



(51) МПК
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: **96102154/14, 08.07.1994**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.07.1994

(30) Конвенционный приоритет:
09.07.1993 SE 9302395-0

(45) Опубликовано: **27.09.1999**

(15) Информация о коррекции:
 Версия коррекции № 1 (W1 C1)

(48) Коррекция опубликована:
27.09.2009 Бюл. № 27/2009

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **EP 0247983 A2, 1987. Машковский М.Д.
 Лекарственные средства. - М.: Медицина,
 1985, ч. 2, с. 309.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
 фазу: **09.02.1996**

(86) Заявка РСТ:
SE 94/00681 (08.07.1994)

(87) Публикация РСТ:
WO 95/01783 (19.01.1995)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры", пат.пов. Лебедевой Н.Г.**

(72) Автор(ы):

**Инга Сив Венгтссон (SE),
 Курт Ингмар Левгрэн (SE)**

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

RU 2 138 254 C9

RU 2 138 254 C9

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ЭНТЕРОСОЛЮБИЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ,
 СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, касается новой фармацевтической композиции с энтеросолюбильным покрытием для орального введения, содержащей новую магниевую соль омега-3 в новой

физической форме. Описывается способ получения фармацевтической композиции и способ лечения заболеваний, связанных с секрецией желудком кислоты у млекопитающих и человека. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **96102154/14, 08.07.1994**

(24) Effective date for property rights:
08.07.1994

(30) Priority:
09.07.1993 SE 9302395-0

(45) Date of publication: **27.09.1999**

(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C1)

(48) Corrigendum issued on:
27.09.2009 Bull. 27/2009

(85) Commencement of national phase: **09.02.1996**

(86) PCT application:
SE 94/00681 (08.07.1994)

(87) PCT publication:
WO 95/01783 (19.01.1995)

Mail address:
**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. Lebedevoj N.G.**

(72) Inventor(s):

**Inga Siv Vengtsson (SE),
Kurt Ingmar Levgren (SE)**

(73) Proprietor(s):

AstraZeneka AB (SE)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ENTEROSOLUBLE COATING, METHOD OF ITS PREPARING, METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to a new pharmaceutical composition with an enterosoluble coating used for oral administration. Composition has new omeprazole magnesium salt in the new physical form. Invention

describes a method of preparing the pharmaceutical composition and a method of treatment of patients with diseases associated with the acid secretion by stomach in mammals and human. EFFECT: new drug form of omeprazole. 18 cl

Данное изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей новую физическую форму магниевой соли омепразола, способу получения такой композиции и применению этой композиции в медицине.

ОПИСАНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ

5 Соединение, известное под родовым названием омепразол, 5-метокси-2-(((4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил)сульфинил) 1Н-бензимидазол, описывается в EP-A 0 005 129.

Омепразол полезен для ингибирования секреции кислоты в желудке и обладает 10 защитной активностью по отношению к слизистой оболочке желудка. В более широком смысле омепразол может использоваться для профилактики и лечения заболеваний, связанных с секрецией кислоты в желудке млекопитающих и человека, включая гастроэзофагиальный рефлюкс, гастрит, язву желудка и язву 15 двенадцатиперстной кишки. Омепразол подходит для разложения/превращения в кислотной и нейтральной среде. Период полупревращения омепразола в водных растворах со значениями pH менее 4 составляет менее 10 минут. В нейтральных средах (с соответствующими величинами pH) разложение протекает тоже быстро, например, при pH 7, период полупревращения омепразола составляет 20 приблизительно 14 часов, в то время как при больших значениях pH его стабильность в растворе значительно повышается (Pilbrant and Cederberg, Scand J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108), p. 113-120. В твердом состоянии омепразол также хорошо разлагается и стабилен в смеси с веществами, проявляющими щелочные свойства. На стабильность омепразола влияют также влажность, температура, 25 органические растворители и до некоторой степени освещенность.

Из того, что сказано о стабильности омепразола, следует, что дозированная форма омепразола для орального введения должна быть защищена от соприкосновения с 30 желудочным соком, обладающим кислотной реакционной способностью, и активное вещество должно доставляться неповрежденным в ту часть желудочно-кишечного тракта, где значение pH близко к значению pH нейтральной среды и может протекать быстрая абсорбция омепразола.

Известна фармацевтическая композиция для орального введения с 35 энтеросолюбильным покрытием, содержащая ядро из омепразола вместе со щелочным соединением или щелочную соль омепразола иногда вместе со щелочным соединением и один или более субслоями, нанесенными на ядро, из нереакционноспособных соединений, которые растворяются или быстро разрушаются в воде или полимерных, растворимых в воде пленкообразующих соединений, иногда 40 содержащие изменяющие pH щелочные соединения, и энтеросолюбильную оболочку. При этом может быть использована магниевая соль омепразола и фармацевтическая композиция предназначена для лечения заболеваний, связанных с секрецией кислоты в желудке млекопитающих и человека - EP 0247983 A2.O₂. 12.87. A 61 K 31/44.

Фармацевтическая твердая дозированная форма может быть защищена от контакта 45 с кислотным желудочным соком энтеросолюбильной оболочкой. В патенте США - A 4 786 505 описывается препарат омепразола с энтеросолюбильным покрытием, содержащий разделяющее субпокрытие между материалом, составляющим ядро, и энтеросолюбильным покрытием. Указанный препарат включает омепразол, 50 промежуточное субпокрытие и энтеросолюбильное покрытие.

Некоторые соли омепразола, в том числе проявляющие щелочные свойства, описываются в EP-A 0 124 495. В указанном патенте подчеркивается важность для введения в состав препарата стабильности омепразола при хранении и приведены

требования к стабильности.

Однако наряду с повышенной стабильностью при разработке новых препаратов брюшного действия требования экологии заставляют при получении фармацевтических препаратов использовать процессы, в которых основным растворителем является вода.

Выделение и очистка магниевой соли омепразола, описанной в EP-A 0 124 495, представляет собой главную проблему при промышленном полномасштабном получении, так как частицы магниевой соли омепразола очень нестабильны, что затрудняет осуществление процессов, в которых применяются эти частицы. Проведение процесса без стадии кристаллизации магниевой соли приводит к получению продукта, который менее пригоден для применения в производстве фармацевтических препаратов.

Для этого, чтобы использовать магниевую соль омепразола в масштабе промышленного производства фармацевтических композиций, предназначенных, главным образом, для орального введения, таких как таблетки, необходимо, чтобы указанная магниевая соль омепразола обладала сочетанием свойств, которые сделают осуществимым получение магниевой соли омепразола в промышленном масштабе.

Такое сочетание физических свойств нового продукта - магниевой соли омепразола данного изобретения, к которым относятся степень кристалличности, диаметр частицы, плотность, гигроскопичность, низкое содержание воды и другие растворителей, дает возможность получать магниевую соль омепразола в форме, которая полезна для получения новой фармацевтической композиции.

Магниевая соль омепразола новой формы может вводиться в различные дозированные композиции для орального и ректального введения. Примерами таких композиций являются таблетки, пеллеты, гранулы, капсулы, суспензии и суппозитории.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предметом данного изобретения является фармацевтическая композиция магниевой соли омепразола.

Предметом данного изобретения также является способ полномасштабного промышленного получения фармацевтических композиций омепразола, в частности дозированной формы омепразола с энтеросолюбильным покрытием, которые устойчивы к растворению в кислой среде от нейтральной до щелочной и обладают хорошей стабильностью при длительном хранении.

Еще одним предметом данного изобретения является безопасный с экологической точки зрения способ промышленного получения фармацевтических композиций омепразола, полностью основанный на применении в качестве растворителя воды.

Новая дозированная форма характеризуется следующим образом. Материал, составляющий ядро, находится в форме пеллет; гранул или таблеток, содержащих магниевую соль омепразола новой формы, обязательно в сочетании с веществом, обладающим щелочными свойствами, и на указанном материале, составляющем ядро, находится один или более слоев, необязательно содержащих наполнители для таблеток, которые растворимы и нерастворимы, но распадаются в воде, или полимерные пленкообразующие соединения, необязательно содержащие щелочные соединения, поддерживающие постоянную рН, между ядром и внешним слоем, который представляет собой энтеросолюбильное покрытие. Этот/эти внутренний(ие) слой (слои), отделяющий(ие) материал, составляющий ядро, от внешнего слоя, который представляет собой энтеросолюбильное покрытие.

В способе получения дозированной формы с энтеросолюбильным покрытием в качестве основного растворителя предпочтительно используется вода. Стадия получения энтеросолюбильного покрытия, которая обычно проводится с использованием органических растворителей, также может быть проведена с использованием процесса, в котором основным растворителем является вода, что отвечает требованиям безопасной с экологической точки зрения работы фармацевтического завода и способствует сохранению окружающей среды.

Было установлено, что магниевая соль омепразола, степень кристалличности которой больше 70 %, полезна в промышленном получении фармацевтических композиций омепразола в соответствии с данным изобретением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Новая фармацевтическая композиция описывается в пунктах 1 - 8, способ получения фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением описывается в пунктах 9-10, и применение композиции в медицине описывается в пунктах 11 - 12.

МАГНИЕВАЯ СОЛЬ ОМЕПРАЗОЛА

Магниевая соль омепразола для получения заявленной композиции обладает следующими свойствами:

- а) кристаллическая форма со степенью кристалличности не менее 70%, предпочтительно более 75%, что определяется порошковой рентгенографией; желательнее, чтобы этот продукт обладал также следующими свойствами:
- б) размер частиц, измеренный как средний размер массы (СДМ) - менее 20 мкм, что определяется методом лазерной дифракции;
- в) плотность в области от 1.33 г/см³ до 1.35 г/см³, что определяется порошковым пикнометром;
- г) гигроскопичность, при которой увеличение веса после хранения в течение одного месяца при относительной влажности атмосферы не более 94% составляет не более 2%;
- е) содержание воды в интервале от 5% до 10% вес., что определяется методом титрования Карла Фишера;
- ф) содержание метанола менее 0.1%, предпочтительно менее 0.05% вес., что определяется методом газовой хроматографии, если в качестве растворителя используется метанол.

Способ получения новой формы магниевой соли омепразола отличается следующими последовательными стадиями:

- 1) обработка омепразола или его соли алкоголем магния в растворе;
- 2) отделение неорганических солей от реакционной смеси;
- 3) кристаллизация магниевой соли омепразола;
- 4) выделение полученной магниевой соли омепразола; и необязательно;
- 5) очистка и сушка кристаллической магниевой соли омепразола с использованием общеизвестных методов.

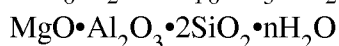
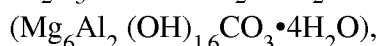
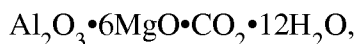
Способ получения нового продукта может быть описан следующим образом.

Низший спирт, акой как метанол, этанол, н-пропанол или изопропанол, предпочтительно метанол, в растворе полярных растворителей обрабатывают взвешенным количеством магния при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения. Предпочтительно температура должна составлять от 10°C до 30°C. После добавления магния к раствору температура на второй стадии может быть повышена до значения в интервале от 0°C до температуры кипения, предпочтительно до 20 - 50°C. После окончания реакции температуру понижают до 0-44°C, предпочтительно

до 10-25°C. После этого омепразол или соль омепразола добавляют в раствор и после окончания реакции смесь охлаждают до температуры в интервале от -10 до +20°C, предпочтительно до температуры в интервале от -5°C до +5°C. Затем растворитель упаривают до объема, составляющего 40 - 60% от первоначального объема, в результате чего органические соли выпадают в виде осадка. Осадок отделяют от реакционного раствора, например, центрифугированием или фильтрацией, и раствор нагревают до температуры в интервале от 5°C до 30°C, после чего в раствор помещают затравку кристаллов магниевой соли омепразола. Для начала кристаллизации добавляют количество воды, которое приблизительно равно объему раствора. Раствор охлаждают до температуры в интервале от -10 до +20°C, предпочтительно 0 - 10°C, для полной кристаллизации. Далее кристаллы отделяют от маточной жидкости, например, центрифугированием или фильтрацией, и промывают полярными растворителями, предпочтительно водным раствором низших спиртов, таким как водный метанол. Наконец, полученные кристаллы сушат, предпочтительно под вакуумом и с нагреванием.

Фармацевтические композиции, содержащие новую магниевую соль омепразола, описанную выше, получают следующим образом.

Материал ядра водорастворимыми общеизвестными фармацевтическими наполнителями для получения предпочтительной концентрации омепразола в конечной смеси. Магниевая соль омепразола необязательно может смешиваться со щелочными или нейтральным фармацевтически приемлемым веществом (или веществами). Такие вещества могут выбираться из группы, включающей (но не ограничивающейся только этими веществами) натриевую, калиевую, кальциевую, магниевую или алюминиевую соль фосфорной кислоты, угольной кислоты, лимонной кислоты или других подходящих слабых неорганических или органических кислот; совместно осажденные гидроксид алюминия и бикарбонат натрия; вещества, обычно используемые при получении антацидных средств, такие как гидроксиды алюминия, кальция и магния, оксид магния или сложные вещества, такие как

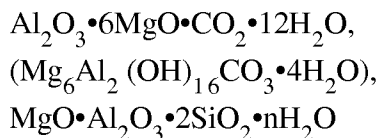


или подобные соединения, органические буферные агенты, такие как тригидроксиметиламинометан, основные аминокислоты и их соли и другие подобные фармацевтические приемлемые буферные агенты.

Порошкообразную смесь затем формируют в пеллеты, гранулы или таблетки общепринятыми фармацевтическими способами. Пеллеты, гранулы или таблетки используют как материал ядра для дальнейшей переработки.

Разделяющий слой - субпокрытие

Ядра, содержащие магниевую соль омепразола и необязательно вещества, реагирующие по типу щелочей, отделяют от энтеросолюбильных покрывающих полимеров(а). Слой субпокрытия, называемый далее разделяющим слоем, служит рН буферной зоной, где ионы водорода, диффундирующие в направлении ядра, могут реагировать с гидроксильными ионами, диффузирующими изменение ядра в направлении поверхности покрытых частиц. рН-Буферирующие свойства разделяющего слоя могут быть усилены введением в слой веществ, выбранных из группы веществ, используемых обычно в антацидных композициях, таких как, например, оксид, гидроксид или карбонат магния, гидроксид, карбонат или силикат алюминия или кальция; сложных веществ, таких как, например,



5 совместно осажденные гидроксид алюминия и бикарбонат натрия или подобные соединения; или других фармацевтически приемлемых pH-буферных агентов, таких как, например, натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые и алюминиевые соли фосфорной, угольной, лимонной кислот или других подходящих слабых
10 неорганических или органических кислот, или подходящих органических оснований, включая основные аминокислоты или их соли.

Разделяющий слой может включать один или более слоев.

Разделяющий слой и может быть наложен на материал ядра - pellets, гранулы или таблетки - общепринятыми способами покрытия в подходящих резервуарах для
15 покрытия, флуидизированных центрифужных грануляторах для получения покрытия или в аппаратах с псевдооживленным слоем с использованием воды и/или подходящих органических растворителей для покрывающего раствора. Материал для покрывающего слоя выбирают из группы, включающей фармацевтически приемлемые инертные вещества или полимеры для пленочных покрытий, таких как, например,
20 сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза. Разделяющий слой, "субпокрытие", нанесенный на материал ядра, может составлять приблизительно от
25 8,5 до 25% вес. от веса ядра, предпочтительно 2,0 - 10,0%, и более предпочтительно 2,5 - 5,0%.

В том случае, когда получают рецептуру в форме таблеток, для нанесения разделяющего слоя(ев) может применяться другой метод - метод сухого покрытия. Сначала таблетку, содержащую магниевую соль омепразола, получают с помощью
30 описанного выше метода. Вокруг этой таблетки под действием давления в подходящей машине для таблетирования образуют один или более слоев. Разделяющий слой(и) включает фармацевтически приемлемые, растворимые или нерастворимые, но водоразлагаемые наполнители для таблеток. Разделяющий слой и
35 предпочтительно имеет толщину не менее приблизительно 1 мм.

Кроме того, в один или более разделяющих слоев могут включаться пластификаторы, красители, пигменты, диоксид титана, тальк и другие добавки.

Слой энтеросолюбильного покрытия

Энтеросолюбильный покрывающий слой наносят в один или более слоев на
40 субпокрытие материала ядра общепринятыми методами покрытия, такими как, например, емкостное покрытие (pancoating) или покрытие с применением псевдооживленного слоя и растворов полимеров в воде, или с применением латексных суспензий указанных полимеров или необязательно с использованием полимерных
45 растворов в подходящих органических растворителях. В качестве энтеросолюбильных покрывающих полимеров могут использоваться один или более компонентов из группы, включающей, например, раствор или дисперсии акрилатов, сополимер метилового эфира метакриловой кислоты и акриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат
50 гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, ацетат-тримеллитатцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, шеллак или другие подходящие энтеросолюбильные покрывающие полимеры. Для получения энтеросолюбильных покрытий предпочтительно используют водососнованные

полимерные дисперсии, такие как, например, соединения, известные под торговыми названиями Aquateric (FMC Corporation), Eudragit (Rohm Pharma), Aqoat (Shin-Etsu Chemical), Opadry (Colorcon) или подобные им соединения. Энтеросолюбильный покрывающий слой может необязательно содержать фармацевтически приемлемый пластификатор, например цетанол, триацетин, эфиры лимонной кислоты, такие как Cotroflex (Pfizer), эфиры фталевой кислоты, дибутилсукцинат, полиэтиленгликоль (ПЭГ) или подобные пластификаторы. Для каждого конкретного покрывающего полимера (ров) определяют оптимальное количество пластификатора, которое обычно составляет 1 - 50% веса энтеросолюбильного покрывающего полимера(ов). В состав энтеросолюбильного покрывающего слоя также могут включаться дисперсанты, такие как тальк, красители и пигменты, или наноситься на энтеросолюбильный покрывающий материал как покрытие.

Толщина энтеросолюбильного покрытия может изменяться в широких пределах без влияния в опыте *in vitro* на выделение омепразола в опытные растворы, которые имитируют условия *in vivo* у человека. Для защиты омепразола, чувствительного к кислой среде, и для получения приемлемой устойчивости к действию кислоты соединения омепразола, вес энтеросолюбильного покрытия составляет по меньшей мере 1,0% вес. от веса ядра, предпочтительно по меньшей мере 3,0% и особенно предпочтительно по меньшей мере 6,0%. Больше количество энтеросолюбильного покрытия ограничивается, как правило, только условиями способа его получения. Эта возможность изменять толщину энтеросолюбильного покрытия без вредного влияния на выделение омепразола особенно необходимо в способах промышленного получения. Слой(и) энтеросолюбильного покрытия могут наноситься на предварительно полученную композицию, содержащую слой субпокрытия без блочного контроля за толщиной нанесенного покрывающего слоя(ев).

Таким образом, композиция согласно данному изобретению состоит из материала ядра, содержащего магниевую соль омепразола, необязательно смешанную с веществом (ами), реагирующими по типу щелочи. Добавление реагирующих по типу щелочи веществ является не обязательным, но такое вещество может повышать стабильность омепразола. Материал ядра покрыт энтеросолюбильным покрытием, которое обеспечивает доставку дозированной формы, нерастворимой в кислой среде, но разлагающейся/растворяющейся в среде от нейтральной до щелочной, такой как, например, жидкости, находящейся в проксимальной части тонкой кишки, к месту, где растворение желаемо. Материал ядра, кроме того, покрыт растворимым или нерастворимым, но вододиспергирующимся покрытием, необязательно содержащим один или более буферных агентов, которое отделяет материал ядра от энтеросолюбильного покрытия.

Конечная дозированная форма

Конечная дозированная форма представляет собой либо таблетку или капсулу, покрытую энтеросолюбильной оболочкой, либо в случае пеллет или гранул, эти пеллеты или гранулы, помещенные в твердые желатиновые капсулы. Конечная дозированная форма может дополнительно быть покрыта еще одним слоем, содержащим пигмент(ы) и/или краситель(и). Для стабильности при хранении в течение длительного периода имеет значение то, что содержание воды в конечной дозированной форме остается низким.

Способ изготовления дозированной формы в соответствии с данным изобретением представляет собой предмет данного изобретения. После формирования материала ядра указанный материал покрывают сначала разделяющим слоем(ями), а затем

одним или несколькими слоями энтеросолюбильного покрытия. Процесс покрытия выполняют так, как описано выше. Еще одним аспектом данного изобретения является фармацевтический способ, в котором в качестве растворителя используется только вода.

5 Препарат согласно данному изобретению особенно полезен для снижения секреции кислоты в желудке. Он вводится от одного до нескольких раз в день. Обычная ежедневная доза активного ингредиента будет зависеть от различных факторов, таких как индивидуальная потребность пациента, способ введения и вид заболевания. В
10 общем случае ежедневная доза будет составлять от 1 до 400 мг омепразола.

 Далее изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами. Пример 1 раскрывает способ получения нового продукта - магниевой соли омепразола, которая является подходящим исходным материалом для получения фармацевтических композиций, соответствующих данному изобретению. В примере 2 приводятся
15 композиции различных таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих магниевую соль омепразола, и результате испытаний этих таблеток в опыте *in vitro* на устойчивость к действию кислоты при растворении. Пример 3 раскрывает композиции таблеток с энтеросолюбильным покрытием различной толщины, полученные
20 результаты испытаний на устойчивость к действию кислоты желудка указанных композиций и скорость выделения омепразола в опыте *in vitro*. Пример 4 раскрывает композицию пеллет с энтеросолюбильным покрытием.

Примеры

 Представленное далее подробное описание примера 1 будет служить для
25 иллюстрации способа промышленного получения магниевой соли омепразола, которая будет использоваться в фармацевтических композициях в соответствии с данным изобретением.

ПРИМЕР 1

30 В реактор помещают 2 026 л метанола, включают мешалку и нагревают реакционную массу до температуры 20°C. В реактор добавляют 3.90 кг магния и сразу же после этого - 1.0 литр хлористого метилена. Реактор нагревают до температуры 40°C, выдерживают при этой температуре 60 минут, а затем охлаждают до 15°C,
35 доавляют 99.9 кг омепразола и снова выдерживают реактор при этой температуре в течение 60 минут. После этого реактор охлаждают до температуры 0°C, выдерживают при этой температуре 30 минут и упаривают под вакуумом 1 000 л метанола. Неорганическую соль отделяют от жидкости сначала центрифугированием, а затем
40 фильтрацией. Далее жидкость нагревают до температуры 10°C, вносят в нее затравку кристаллов магниевой соли омепразола, после чего магниевую соль омепразола высаживают посредством добавления 900 л воды и полученную смесь охлаждают до 5°C. После завершения кристаллизации кристаллы магниевой соли омепразола центрифугируют и промывают смесью 50 л метанола и 150 л воды. Полученную
45 магниевую соль омепразола сушат под вакуумом, в результате получают 92.5 кг кристаллического продукта, что составляет 81.4% от теоретического выхода.

 Новая форма магниевой соли омепразола, полученная по методике примера 1, обладает необходимыми свойствами, определенными выше.

ПРИМЕР 2

50 Композиция таблеток, содержащих магниевую соль омепразола, представлена в табл. 1 (см. в конце описания).

 Таблетки с содержанием омепразола 20 мг/табл. получили в пилотной установке в количестве около 300 000 таблеток, и в установке промышленного получения в

количестве около 2 миллионов таблеток.

Описание получения

Магниевую соль омепразола, маннитола, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую, целлюлозу и гликолят натриевого крахмала смешивают в сухом виде, смачивают водой и смешивают во влажном состоянии. Влажную массу сушат, измельчают и смешивают с антиадгезивами и агентами скольжения.

Измельченный гранулят спрессовывают в таблетки диаметром 7 мм. Таблетки покрывают слоем субпокрытия полимерной пленки гидроксипропилметилцеллюлозы и энтеросолюбильным покрытием пленки сополимеров метакриловой кислоты. Воду, применяемую при получении таблеток, удаляют во время последующей обработки.

Изучение устойчивости к действию кислоты

Шесть отдельных таблеток выдерживают в искусственном желудочном соке без ферментов при pH 1.2. По истечении 6 часов таблетки удаляют, промывают и определяют содержание омепразола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Количество омепразола рассматривают как показатель устойчивости к действию кислоты. Характеристики представлены в табл. 2 (см. в конце описания).

Изучение растворения в опыте in vitro

После выдерживания в кислой среде с pH 1.2, как описано выше, среду заменяют искусственным кишечным соком без ферментов с pH 6.8. Количество растворенного омепразола определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографией (см. табл. 3 в конце описания).

Все значения количества растворенного омепразола являются средними величинами, полученными от испытания 12 таблеток.

ПРИМЕР 3

Композиции таблеток, содержащих магниевую соль омепразола, с различной толщиной энтеросолюбильного покрытия.

Композиция таблеток идентична композиции, приведенной в примере 2, с содержанием 20 мг омепразола. Шесть таблеток выдерживают в искусственном желудочном соке с pH 1.2 в течение 2 часов, а затем анализируют с определением оставшегося количества омепразола, которое рассматривают как устойчивость к действию кислоты. Выделение омепразола определяют на шести таблетках, предварительно выдержанных в течение двух часов в искусственном желудочном соке, а затем в буферном растворе с pH 6.8 в течение 30 минут. Результаты см. в табл. 4 в конце описания.

ПРИМЕР 4

Композиция пеллет с энтеросолюбильным покрытием, содержащая магниевую соль омепразола

Ядро пеллет

Магниевая соль омепразола	225 г
Маннитол	1 425 г
Гидроксипропилцеллюлоза	60 г
Микрокристаллическая целлюлоза	40 г
Безводная лактоза	80 г
Лаурилсульфат натрия	5 г
Вторичный кислый фосфат натрия дигидрат	8 г
Дистиллированная вода	350 г

Слой субпокрытия (I)

Гидроксипропилметилцеллюлоза	70 г
Дистиллированная вода	1 450 г

Слой энтеросолюбильного покрытия (II)

5

Сополимер метакриловой кислоты	430 г
Полиэтиленгликоль	40 г
Дистиллированная вода	1 890 г

Полировочный состав

10

Стеарат магния 5 г

Сухие ингредиенты, перечисленные выше, тщательно смешивают в смесителе. Добавляют грануляционную жидкость, полученную смесь перемешивают для получения нужной консистенции. Влажную массу пропускают через экструдер, и полученным гранулам придают сферическую форму в аппарате для придания гранулам сферической формы. Пеллеты, полученные таким образом, сушат и сортируют в соответствии с подходящим размером частиц, например, 0.5 - 1.5 мм.

15

Полимерный раствор (I) наносят на пеллеты распылением в аппарате с псевдооживленным слоем в подходящих для использованного оборудования условиях.

20

Полимерную дисперсию (II) наносят на пеллеты со слоем субпокрытия в аппарате с псевдооживленным слоем в подходящих для использованного оборудования условиях. Пеллеты с энтеросолюбильным покрытием сортируют, добавляют полировочный состав и пеллеты помещают в твердые желатиновые капсулы в количестве, соответствующем 20 мг омепразола, используя машину для заполнения капсул.

25

Биофармацевтические оценки

Композиции с энтеросолюбильным покрытием, описанные в примере 2, испытывались на людях и показали хорошие результаты.

30

35

40

45

50

Таблица 1

Количество омепразола		10	20	40
		(мг/табл.)	(мг/табл.)	(мг/табл.)
5	1	2	3	4
<u>Ядро таблетки</u>				
10	Магнесия соль омепразола	11.2	22.5	45.0
	Маннитол	68.7	57.4	34.9
15	Микрокристаллическая целлюлоза	25.0	25.0	25.0
	Гликолят натрия крахмала	6.0	6.0	6.0
20	Гидроксипропилметилцеллюлоза	6.0	6.0	6.0
	Тальк	5.0	5.0	5.0
25	Натриевая соль стеарилфумарата	2.5	2.5	2.5
	Дистиллированная вода	50.0	50.0	50.0
<u>Слой супбпокрытия</u>				
30	Гидроксипропилметилцеллюлоза	3.7	3.7	3.7

35

40

45

50

	1	2	3	4
5	30%-ная перекись водорода	0.04	0.04	0.04
	Дистиллированная вода	34.0	34.0	34.0
10	<u>Слой эвтеросолюбильного</u>			
	<u>покрытия</u>			
15	Сополимер метакриловой кислоты	9.1	9.1	9.1
	Полиэтиленгликоль	1.0	1.0	1.0
	Диоксид титана	0.82	1.1	0.51
20	Краситель оксид железа, красн.-кор.	0.04	0.13	0.43
25	Краситель оксид железа, желт.	0.02	-	-
	Дистиллированная вода	45.0	45.0	45.0
30	<u>Полировальный состав</u>			
	Порошкообразный парафин	0.05	0.05	0.05

Таблица 2

	Содержание омепразола в таблетке	Устойчивость к действию кислоты
	(мг)	(%)
	1	2
40	10	95 (93 - 98)
45		
50		

Продолжение таблицы 2

	1	2
5	20	100 (94 - 102)
	40	100 (96 - 103)

Таблица 3

Содержание омепразола в таблетке (мг)	Количество растворенного омепразола в (%) через минуты						
	0	5	10	15	20	25	30
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
10	0	2	78	92	93	94	94
20	0	0	75	93	96	96	97
40	0	9	71	86	91	91	94

Таблица 4

Опыт ^{*)}	Энтеросолюби- льное покры- тие	Устойчивость к действию кислоты	Выделение
	(% вес. из расчета на вес табл.)	(% остатка через 2 часа рН 1.2)	(% через 30 минут; рН 6.8)
А	8	101 (98-105)	94 (93-96)
В	8	100 (98-102)	98 (95-98)
С	16		98 (96-100)

*) А изготовлены в объеме промышленного получения

В изготовлены в пилотной установке

С изготовлены в лабораторных условиях

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с энтеросолюбильным покрытием для орального введения, содержащая материал ядра активного ингредиента, покрытый одним или более слоями субпокрытия и одним или более слоями энтеросолюбильного покрытия, отличающаяся тем, что материал ядра содержит в качестве активного ингредиента магниевую соль омепразола, степень кристалличности которой более 70%, как

определено порошковой рентгенографией, и необязательно вещество, реагирующее по типу щелочи, на материал ядра нанесен(ы) слой(и) субпокрытия, отделяющего материал ядра от энтеросолюбильного покрытия, в результате чего толщина энтеросолюбильного покрытия несущественно влияет на выделение омепразола в водные растворы со значениям рН, которые преимущественно имеют место в тонкой кишке.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что выполнена в форме таблетки.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что выполнена в форме пеллетов.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что энтеросолюбильное покрытие, включающее материал энтеросолюбильного покрытия, необязательно содержит один или более фармацевтически приемлемых пластификаторов, дисперсантов, красителей и пигментов.

5. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что энтеросолюбильное покрытие включает водооснованные полимерные растворы или дисперсии эфиров акриловой кислоты, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, ацетаттриметиллитата целлюлозы и/или ацетат фталата целлюлозы.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что энтеросолюбильное покрытие составляет от 1,0 вес.% от веса материала ядра.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что энтеросолюбильное покрытие составляет по меньшей мере 3 вес.% от веса материала ядра.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что слой(и) субпокрытия включают полимерные пленкообразующие вещества или наполнители для таблеток, которые являются растворимыми или нерастворимыми, но разлагаются в воде и необязательно включают рН-буферные агенты, щелочные соединения.

9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что полученная композиция с энтеросолюбильным покрытием содержит защитное покрытие, необязательно включающее один или более фармацевтически приемлемых пластификаторов, дисперсантов, красителей или пигментов.

10. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что материал ядра, содержащий магниевую соль омепразола, необязательно смешанную с соединением, реагирующим по типу щелочи, покрывают одним или более слоев субпокрытия, после чего материал ядра с нанесенным субпокрытием покрывают одним или более слоями энтеросолюбильного покрытия.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что слой субпокрытия наносят на материал ядра методом сухого покрытия.

12. Фармацевтическая композиция с энтеросолюбильным покрытием для орального введения по любому из пп.1 - 9, отличающаяся тем, что ее используют в терапии.

13. Композиция по любому из пп.1 - 9, отличающаяся тем, что ее используют для ингибирования секреции кислоты желудком у млекопитающих и человека.

14. Композиция по любому из пп.1 - 9, отличающаяся тем, что ее используют для лечения заболеваний у млекопитающих и людей, связанных с выделением кислоты желудком.

15. Композиция по любому из пп.1 - 9, для применения в производстве лекарственного средства для ингибирования секреции желудком кислоты у млекопитающих и человека.

16. Композиция по любому из пп.1 - 9, отличающаяся тем, что ее используют в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с

секрецией желудком кислоты у млекопитающих и человека.

5 17. Способ ингибирования секреции желудком кислоты у млекопитающих и человека введением в организм-хозяин, которому это необходимо, терапевтически эффективной дозы композиции с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1 - 9.

10 18. Способ лечения заболеваний, связанных с секрецией желудком кислоты у млекопитающих и человека, введением в организм-хозяин, которому это необходимо, терапевтически эффективной дозы композиции с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1 - 9.

15

20

25

30

35

40

45

50