonpareil 103 (размер частицы 850-710, 710-500, 500-355), Nonpareil 105 (размер частицы 300-180), производство Freund Industry Co., Ltd.), Cephare (CP-507 (размер частицы 500-710), CP-305 (размер частицы 300-500), CP-203 (размер частицы 150-300), CP-102 (размер частицы 106-212), SCP-100 (размер частицы 75-212), производство Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) и т.д.] в качестве ядра, и покрывающая жидкость, содержащая вещество, неустойчивое к кислоте, и основание, которое применяют к поверхности ядра; таблетка, полученная с использованием гранул или мелкодисперсных гранул; частицы, полученные гранулированием активного ингредиента, и эксципиент, обычно используемый для получения лекарственного средства, и т.п.

Частица ядра может быть получена, например, способом, описанным в JP-A-63-301816. Например, когда частица ядра должна быть получена с применением вышеупомянутого покрывающего раствора на ядре неактивного носителя, частица ядра, содержащая вещество, неустойчивое к кислоте, и основание, может быть получена влажным гранулированием с использованием вращающейся установки для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.), центрифугального гранулятора с псевдооживленным слоем (CF-mini, CF-360, производство Freund Industry Co., Ltd.), вращающегося гранулятора с псевдооживленным слоем (POWREX MP-10) и тому подобное. Альтернативно, вышеупомянутый покрывающий раствор может быть распылен с образованием покрытия при распылении раствора, содержащего связующее вещество и тому подобное на ядре неактивного носителя. В этом случае аппарат для получения не ограничен. Однако предпочтительно используют центрифугальный гранулятор с псевдооживленным слоем и тому подобное. Альтернативно, нанесение покрытия с использованием вышеупомянутых двух видов аппаратов можно объединить, и вещество, неустойчивое к кислоте, и основание, может быть применено в двух стадиях.

Альтернативно, частицу ядра можно получить сухим гранулированием, используя каток и тому подобное.

С другой стороны, когда ядро неактивного носителя не используют, частица ядра, содержащая соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, может быть получена добавлением соединения, неустойчивого к кислоте и основанию, и, где необходимо, эксципиента, такого как лактоза, сахароза, маннит, кукурузный крахмал, кристаллическая целлюлоза и тому подобное, и связывающего вещества, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, макрогол, плуроник F68, аравийская камедь, желатин, крахмал и тому подобное, и, где необходимо, дезинтегрирующего средства, такого как карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, кроскарбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol, производство FMC International), поливинилпирролидон, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное, и гранулированием смеси перемешивающим гранулятором, гранулятором экструзии из раствора, гранулятором с псевдооживленным слоем и т.п.

Полученную частицу ядра просеивают по мере необходимости с получением частицы, имеющей желательный размер частицы. Хотя размер частицы особенно не ограничивают, он обычно составляет примерно 50 мкм - примерно 5 мм, предпочтительно примерно 100 мкм - примерно 3 мм, более предпочтительно
5 примерно 100 мкм - примерно 2 мм.

В вышеупомянутой части замедленного высвобождения промежуточный слой более предпочтительно образован между частицей ядра, содержащей соединение, неустойчивое к кислоте, и основанием, и пленкой, которая растворяется при pH 6,5 или
10 выше. Исключая прямой контакт частицы ядра с пленкой промежуточным слоем, стабильность соединения, неустойчивого к кислоте, которое является активным ингредиентом, может быть улучшена.

Примеры материала для вышеупомянутого промежуточного слоя включают смесь субстратов полимера, таких как низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, ТС-5 и тому подобное), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и подобные, и сахара, такие как сахароза [очищенная сахароза (пульверизованный (порошковый сахар) или непulверизованный) и тому
15 подобное], крахмальный сахар, такой как кукурузный крахмал и тому подобное, лактоза, мед и сахарный спирт (D-маннит, эритрит и т.д.) и тому подобное в соответствующем отношении и т.п. Где необходимо, кроме того, промежуточный слой может содержать эксципиент (например, маскирующий агент (оксид титана и т.д.), антистатик (оксид титана, тальк и т.д.)) и т.п., как соответствует.

Количество покрытия промежуточного слоя составляет обычно примерно 0,02 части по массе - примерно 1,5 части по массе, предпочтительно примерно 0,05 - примерно 1 часть по массе, относительно 1 части по массе частицы ядра.

Промежуточный слой может быть применен с помощью стандартного способа.

Например, компоненты промежуточного слоя предпочтительно растворяют очищенной водой и т.п. и распыляют в виде жидкости. В этом случае более предпочтительно применять жидкость при распылении связующего вещества, такого как гидроксипропилцеллюлоза и т.п., в процессе нанесения покрытия.

Промежуточный слой может состоять из единственного слоя или множества слоев.

(4) Добавка

В твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению примеры добавок, которые могут содержаться в части немедленного высвобождения и/или части замедленного высвобождения, при необходимости, включают эксципиенты (например, глюкозу, фруктозу, лактозу, сахарозу, D-маннит, эритрит, мальтит, трегалозу, сорбит, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, кремневый ангидрид, безводный фосфат кальция, осажденный карбонат кальция, силикат кальция и тому подобное); связующие
40 вещества (например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, частично пептизированный крахмал, пептизированный крахмал, альгинат натрия, пуллулан, порошок аравийской камеди, желатин и т.д.); дезинтегрирующие вещества (например, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кармеллозу, кармеллозу кальция, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гидроксипропилкрахмал и т.д.); модификаторы лекарственных веществ (например, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, аспартам, ацесульфам калия, тауматин, сахарин натрия, глицирризинат дикалия, глутамат натрия, 5'-инозинат натрия, 5'-гуанилат натрия и т.д.); поверхностно-
50

активные вещества (например, полисорбат, сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилен, лаурилсульфат натрия и т.д.); ароматизаторы (например, лимонное масло, апельсиновое масло, ментол, мяту и т.д.); лубриканты (например, стеарат магния, эфиры жирных кислот сахарозы, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, полиэтиленгликоль и т.д.); красители (например, пищевой краситель желтый № 5, пищевой краситель синий № 2, триоксид дижелеза, желтый оксид железа и т.д.); антиоксиданты (например, аскорбат натрия, L-цистеин, сульфит натрия и т.д.) и тому подобное. Хотя размер частицы этих добавок особенно не ограничен, он составляет предпочтительно не более чем 500 мкм ввиду эффективности частицы и легкого введения.

(5) Способ получения твердого лекарственного средства

Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению можно получить, комбинируя вышеупомянутый антацид, часть немедленного высвобождения и часть замедленного высвобождения. Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может быть получено любым способом, известным в фармацевтической области. Например, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может быть получено в виде мелкодисперсных гранул или гранул путем смешивания антацида, части немедленного высвобождения и части замедленного высвобождения способом, известным в фармацевтической области. Кроме того, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может быть получено в виде таблетки путем дополнительного прессования твердого лекарственного средства (мелкодисперсные гранулы или гранулы) способом, известным в фармацевтической области. Альтернативно, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может также быть получено в виде капсулы путем заполнения твердого лекарственного средства (мелкодисперсные гранулы или гранулы) в капсулу.

Хотя общее количество соединения, неустойчивого к кислоте, в твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению изменяется в зависимости от вида, дозы и т.п. соединения, неустойчивого к кислоте, оно составляет обычно 1,0 масс.% - 60 масс.%, предпочтительно 10 масс.% - 50 масс.%, более предпочтительно 10 масс.% - 40 масс.%, от общего количества твердого лекарственного средства по настоящему изобретению.

В твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению, кроме того, весовое отношение содержания соединения, неустойчивого к кислоте, в части немедленного высвобождения и части замедленного высвобождения составляет предпочтительно 10:1-1:10, более предпочтительно 5:1-1:5, наиболее предпочтительно 2:1-1:5.

(6) Существующее заболевание, способ введения, доза и т.п. твердого лекарственного средства по настоящему изобретению

Когда твердое лекарственное средство по настоящему изобретению содержит ИПН, такой как соединение, представленное формулой (I), в виде соединения, неустойчивого к кислоте, соединение является превосходящим по противоязвенной активности, ингибирующему действию на секрецию желудочной кислоты, защищающему слизистую оболочку действию, anti-Helicobacter активности пилоруса и т.п. и обнаруживает низкую токсичность. Следовательно, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению пригодно в качестве фармацевтического агента. В этом случае твердое лекарственное средство по настоящему изобретению можно перорально вводить млекопитающему (например, человеку, обезьяне, овце, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе, мыши и т.п.) для профилактики или лечения язвенной

болезни (например, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, анастомотической язвенной болезни, синдрома Золлингера-Эллисона и тому подобное), гастрита, GERD (ГЭРБ) (гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни; эрозивного эзофагита, гастро-эзофагеального рефлюкса, не сопровождаемого эзофагитом (симптоматический ГЭРБ) и тому подобное), NUD (НЯД) (неязвенной диспепсии), рака желудка (включая желудочный рак, ассоциированный со стимулированием продукции интерлейкина-1 β генетическим полиморфизмом интерлейкина-1), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек желудка и тому подобное, удаления или как помощь для удаления пилоруса *Helicobacter*, подавления язвенной болезни, острой язвенной болезни и геморрагического желудка, геморрагии верхних отделов желудочно-кишечного тракта из-за инвазивного стресса (стресс, вызванный радикальной хирургией, требующей послеоперационного интенсивного контроля, или церебрально-васкулярным нарушением, травмой головы, многократным отказом органа или обширным ожогом, требующим интенсивного лечения), профилактики или лечения язвенной болезни, вызванной нестероидным противовоспалительным агентом; профилактики или лечения повышенной кислотности и язвенной болезни из-за послеоперационного стресса и тому подобное. Для удаления или помощи в удалении пилоруса *Helicobacter* совместное использование твердого лекарственного средства по настоящему изобретению и пенициллинового антибиотика (например, амоксициллина и подобного) и эритромицинового антибиотика (например, кларитромицина и подобного) является предпочтительным.

Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению особенно предпочтительно применяют в качестве агента для профилактики или лечения ГЭРБ (симптоматического ГЭРБ, эрозивного эзофагита и тому подобное).

Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению можно непосредственно вводить перорально. Кроме того, возможно диспергировать или растворять лекарственное средство в воде, соке, йогурте и т.п. заранее и вводить дисперсией или раствором в форме жидкости или полутвердого вещества.

Ежедневная доза твердого лекарственного средства по настоящему изобретению изменяется в зависимости от тяжести симптома, возраста, пола и массы тела объекта введения, времени и интервала введения, вида активного ингредиента и тому подобное и особенно не ограничивается. Например, для перорального введения доза активного ингредиента терапевтического лекарственного средства для эрозивного эзофагита (ГЭРБ) составляет примерно 10-200 мг/сутки, предпочтительно примерно 30-120 мг/сутки для взрослого (60 кг). Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению можно вводить один раз в сутки или в 2 или 3 порциях в сутки.

Твердое лекарственное средство по настоящему изобретению, полученное как упомянуто выше, предпочтительно демонстрирует увеличение внутрижелудочного среднего pH до не менее чем 4 примерно через 0,5 часа после введения млекопитающему и время сохранения pH 4 или выше в течение одного дня не менее чем 14 часов.

Абсорбцию соединения, неустойчивого к кислоте, в твердом лекарственном средстве по настоящему изобретению из желудочно-кишечного тракта контролируют двумя видами системы, используя свойство немедленного высвобождения соединения, неустойчивого к кислоте, в части немедленного высвобождения и свойство замедленного высвобождения (продолгование нахождения в желудочно-кишечном тракте) соединения, неустойчивого к кислоте, в части замедленного высвобождения. Когда твердое лекарственное средство по настоящему изобретению вводят

перорально, соединение, неустойчивое к кислоте, высвобождается из части немедленного высвобождения в желудке немедленно после введения, и быстро обнаруживается фармакологический эффект. В это время, так как антацид высвобождается в желудке до высвобождения соединения, неустойчивого к кислоте, разрушение соединения, неустойчивого к кислоте, желудочной кислотой подавляют, и фармакологический эффект может проявляться быстро и устойчиво. Тем временем, соединение, неустойчивое к кислоте, в части замедленного высвобождения не высвобождается в желудке, постепенно двигается в желудочно-кишечном тракте, будучи защищенным пленкой, которая растворяется при pH 6,5 или выше, и когда оно достигает желудочно-кишечного тракта при pH 6,5 или выше (например, тощая кишка, подвздошная кишка и подобные), пленка начинает растворяться, и активный ингредиент высвобождается из части замедленного высвобождения контролируемым способом. В результате твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может предоставить как быстрый фармакологический эффект после введения, так и фармакологический эффект, сохраняемый в течение длительного промежутка времени. Кроме того, так как твердое лекарственное средство по настоящему изобретению содержит основание в части немедленного высвобождения и части замедленного высвобождения, лекарственное средство является превосходящим по стабильности в процессе получения и хранения.

Соответственно, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению пригодно в качестве различных лекарственных средств для перорального введения.

Примеры

Настоящее изобретение объясняется более подробно ниже со ссылкой на примеры получения, примеры и экспериментальные примеры, которые не должны рассматриваться как ограничивающие.

Пример получения 1

Получение гранулированного порошка для части немедленного высвобождения

Лансопризол (в дальнейшем называется как соединение А; 10 г), карбонат кальция (166,67 г) и D-маннит (155,8 г) загружали в гранулятор с псевдоожиженным слоем, смесь гранулировали, в то же время распыляя водный раствор гидроксипропилцеллюлозы (13,87 г) в очищенной воде (231,11 г), и гранулы сушили с получением гранулированного порошка (340 г) для части немедленного высвобождения.

Пример получения 2

Получение содержащего антацид гранулированного порошка

Гидроксид магния (96,67 г), оксид магния (133,33 г), D-маннит (121,87 г) и кросповидон (10,68 г) загружали в гранулятор с псевдоожиженным слоем, смесь гранулировали, в то же время распыляя водный раствор гидроксипропилцеллюлозы (13,42 г) в очищенной воде (223,67 г), и гранулы сушили с получением гранулированного порошка (370 г), содержащего антацид.

Пример получения 3

Получение частицы ядра

Частицы ядра, которые являются ядром части замедленного высвобождения, получали следующим образом. Гидроксипропилцеллюлозу (HPC-SL, 50 г) растворяли в очищенной воде (640 г) и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC-32W, 25 г) и карбонат магния (50 г) добавляли к раствору и диспергировали в нем. Соединение А (150 г) равномерно диспергировали в полученной дисперсии с получением покрывающего раствора. Частицы лактоза·кристаллическая

целлюлоза (Nonpareil 105, 100 г) покрывали этим содержащим соединением А покрывающим раствором (610 г), используя вращающуюся установку для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.). Условия нанесения покрытия представляли собой температуру воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 300 оборотов в минуту, интенсивность распыления: примерно 6 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. После завершения операции нанесения покрытия полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и просеивали, используя круглое сито, с получением частицы ядра, имеющей размер частицы 125 мкм - 500 мкм.

Таблица 1

Композиция в частице ядра 85 мг

Частица лактоза-кристаллическая целлюлоза (Nonpareil 105)	30 мг
Соединение А	30 мг
Карбонат магния	10 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	5 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	10 мг
Итого	85 мг

Пример получения 4

Мелкодисперсные частицы, полученные в примере получения 3, покрывали промежуточным слоем покрывающей жидкости, используя вращающуюся установку для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.), и немедленно сушили с получением мелкодисперсных гранул со следующей композицией. Промежуточный слой покрывающего раствора получали растворением гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 (23,6 г) в очищенной воде (425,5 г) и диспергированием оксида титана (14,2 г) и талька (9,5 г) в полученном растворе. Условиями нанесения покрытия были температура воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 300 оборотов в минуту, интенсивность распыления: примерно 2,5 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. После завершения операции нанесения покрытия полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и просеивали, используя круглое сито, с получением покрытых промежуточным слоем мелкодисперсных гранул, имеющих размер частицы 125 мкм - 500 мкм.

Таблица 2

Композиция покрытых промежуточным слоем мелкодисперсных гранул (191,26 мг)

Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 3	170 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	10,63 мг
Тальк	4,25 мг
Оксид титана	6,38 мг
Итого	191,26 мг

Пример получения 5

Получение кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул

Метакриловой кислоты сополимер S (95,7 г), метакриловой кислоты сополимер L (31,9 г) и триэтилцитрат (12,72 г) растворяли в смешанном растворе очищенной

воды (183,7 г) и безводного этанола (1564 г), и тальк (63,8 г) диспергировали в
 полученном растворе с получением покрывающего раствора. Мелкодисперсные
 гранулы, полученные в примере получения 4, покрывали вышеупомянутым
 покрывающим раствором, используя вращающуюся установку для нанесения
 5 покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Corporation).
 Контролирующую высвобождение пленку, которая растворяется pH-зависимо
 (высвобождает активный ингредиент в окружающую среду с pH при данном уровне
 или выше), применяли в условиях нанесения покрытия, представляющих собой
 10 температуру воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления:
 примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED):
 примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 150 оборотов в минуту,
 интенсивность распыления: примерно 3,0 г/мин и положение распылителя: нижняя
 15 поверхность. Полученные мелкодисперсные гранулы просеивали, используя круглое
 сито, с получением кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул, имеющих размер
 частицы 125 мкм - 500 мкм. Полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме
 при 40°C в течение 16 часов и мелкодисперсные гранулы (220 г) смешивали с
 тальком (0,105 г) и аэросилом (0,105 г), получая кишечнорастворимые
 20 мелкодисперсные гранулы.

Таблица 3
 Композиция кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул
 (283,3 мг)

Мелкодисперсные гранулы в примере получения 4	191,26 мг
25 Метакриловой кислоты сополимер S	43,04 мг
Метакриловой кислоты сополимер L	14,36 мг
Тальк	28,68 мг
Триэтилцитрат	5,72 мг
Тальк	0,135 мг
30 Аэросил	0,135 мг
Итого	283,3 мг

Пример получения 6

Получение кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул

35 Метакриловой кислоты сополимер S (127,6 г) и триэтилцитрат (12,72 г) растворяли
 в смешанном растворе очищенной воды (183,7 г) и безводного этанола (1564 г), и
 тальк (63,8 г) диспергировали в полученном растворе с получением покрывающего
 раствора. Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 4, покрывали
 вышеупомянутым покрывающим раствором, используя вращающуюся установку для
 40 нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund
 Corporation). Контролирующую высвобождение пленку, которая растворяется pH-
 зависимо (высвобождает активный ингредиент в окружающую среду с pH при данном
 уровне или выше), применяли в условиях нанесения покрытия, представляющих собой
 45 температуру воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления:
 примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED):
 примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 150 оборотов в минуту,
 интенсивность распыления: примерно 3,0 г/мин и положение распылителя: нижняя
 50 поверхность. Полученные мелкодисперсные гранулы просеивали, используя круглое
 сито, с получением кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул, имеющих размер
 частицы 125 мкм - 500 мкм. Полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме
 при 40°C в течение 16 часов и мелкодисперсные гранулы (220 г) смешивали с

тальком (0,105 г) и аэросилом (0,105 г), получая кишечнорастворимые мелкодисперсные гранулы.

Таблица 4

Композиция кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул (283,3 мг)

5	Мелкодисперсные гранулы примера получения 4	191,26 мг
	Метакриловой кислоты сополимер S	57,40 мг
	Тальк	28,68 мг
	Триэтилцитрат	5,72 мг
	Тальк	0,135 мг
10	Аэросил	0,135 мг
	Итого	283,3 мг

Пример получения 7

Получение частицы ядра

15 Частицы ядра, которые являются ядром части замедленного высвобождения, получали следующим образом. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ТС-5EW, 50 г) растворяли в очищенной воде (640 г) и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC-32W, 25 г) и карбонат магния (50 г) добавляли к

20 раствору и диспергировали в нем. Соединение А (150 г) однородно диспергировали в полученную дисперсию с получением покрывающего раствора. Частицы лактоза-кристаллическая целлюлоза (Nonpareil 105T, 130 г) покрывали этим содержащим соединение А покрывающим раствором (793 г), используя вращающуюся

25 установку для нанесения покрытий с псевдоожиженным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.). Условиями нанесения покрытия были температура воздуха на входе: примерно 40°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 300 оборотов в минуту,

30 интенсивность распыления: примерно 6 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. После завершения операции нанесения покрытия полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и просеивали, используя круглое сито, с получением частиц ядра, имеющих размер частицы 125 мкм - 500 мкм.

Таблица 5

Композиция частиц ядра (85 мг)

	Частица лактоза-кристаллическая целлюлоза (Nonpareil 105T)	30 мг
	Соединение А	30 мг
40	Карбонат магния	10 мг
	Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	5 мг
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	10 мг
	Итого	85 мг

Пример получения 8

45 Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 7, покрывали промежуточным слоем покрывающего раствора, используя вращающуюся установку для нанесения покрытий с псевдоожиженным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.), и непосредственно сушили с получением

50 мелкодисперсных гранул следующей композиции. Промежуточный слой покрывающего раствора получали растворением гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 (23,6 г) в очищенной воде (425,5 г) и диспергированием оксида титана (14,2 г) и талька (9,5 г) в полученном растворе.

Условиями нанесения покрытия были температура воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 300 оборотов в минуту, интенсивность распыления: примерно 2,5 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. После завершения операции нанесения покрытия полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и просеивали, используя круглое сито, с получением покрытых промежуточным слоем мелкодисперсных гранул, имеющих размер частицы 125 мкм - 500 мкм.

Таблица 6

Композиция покрытых промежуточным слоем мелкодисперсных гранул (191,26 мг)

Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 7	170 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	10,63 мг
Тальк	4,25 мг
Оксид титана	6,38 мг
Итого	191,26 мг

Пример получения 9

Получение кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул

Метакриловой кислоты сополимер S (95,7 г), метакриловой кислоты сополимер L (31,9 г) и триэтилцитрат (12,72 г) растворяли в смешанном растворе очищенной воды (183,7 г) и безводного этанола (1564 г), тальк (63,8 г) диспергировали в полученном растворе с получением покрывающего раствора. Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 8, покрывали вышеупомянутым покрывающим раствором, используя вращающуюся установку для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.). Контролирующую высвобождение пленку, которая растворяется pH-зависимо (высвобождает активный ингредиент в окружающую среду с pH при данном уровне или выше), применяли в условиях нанесения покрытия, представляющих собой температуру воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 150 оборотов в минуту, интенсивность распыления: примерно 3,0 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. Полученные мелкодисперсные гранулы просеивали, используя круглое сито, с получением кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул, имеющих размер частицы 125 мкм - 500 мкм. Полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и мелкодисперсные гранулы (220 г) смешивали с тальком (0,105 г) и аэросилом (0,105 г), получая кишечнорастворимые мелкодисперсные гранулы.

Таблица 7

Композиция кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул (283,3 мг)

Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 8	191,26 мг
Метакриловой кислоты сополимер S	43,04 мг
Метакриловой кислоты сополимер L	14,36 мг
Тальк	24,68 мг
Триэтилцитрат	5,72 мг
Тальк	0,135 мг
Аэросил	0,135 мг
Итого	283,3 мг

Пример получения 10Получение кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул

Метакриловой кислоты сополимер S (127,6 г) и триэтилцитрат (12,72 г) растворяли в смешанном растворе очищенной воды (183,7 г) и безводного этанола (1564 г), тальк (63,8 г) диспергировали в полученном растворе с получением покрывающего раствора. Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 8, покрывали вышеупомянутым покрывающим раствором, используя вращающуюся установку для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (SPIR-A-FLOW, производство Freund Industry Co., Ltd.). Контролирующую высвобождение пленку, которая растворяется рН-зависимо (высвобождает активный ингредиент в окружающую среду с рН при данном уровне или выше), применяли в условиях нанесения покрытия, представляющих собой температуру воздуха на входе: примерно 60°C, давление воздушного распыления: примерно 1 кгс/см², уровень отработанного воздуха: 100, давление слоя (BED): примерно 250 мм рт.ст., скорость вращения ротора: примерно 150 оборотов в минуту, интенсивность распыления: примерно 3,0 г/мин и положение распылителя: нижняя поверхность. Полученные мелкодисперсные гранулы просеивали, используя круглое сито, с получением кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул, имеющих размер частицы 125 мкм - 500 мкм. Полученные мелкодисперсные гранулы сушили в вакууме при 40°C в течение 16 часов и мелкодисперсные гранулы (220 г) смешивали с тальком (0,105 г) и аэросилом (0,105 г), получая кишечнорастворимые мелкодисперсные гранулы.

Таблица 8

Композиция кишечнорастворимых мелкодисперсных гранул (283,3 мг)

Мелкодисперсные гранулы, полученные в примере получения 8	191,26 мг
Метакриловой кислоты сополимер S	57,40 мг
Тальк	28,68 мг
Триэтилцитрат	5,72 мг
Тальк	0,135 мг
Аэросил	0,135 мг
Итого	283,3 мг

Пример 1Получение твердого лекарственного средства (таблетка)

Гранулированный порошок (51,95 г) для части немедленного высвобождения, полученный в примере получения 1, антацид-содержащий гранулированный порошок (37,60 г), полученный в примере получения 2, кристаллическую целлюлозу (торговая марка: Ceolus KG-801, производство Asahi Kasei Chemicals, 10,96 г), кросповидон (3,93 г) и стеарат магния (1,61 г) смешивали в ступке с получением смешанного порошка. Этот смешанный порошок (10,6 г) и кишечнорастворимые мелкодисперсные гранулы части замедленного высвобождения (2,13 г), полученные в примере получения 9, осторожно перемешивали с получением смешанного порошка. Полученный смешанный порошок (1273 мг) загружали в плоскую матрицу диаметром 14 мм с изогнутым краем, из которой твердое лекарственное средство по настоящему изобретению (таблетка, 1273 мг), содержащее соединение А (60 мг), получали, используя Autograph (торговая марка, производство Shimazu Co. Ltd., давление при таблетировании: 1 тонна/см²). Полученная таблетка не обнаруживала никаких затемнений.

Пример 2Получение твердого лекарственного средства (таблетка)

Гранулированный порошок (51,95 г) для части немедленного высвобождения, полученный в примере получения 1, антацид-содержащий гранулированный порошок (37,60 г), полученный в вышеупомянутом примере получения 2, кристаллическую целлюлозу (торговая марка: Ceolus KG-801, производство Asahi Kasei Chemicals, 10,96 г), кросповидон (3,93 г) и стеарат магния (1,61 г) смешивали в ступке с получением смешанного порошка. Этот смешанный порошок (10,6 г) и кишечнорастворимые мелкодисперсные гранулы (2,13 г) для части замедленного высвобождения, полученные в примере получения 10, смешивали в ступке с получением смешанного порошка. Полученный смешанный порошок (1273 мг) загружали в плоскую матрицу диаметром 14 мм с изогнутым краем, из которой твердое лекарственное средство по настоящему изобретению (таблетка, 1273 мг), содержащее соединение А (60 мг), получали, используя Autograph (торговая марка, производство Shimazu Co. Ltd., давление при таблетировании: 1 тонна/см²). Полученная таблетка не обнаруживала никаких затемнений.

Промышленная применимость

Согласно настоящему изобретению твердое лекарственное средство, демонстрирующее высокую стабильность активного ингредиента (соединение, неустойчивое к кислоте), проявляет фармакологический эффект активного ингредиента стабильно и быстро после введения и сохраняет фармакологический эффект в течение длительного промежутка времени. Соответственно, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению пригодно в качестве различных лекарственных средств для перорального введения. В частности, когда соединение, неустойчивое к кислоте, представляет собой ИПН, твердое лекарственное средство по настоящему изобретению может быть пригодным для профилактики или лечения язвенной болезни (например, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, анастомотической язвенной болезни, синдрома Золлингера-Эллисона и тому подобное), гастрита, ГЭРБ (гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни; эрозивного эзофагита, гастро-эзофагеального рефлюкса, не сопровождаемого эзофагитом (симптоматический ГЭРБ) и тому подобное), NUD (НЯД) (неязвенной диспепсии), рака желудка (включая желудочный рак, ассоциированный со стимулированием продукции интерлейкина-1 β генетическим полиморфизмом интерлейкина-1), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек желудка и тому подобное, удаления или как помощь для удаления пилоруса *Helicobacter*, подавления язвенной болезни, острой язвенной болезни и геморрагического желудка, геморрагии верхних отделов желудочно-кишечного тракта из-за инвазивного стресса (стресс, вызванный радикальной хирургией, требующей послеоперационного интенсивного контроля, или церебрально-васкулярным нарушением, травмой головы, многократным отказом органа или обширным ожогом, требующим интенсивного лечения), профилактики или лечения язвенной болезни, вызванной нестероидным противовоспалительным агентом; профилактики или лечения повышенной кислотности и язвенной болезни из-за послеоперационного стресса и тому подобное.

Это применение основывается на заявке № 2005-378061, поданной в Японии, содержание которой включено в настоящее описание путем ссылки. Ссылки на патент и ссылки на не-патент, процитированные в данном описании, тем самым включены полностью ссылкой в случае, если они были раскрыты в данном документе.

Формула изобретения

1. Твердое лекарственное средство с контролируемым высвобождением, включающее (1) антацид, (2) часть немедленного высвобождения, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, представляющую собой гранулу или мелкодисперсную гранулу, и (3) часть замедленного высвобождения, включающую частицу ядра, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, и пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше, которая образуется на поверхности частицы ядра, в комбинации,

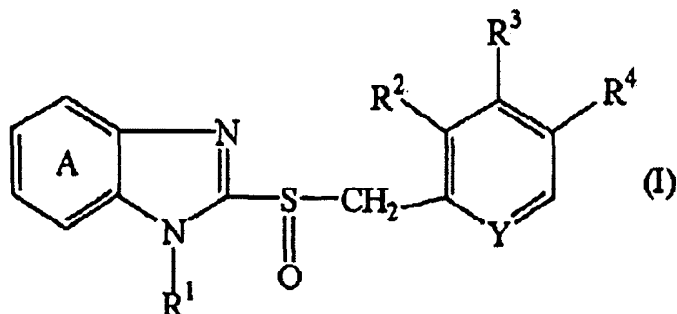
где количество пленки составляет 5-200% относительно частицы ядра, где твердое лекарственное средство можно получить способом, включающим смешение (1) вышеупомянутого антацида, (2) части немедленного высвобождения и (3) части замедленного высвобождения.

2. Лекарственное средство по п.1, в котором пленка, которая растворяется при pH 6,5 или выше, содержит один вид или смесь двух или более видов, выбранных из группы, состоящей из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимера метилметакрилат-метакриловая кислота, сополимера метакриловая кислота-этилакрилат, сополимера метакриловая кислота-метилакрилат-метилметакрилат, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата и шеллака.

3. Лекарственное средство по п.1, в котором часть замедленного высвобождения включает частицу ядра, содержащую соединение, неустойчивое к кислоте, и основание, промежуточный слой, образованный на поверхности частицы ядра, и пленку, которая растворяется при pH 6,5 или выше, которая образована через промежуточный слой.

4. Лекарственное средство по п.1, в котором соединение, неустойчивое к кислоте, представляет собой ингибитор протонного насоса (PPI, ИПН).

5. Лекарственное средство по п.4, в котором ИПН представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо A представляет собой бензольное кольцо, необязательно имеющее заместитель(и), R¹ представляет собой атом водорода, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), ацильную группу или ацилксигруппу, R², R³ и R⁴ являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), алкоксигруппу, необязательно имеющую заместитель(и), или аминогруппу, необязательно имеющую заместитель(и), и Y представляет собой атом азота или CH, или его оптически активную форму или соль.

6. Лекарственное средство по п.4, в котором ИПН представляет собой лансопризол, омепразол, рабепразол, пантопризол, илапризол или его оптически активную форму или его соль.

7. Лекарственное средство по п.1, в котором антацид представляет собой по меньшей мере один вид компонента, выбранного из оксида металла, гидроксида

металла и карбоната щелочноземельного металла.

8. Лекарственное средство по п.1, в котором 1% водный раствор или 1% водная суспензия антацида имеет рН не менее чем 8,0.

5 9. Лекарственное средство по п.7, в котором оксид металла представляет собой по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из оксида магния, силиката магния, сухого геля гидроксида алюминия и алюмометасиликата магния.

10 10. Лекарственное средство по п.7, в котором гидроксид металла представляет собой по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из гидроксида магния, гидроксида алюминия, синтетического гидроталькита, совместного осадка гидроксида алюминия и гидроксида магния, совместного осадка гидроксида алюминия, карбоната магния и карбоната кальция и совместного осадка гидроксида алюминия и бикарбоната натрия.

15 11. Лекарственное средство по п.7, в котором карбонат щелочноземельного металла представляет собой карбонат кальция или карбонат магния.

12. Лекарственное средство по п.1, в котором содержание антацида составляет 5 мэкв-50 мэкв.

20 13. Лекарственное средство по п.1, в котором весовое отношение содержания соединения, неустойчивого к кислоте, в части немедленного высвобождения и части замедленного высвобождения составляет 10:1-1:10.

25 14. Лекарственное средство по п.1, которое демонстрирует увеличение внутрижелудочного среднего рН до 4 или выше через 0,5 ч после перорального введения млекопитающему и время сохранения рН 4 или выше не менее чем 14 ч в сутки.

30

35

40

45

50