



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 095 054** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 9/20, 31/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5011683/14, 24.04.1992  
(30) Приоритет: 30.04.1986 GB 8610572  
(46) Дата публикации: 10.11.1997  
(56) Ссылки: EP, патент, 0124495, кл. C 07 D 412/12, 1984.  
(62) Первичная заявка, из которой выделена настоящая: 4202525/7)

(71) Заявитель:  
Актиеболагет Хессле (SE)  
(72) Изобретатель: Курт Ингмар Левгрэн[SE],  
Оке Гуннар Пилбрант[SE], Мицуру  
Ясумура[JP], Сатоси Моригаки[JP], Минору  
Ода[JP], Наохиро Охиси[JP]  
(73) Патентообладатель:  
Актиеболагет Хессле (SE)

(54) ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(57) Реферат:

Использование: в медицине для регулирования желудочной секреции и обеспечения желудочно-кишечного цитозащитного эффекта. Сущность изобретения: твердая лекарственная форма для орального введения включает ядро, состоящее из щелочной соли омепразола или из смеси смепразола с фармацевтически приемлемым щелочным агентом, или из смеси щелочной соли омепразола с фармацевтически приемлемым щелочным агентом, при этом ядро покрыто по крайней мере одной вспомогательной оболочкой из вещества, растворимого или быстро дезинтегрирующего в воде, на которую нанесено кишечнорастворимое покрытие. Предпочтительно, вспомогательная оболочка состоит из одного или более соединений из группы, включающей окись магния, гидроокись магния и композиционные соединения формул  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  или  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ , где  $n$  - дробное число меньше 2, более предпочтительно из гидроксипропилметилцеллюлозы,

гидроксипропилцеллюлозы или поливинилпирролидона. В частности ядро содержит смесь омепразола и щелочное буферное соединение, обеспечивающее pH микросреды вокруг омепразола 7-12. Щелочной агент представляет собой одно или несколько соединений, выбранных из группы, включающей окись, гидроокись алюминия, карбонат, фосфат или препарат алюминия, кальция, натрия или калия, композиционные соединения  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  или  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot nH_2O$ , где  $n$  - дробное число меньше 2. Предпочтительна натриевая, калиевая, магниевая, кальциевая или аммониевая соли омепразола. Кишечнорастворимое покрытие состоит из соединения, выбранного из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, целлюлозаацетатфталат, сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом и поливинилпирролидон (предпочтительно). Вспомогательная оболочка может содержать pH-буферирующие щелочные соединения. Желательно, чтобы влажность формы не превышала 1,5%. 9 з.п. ф-лы, 9 табл.

RU 2 095 054 C1

RU 2 095 054 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 095 054** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 9/20, 31/44**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5011683/14, 24.04.1992

(30) Priority: 30.04.1986 GB 8610572

(46) Date of publication: 10.11.1997

(62) Earlier application: 4202525/7)

(71) Applicant:  
**Aktiebolaget Knessle (SE)**

(72) Inventor: **Kurt Ingmar Levgren[SE],  
Oke Gunnar Pilbrant[SE], Mitsuru  
Jasumura[JP], Satoshi Morigaki[JP], Minoru  
Oda[JP], Naokhiro Okhisi[JP]**

(73) Proprietor:  
**Aktiebolaget Knessle (SE)**

(54) **SOLID MEDICINAL FORMULA FOR ORAL ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gastroenterology, pharmacy. SUBSTANCE: solid medicinal formula oral administration involves nucleus consisting of omeprazole or its mixture with pharmaceutically acceptable alkaline agent, or a mixture of omeprazole alkaline salt with pharmaceutically acceptable alkaline agent. Nucleus is covered with at least one auxiliary envelope made of water-soluble and rapidly suspended in water. Enteric-soluble coating is covered on this envelope. Preferably, auxiliary envelope consists of one or more compounds taken from the group involving magnesium oxide, magnesium hydroxide and composition compounds of the formulas:  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  or  $MgO \cdot H_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  where: n - fractional number less 2, more preferably consisting of hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose or polyvinylpyrrolidone. In part, nucleus has a mixture of omeprazole and alkaline buffer compound providing micromedium pH value 7-12

around omeprazole. Alkaline agent is one or some compounds taken from the group involving aluminium oxide, hydroxide, aluminium, calcium, sodium or potassium carbonate, phosphate or citrate and composition compounds of the formulas  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  or  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  where: n - fractional number less 2. Preferably - sodium, potassium, magnesium, calcium or ammonium salt of omeprazole. Enteric-soluble coating consists of the compound taken from the group involving hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, copolymer of methacrylic acid with methylmethacrylate and polyvinylpyrrolidone (preferably). Auxiliary envelope can contain pH-buffering alkaline compounds at humidity 1.5%, not above. The proposed medicinal formula is used for gastric secretion regulation and gastroenteric cytoprotective effect providing. EFFECT: enhanced effectiveness of composition. 10 cl, 8 tbl

RU 2 0 9 5 0 5 4 C 1

RU 2 0 9 5 0 5 4 C 1

Изобретение относится к новой стабильной фармацевтической композиции, содержащей омепразол, для орального приема и к способу регулирования желудочной секреции и обеспечения желудочно-кишечного цитозащитного эффекта при ее использовании.

В описании Европейского патента А1-0005129 омепразол, 5-метокси-2-(((4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил)сульфинил)-1Н-бензимидазол представляет как сильное средство для подавления желудочной секреции. Омепразол оказывает сильное подавляющее действие на секрецию желудочного сока (Zancet, Nov. 27 1982, с. 1223-1224), и его можно использовать при лечении желудочных и дуоденальных язв. Однако омепразол подвергается разложению/превращению в среде с нейтральной и кислой реакцией. Время полураспада омепразола в водных растворах с рН 4 меньше 10 мин. В нейтральной среде реакция разложения также протекает быстро, например, при рН 7 время полураспада омепразола равно 14 ч, в то время как при более высоких значениях рН стабильность в растворе значительно выше (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985, 20 (Suppe 108) p. 113-120).

Аналогична кривая стабильности и в твердой фазе. Каталитическое действие на разложение омепразола оказывают соединения с кислой реакцией, в то время как соединения со щелочной реакцией стабилизируют этот процесс. На стабильность омепразола также влияют влага и органические растворители.

Из вышеуказанного относительно стабильности омепразола очевидно, что разовую дозу омепразола для приема в рот следует защитить от контакта с имеющим кислую реакцию желудочным соком для того, чтобы препарат достиг тонкой кишки без разложения.

При фармакологических исследованиях на человеке было обнаружено, что скорость выделения омепразола из фармацевтической разовой дозы может влиять на общую длительность абсорбции омепразола в общую систему кровообращения (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (Suppe. 108) p. 113-120).

Полная биологически активная разовая доза омепразола должна быстро выделить активное вещество в проксимальной части гастроинтестинального канала.

Для получения фармацевтической формы омепразола, которая защищает омепразол от контакта с кислым желудочным соком, ядро должно иметь растворимое в кишечнике покрытие. Однако обычные растворимые в кишечнике покрытия делают из кислотных соединений. Если использовано такое обычное растворимое в кишечнике покрытие, омепразол быстро разлагается в результате непосредственного или косвенного контакта с ним, в результате чего композиция приобретает неприятный цвет и с течением времени уменьшается содержание омепразола в ней.

Для того, чтобы повысить стабильность композиции при хранении, ядра, содержащие омепразол, должны также включать соединения, имеющие щелочную реакцию.

Если такое щелочное ядро растворимое в кишечнике покрытие из обычного растворимого в кишечнике полимера, такого, как целлюлозаацетатфталат, это допускает растворение покрытия и активного вещества, содержащегося в ядрах, в проксимальной части тонкой кишки, также возможна некоторая диффузия воды желудочного сока через растворимое в кишечнике покрытие в ядра в течение того времени пока препарат находится в желудке до попадания в тонкую кишку. Продиффундировавшая вода желудочного сока растворяет части ядра в непосредственной близости к растворимому в кишечнике слою и образуется щелочной раствор внутри капсулы. Щелочной раствор взаимодействует с раствором в кишечнике покрытием и немедленно растворяет его.

Омепразол с растворимым в кишечнике покрытием описан Pilbrant Cederberd в указанной выше Scand. J. Gastroenterology 1985, 20 (Suppe 108) с. 113-120. В этой публикации описана форма с обычным растворимым в кишечнике покрытием и указано, что она обладает хорошей стабильностью при хранении для клинических исследований. Позднее обнаружили, что стабильность этой формы недостаточна для долговременного хранения, которое требуется для выпускаемых на рынок препаратов.

Обычные фармацевтические композиции омепразола имеют недостаточную стабильность, особенно в отношении влагостойчивости, и для решения проблемы были приспособлены специальные влагонепроницаемые упаковки. Однако это не обеспечивает удовлетворительного решения вопросов, возникающих при современной системе распределения лекарств, и ведет к их удорожанию. В этих условиях необходимо разработать новые растворимые в кишечнике композиции омепразола, обладающие более высокой стабильностью.

В патенте ФРГ А1-3046559 описан способ покрытия препарата. Сначала препарат покрывают водонерастворимым слоем, содержащим микрокристаллическую целлюлозу, а затем вторым растворимым в кишечнике слоем для получения лекарственной формы, которая выделяет активное вещество в толстой кишке. Этот способ не обеспечивает выделение омепразола в тонкой кишке.

В патенте США N А-2540979 описан препарат с растворимыми в кишечнике покрытием, причем растворимое в кишечнике покрытие скомбинировано со вторым и/или первым покрытием из нерастворимого в воде "воскового" слоя. Такой способ неприемлем в случае ядер, содержащих омепразол, поскольку прямой контакт таких веществ, как целлюлозаацетатфталат (ЦАФ) и омепразол вызывает разложение и обесцвечивание омепразола.

К заявке на патент ФРГ В2-2336218 описан способ получения диализных мембран, состоящих из смеси одного или более растворимых в кишечнике покрытий из полимеров и одного или более нерастворимых производных целлюлозы. Такая мембрана не обеспечивает защиту омепразола в желудочном соке.

В заявке на патент А1-1204363 описана технология получения трехслойного

покрытия. Первый слой растворим в желудочном, но нерастворим в кишечном соке, второй растворим в воде в зависимости от pH и третий слой растворим в кишечнике. Этот способ обеспечивает получение, также как и способ, описанный в заявке на патент ФРГ N A1-1617615, формы, которая нерастворима в желудочном соке и которая медленно растворяет только в кишечном соке. Этот способ нельзя использовать для омепразола, для которого обязательно быстрое выделение лекарства в тонкой кишке.

Заявка на патент ФРГ A1 1204363 описывает трехслойное покрытие для достижения выделения лекарства в подвздошной кишке, что не входит в объем настоящего изобретения.

В заявке на патент Великобритании A-1 485676 описан способ получения препарата, который действует в тонкой кишке, путем создания растворимого в кишечнике покрытия на ядре, содержащем активное вещество и выделяющую систему как комбинацию карбоната и/или бикарбоната (соли) и фармацевтически приемлемой кислоты. Такую форму нельзя принять для композиции с омепразолом, так как наличие контакта омепразола с кислотой в ядрах ведет к разложению омепразола.

В заявке на патент 85/03436 описана форма, в которой ядра, содержащие активные вещества в смеси с буферным быстрорастворимыми компонентами, такими как натрийдигидрогенфосфат для поддержания pH на постоянном уровне и для обеспечения постоянной скорости диффузии, покрывают сначала слоем, который регулирует диффузию. Эту форму нельзя принять для омепразола, для которого требуется быстрое выделение препарата в тонкой кишке. Непосредственный контакт растворимого в кишечнике слоя с ядрами также окажет негативное действие на стабильность при хранении таких форм, содержащих омепразол.

Целью изобретения является получение лекарственной формы омепразола с растворимым в кишечнике покрытием, которая устойчива к растворению в кислой среде и которая растворяется быстро в среде с реакцией от нейтральной до щелочной и обладает хорошими характеристиками при длительном хранении. Новая форма имеет следующие характеристики. Ядра, содержащие омепразол, необязательно смешанную с щелочным соединением, покрывают одним или более слоями, где первый слой /и/ растворяется в воде или быстро распадается в воде и содержит /ат/ не кислые, другими словами инертные фармацевтически приемлемые соединения. Этот/ти/ первый/е/ слой/и/ и отделяют щелочной материал ядра от внешнего слоя, который представляет собой растворимое в кишечнике покрытие. Полученную форму обрабатывают соответствующим способом для снижения содержания воды до очень низкого уровня для получения хорошей стабильности при длительном хранении.

Омепразол смешивают с инертными, предпочтительно растворимыми в воде обычными фармацевтическими добавками для получения необходимой концентрации омепразола в целевой смеси и щелочной

реакции смеси, другими словами инертным фармацевтически приемлемым соединением, которое создает "микро-pH" вокруг каждой частицы омепразола не ниже pH 7, предпочтительно не ниже pH 8 при абсорбции воды частицами смеси или при добавлении воды в небольших количествах в смесь. Такие вещества могут быть выбраны, но не ограничены ими, из таких соединений как натриевые, калийные, кальциевые, магниевые и алюминиевые соли фосфорной кислоты, карбоновой кислоты, лимонной кислоты или других слабых неорганических или органических кислот; соединения, которые используют для получения кислотонейтрализующих композиций, таких как гидроксиды алюминия, кальция и магния, оксида магния или композиционных материалов, таких как  $Al_2O_3$ ,  $6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ,  $(Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O)$ ,  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  или аналогичных соединений; органических pH буферных соединений, таких как триоксиметиламинометан или аналогичные фармацевтически приемлемые pH - буферные соединения. Стабилизирующее высокое значение pH порошкообразной смеси можно получить путем использования соли омепразола с щелочной реакцией, такой как натриевая, калийная, магниевая, кальциевая и т. п. соли омепразола, которые описаны в Европейском патенте A2-124495, либо в чистом виде, либо в комбинации с обычными вышеописанными буферными соединениями.

Порошкообразную смесь затем формируют в маленькие формы, а именно таблетки, твердые или мягкие желатиновые капсулы, по обычной принятой в фармацевтике технологии. Таблетки или желатиновые капсулы затем используют как ядра для дальнейшей обработки.

Содержащие омепразол и имеющие щелочную реакцию ядра следует отделить от полимеров, предназначенных для создания растворимого в кишечнике покрытия и содержащих свободные карбоксильные группы, которые в противном случае вызывают разложение/обесцвечивание омепразола либо в процессе создания покрытия, либо при хранении.

Дополнительный слой, который в дальнейшем будем называть разделяющим, служит также как pH буферная зона, в которой ионы водорода, которые диффундируют извне в направлении щелочного ядра, могут реагировать с ионами гидроксила, диффундирующими из щелочного ядра к поверхности покрытого изделия. pH буферные свойства разделяющего слоя можно усилить путем введения в этот слой соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений, обычно используемых в нейтрализующих кислоту композициях, такие как окись магния, гидроокись или карбонат алюминия или гидроокись, карбонат или силикат кальция; комплексные алюминий-магниевые соединения, такие как  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot 12H_2O$ ,

$(Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O)$ ,  $MgOAl_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  или аналогичные соединения; или другие фармацевтически приемлемые pH буферные соединения, такие как натриевые, калийные, кальциевые, магниевые и алюминиевые соли фосфорной,

лимонной или других подходящих слабых органических или неорганических кислот.

Разделяющий слой состоит из одного или более растворимых в воде инертных слоев, в определенных случаях содержащих рН буферные соединения.

Разделительные слои/й/ можно наносить на таблетки или гранулы по обычной технологии с использованием ванн для нанесения покрытия или в устройстве с псевдооживленным слоем, используя воду и/или обычные органические растворители для получения раствора для покрытия. Материал для разделяющего слоя выбирают из фармацевтически приемлемых растворимых в воде инертных соединений или полимеров, которые используют для получения пленочных покрытий, таких как быстрорастворимый сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливинилловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилацетальдиэтиламиноацетат и т.п. Толщина разделяющего слоя не менее 2 мкм, для маленьких сферических гранул предпочтительно не менее 4 мкм, для таблеток предпочтительно не менее 10 мкм. В случае получения таблеток может быть использован другой способ нанесения покрытия с помощью технологии сухого покрытия. Сначала содержащие омепразол таблетки прессуют как описано выше. Вокруг этих таблеток в соответствующем прессе прессуют слой. Внешний разделяющий слой состоит из фармацевтически приемлемых растворимых в воде или быстро дезинтегрирующих в воде соединений. Разделяющий слой имеет толщину менее 1 мм. В разделяющий слой могут быть включены обычно пластификаторы, красители, пигменты, двуокись титана, тальк или другие добавки.

В случае желатиновых капсул сама желатиновая капсула служит разделяющим слоем.

Растворимый в кишечнике слой наносится на дополнительно покрытые ядра посредством обычной технологии нанесения покрытий, такой как нанесение покрытий в псевдооживленном слое или в ванне для покрытия с использованием растворов полимеров в воде и/или подходящем органическом растворителе или путем использования суспензий в латексе указанных полимеров. В качестве полимеров для получения покрытия, растворимого в кишечнике, можно использовать, например, целлюлозаацетатфталат, гидроксипропилметилцеллюлозафталат, поливинилацетатфталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, продукты сополимеризации метакриловой кислоты с метиловыми сложными эфирами метакриловой кислоты, такие как соединения, известные под торговой маркой Эудрагит® L 12,5 или Эудрагит 1 100 (Rohm Pharma), или аналогичные соединения, которые используют для получения растворимых в кишечнике покрытий. Растворимое в кишечнике покрытие можно получить также при использовании водных дисперсий полимеров, например, Аквотерик® (FMC корпорация), Эудрагит® L 100-55 (Rohm

Pharma), Покрытие SE 5142 (Басф). Растворимый в кишечнике слой может в некоторых случаях содержать фармацевтически приемлемый пластификатор, такой как цетанол, триацетин, сложные эфиры лимонной кислоты, такие как известные под торговой маркой Цитрофлекс® (Pfizer), сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсукцинат или аналогичные пластификаторы. Обычно для каждого полимерного растворимого в кишечнике покрытия используют оптимальное количество пластификатора, и оно обычно составляет 1-20% от количества полимера. В растворимый в кишечнике слой могут быть также включены диспергаторы, такие как тальк, а также красители и пигменты.

Таким образом препарат по настоящему изобретению представляет собой ядра, содержащие омепразол, смешанный с соединением, имеющим щелочную реакцию, или ядра, содержащие щелочную соль омепразола, в определенных случаях смешанную с имеющим щелочную реакцию соединением. Имеющий щелочную реакцию материал ядра и/или щелочная соль активного ингредиента, омепразола, повышает стабильность омепразола. Суспендированные в воде ядра образуют раствор или суспензию, которая имеет рН выше, чем рН раствора, в котором полимер, используемый для получения растворимого в кишечнике покрытия, просто растворяется. Ядра покрывают инертным растворимым или быстро диспергирующим в воде покрытием, в определенных случаях содержащим рН буферное соединение, которое отделяет щелочные ядра от растворимого в кишечнике покрытия. Без этого разделяющего слоя устойчивость к желудочному соку будет слишком коротка и/или стабильность при хранении препарата неприемлемо мала. Имеющую дополнительное покрытие форму окончательно покрывают растворимым в кишечнике покрытием, обеспечивающим нерастворимость формы в кислой среде и быстрое диспергирование/растворение в среде с реакцией от нейтральной до щелочной, такой как например жидкости, имеющиеся в проксимальной части тонкой кишки, область в которой требуется растворение препарата.

Конечная лекарственная доза представляет собой либо имеющую растворимое в кишечнике покрытие таблетку или капсулу, либо, в случае имеющих растворимое в кишечнике покрытие гранул, гранулы, диспергированные в твердых желатиновых капсулах или саше, или гранулы, спрессованные в таблетки. Для стабильности при долговременном хранении важно содержание воды в конечной форме, содержащей омепразол (имеющие растворимое в кишечнике покрытие таблетки, капсулы или гранулы), поддерживать на очень низком уровне, предпочтительно не более 1 мас. Как следствие упаковка, содержащая твердые желатиновые капсулы, наполненные имеющими растворимое в кишечнике покрытие гранулами, предпочтительно также содержит осушитель, который снижает содержание воды в желатиновых оболочках до уровня, при котором содержание воды в заполняющих капсулы покрытых растворимым в кишечнике покрытием

гранулах не превышает 1мас.

Способ получения формы для приема в рот представляет собой еще один аспект настоящего изобретения. После получения ядер их сначала покрывают разделяющим слоем, а затем растворимым в кишечнике слоем. Покрытие осуществляют так, как описано выше.

Препарат по настоящему изобретению особенно перспективен для снижения желудочной секреции и/или обеспечения желудочно-кишечного цитозащитного эффекта.

Его назначают один или несколько раз в день. Обычная дневная доза варьируется в зависимости от ряда факторов, таких как индивидуальные требования пациента, способ приема и заболевания. Обычно дневная доза составляет 1-400 мг омепразола. Способ лечения таких состояний с использованием новой формы препарата для приема в рот представляет собой еще один аспект настоящего изобретения.

Пример 1. Действие различных соединений магния оценивали в форме имеющих растворимое в кишечнике покрытие таблеток. Ядра таблеток получили по известной методике по прописям, представленным в таб. 1, затем нанесли разделяющий слой и растворимый в кишечнике слой, как показано в табл. 2.

Полученные таким способом таблетки хранили в открытом виде при жестких условиях, т.е. при температуре 40 °С и относительной влажности 75% и наблюдали изменения, происходившие в течение времени. Хранение в течение трех месяцев при таких условиях соответствует хранению при нормальной температуре в течение трех лет. Это означает, что высокую стабильность, достаточную для практического применения, можно гарантировать, если лекарство остается неизменным при хранении при указанных условиях в течение одной недели.

Результаты сведены в табл. 3.

Как видно из данных табл.3, очень хорошие результаты по стабильности были получены тогда, когда магниевое соединение входит в состав внутреннего разделяющего слоя.

А белый; В коричневатый-белый; С бледно-коричневый; D - светло-коричневый; E коричневый; F темно-коричневый.

Все образцы, оцененные как А (белый) в вышеприведенной таблице, не имели изменения цвета даже на поверхности раскола. Образцы, оцененные как В (коричневатый-белый), имели незначительно измененный внешний вид, но на поверхностях раскола наблюдалось некоторое изменение окраски.

В табл. 4 показаны результаты испытаний на стабильности композиции омепразола по примеру 1 (композиции N 4-IV). Композиции хранили в закрытой стеклянной бутылочке при комнатной температуре в течение определенного периода времени. Это испытание ясно продемонстрировало, что получены композиции с необыкновенно высокой стабильностью.

Пример 2.

Гранулы без покрытия

(I)

Порошок маннита 16150 г

Безводная лактоза 800 г

Гидроксипропилцеллюлоза 600 г

Микрокристаллическая целлюлоза 400 г

(II)

Омепразол 2000 г

Натрийлаурилсульфат 50 г

Динатрийфосфат 80 г

Дистиллированная вода 4400 г

Сухие ингредиенты (I) предварительно смешивали в миксере. Затем добавляли грануляционную жидкость (II), содержащую суспендированный омепразол, и полученную массу перемешивали до нужной консистенции. Мокрую массу пропустили через экструдер и сформировали гранулы. Гранулы высушивали и рассортировали по размерам.

15 Гранулы с дополнительным покрытием

Непокрытые гранулы омепразола 6000 г

(III)

Гидроксипропилметилцеллюлоза 240 г

Дистиллированная вода 4800 г

20 Раствор полимера (III) напылили на непокрытые гранулы в устройстве с псевдооживленным слоем. Распылители были расположены выше псевдооживленного слоя.

Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием

25 Гранулы с дополнительным покрытием

500 г

(IV)

Гидроксипропилцеллюлозафталат 57 г

Цетиловый спирт 3 г

Ацетон 540 г

Этанол 231 г

30 Раствор полимера (IV) напылили на гранулы с дополнительным покрытием в устройстве с псевдооживленным слоем, причем распылители были расположены выше слоя. После сушки до содержания воды 0,5% гранулы с растворимым в кишечнике покрытием классифицировали и заполнили ими твердые желатиновые капсулы в количестве 225 мг, что соответствует 20 мг омепразола. По 30 капсул упаковали в герметичную упаковку вместе с осушителем.

40 Пример 3. Этот пример показывает, что различные полимеры можно использовать для получения дополнительного покрытия, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, поливиниловые спирты.

45 Гранулы без покрытия

(I)

Порошок маннита 1620 г

Безводная лактоза 80 г

50 Гидроксипропилцеллюлоза 60 г

Микрокристаллическая целлюлоза 40 г

(II)

Омепразол 200 г

Натрийлаурилсульфат 1,0 г

Динатрийфосфат 9,3 г

55 Дистиллированная вода 515 г

Гранулы без покрытия получили так, как описано в примере 2.

Гранулы с дополнительным покрытием

(III)

60 Гранулы омепразола без покрытия 500 г

Поливинилпирролидон 20 г

Этанол 400 г

Гранулы с дополнительным покрытием получили так, как описано в примере 2.

Гранулы с растворяющимся в кишечнике покрытием

(IV)

Гранулы с дополнительным покрытием 500 г  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 45 г  
 Цетиловый спирт 5 г  
 Ацетон 219 г  
 Этанол 680 г  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили так, как описано в примере 2.  
 Пример 4.  
 Гранулы без покрытия  
 (I)  
 Порошок маннита 1610 г  
 Безводная лактоза 80 г  
 Гидроксипропилцеллюлоза 60 г  
 Микрокристаллическая целлюлоза 40 г  
 Омепразол 200 г  
 (II)  
 Плюроник F68 10 г  
 Динатрийфосфат 24 г  
 Дистиллированная вода 450 г  
 Гранулы без покрытия были получены, как в примере 2.  
 Гранулы с дополнительным покрытием  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 Поливинилпирролидон 30 г  
 Этанол 400 г  
 Гранулы с дополнительным покрытием были получены так, как в примере 2.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием  
 Гранулы с дополнительным покрытием 500 г  
 (IV)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 45 г  
 Цетиловый спирт 5 г  
 Метиленхлорид 371 г  
 Этанол 680 г  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили так, как описано в примере 2.  
 Пример 5. Этот пример показывает, что различные полимеры модно использовать в качестве растворимого в кишечнике материала, например целлюлозаацетатфталат, поли(винилацетат/винилового спирта фталат), гидроксипропилметилцеллюлозафталат, поли-(метакриловая кислота/сложные метиловые эфиры метакриловой кислоты), поли-(акриловая кислота/сложные метиловые эфиры метакриловой кислоты). Полимеры можно применять вместе или без пластификатора, например, полиэтиленгликоли, триацетин, диметилполисилоксан, Цитрофлекс<sub>R</sub>, цетиловый спирт, стеариновый спирт, диэтилфталат.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием можно также получить из водных дисперсий полимера, например, Аквотерик (FVC Корпорейшен) Эудрагит<sup>R</sup> 1 100-55, Коатин SE 5142 (БАСФ).  
 Гранулы без покрытия  
 (I)  
 Порошок лактозы 277 г  
 Безводная лактоза 118 г  
 Гидроксипропилцеллюлоза 25 г  
 Коллоидная двуокись кремния 25 г  
 (II)  
 Омепразол 50 г  
 Натрийлаурилсульфат 5 г

Динатрийфосфат 2 г  
 Натрийфосфат 0,1 г  
 Дистиллированная вода 170 г  
 Гранулы без покрытия получили также, как описано выше.  
 5 Гранулы с дополнительным покрытием  
 На гранулы без покрытия нанесли дополнительное покрытие, как описано выше в примере 2.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием  
 10 Гранулы с дополнительным покрытием 500 г  
 (III)  
 Эудрагит 1 100 45 г  
 Стеариновый спирт 4,5 г  
 Этанол 1320 г  
 15 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили также, как описано выше.  
 Пример 6. Композиция с натриевой солью омепразола.  
 20 Гранулы без покрытия  
 (I)  
 Натриевая соль омепразола 339 г  
 Порошок маннита 2422 г  
 Безводная лактоза 120 г  
 Гидрооксипропилцеллюлоза 90 г  
 Микрокристаллическая целлюлоза 60 г  
 (II)  
 Натрийлаурилсульфат 7 г  
 Дистиллированная вода 650 г  
 Способ получения такой же, как описано выше в примере 2, за исключением того, что натриевую соль омепразола добавляли вместе с другими ингредиентами смеси 1.  
 Гранулы с дополнительным покрытием  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 30 Гидрооксипропилметилцеллюлоза 20 г  
 Гидроокись алюминия/карбонат магния 4 г  
 Дистиллированная вода 400 г  
 Гранулы с дополнительным покрытием III 500 г  
 (IV)  
 40 Гидроксипропилметилцеллюлоза 20 г  
 Дистиллированная вода 400 г  
 На гранулы без покрытия нанесли два дополнительных слоя III и IV в устройстве с псевдооживленным слоем, как описано выше.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием  
 45 Гранулы с дополнительным покрытием 500 г  
 (Y)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 57 г  
 50 Цетиловый спирт 3 г  
 Ацетон 540 г  
 Этанол 231 г  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили так как описано в пример 2.  
 55 Примеры 7 и 8. Композиции, содержащие магниевую соль омепразола, представлены в табл. 5  
 Композицию получали так, как описано в пример 2, за исключением того, что магниевую соль омепразола добавили вместе с другими ингредиентами смеси 1.  
 Гранулы с дополнительными покрытием (примеры 7 и 8).  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 60 Гидроксипропилметилцеллюлоза 20 г

Дистиллированная вода 400 г  
 Гранулы получили также, как в примере 2.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием (примеры 7 и 8).  
 Гранулы с дополнительным покрытием 500 г  
 (IY)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 57 г  
 Цетиловый спирт 3 г  
 Ацетон 540 г  
 Этанол 231 г  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили так как описано в примере 2.  
 Примеры 9 и 10. Получение таблеток представлено в табл. 6.  
 Порошкообразную смесь 1 тщательно перемешивали до однородности и превратили в гранулы с помощью раствора II. Мокрую массу высушили в сушилке с псевдооживленным слоем, подавая извне воздух, нагретый до 50°C в течение 30 мин. Затем высушенную смесь продавили через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. После перемешивания со стеаратом магния гранулы таблетировали, используя штампы диаметром 6 мм. Вес таблетки 100 мг.  
 Дополнительное покрытие  
 На таблетки, содержащие омепразол, нанесли дополнительное покрытие, состоящее из 10 мас. из гидроксипропилметилцеллюлозы из водного раствора, используя перфорированную сквороду для нанесения покрытия.  
 На таблетки, содержащие натриевую соль омепразола, покрытие наносили с помощью технологии сухого покрытия.  
 Гранулированные таблетки, содержащие безводную лактозу 4000 г, поливинилпирролидон (ПВП) 180 г, этанол 95% 420 г, стеарат магния 42 г, получили следующим образом. Лактозу подвергли гранулированию с раствором ПВП в эталоне и высушили. После высушивания примешали стеарта магния.  
 Массу гранулята сухим способом нанесли на поверхность ядер таблеток по примеру 9, используя таблетующее устройство фирмы Manesta Dry Cota<sup>R</sup>. Такая таблетка с сухим покрытием весит 475 мг. Каждая таблетка содержит 20 мг омепразола.  
 Растворимое в кишечнике покрытие  
 На полученные таблетки с дополнительным покрытием нанесли растворимое в кишечнике покрытие, используя тот же раствор:  
 Гидроксипропиометилцеллюлозафталат 1500 г  
 Цетиловый спирт 105 г  
 Метиленхлорид 15000 г  
 Изопропанол 15000 г  
 Дистиллированная вода 3150 г  
 Покрытие нанесли, используя перфорированную сквороду для нанесения покрытия. Примерно 1 кг раствора для покрытия расходуется на 1 кг таблеток.  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ.**  
 Пример I, II, и III. Эти примеры показывают, что используемая буферная соль влияет на свойства гранул омепразола с растворимым в кишечнике покрытием, когда отсутствует дополнительный слой покрытия. Требуется большое количество буферной соли для того, чтобы получить длительную

устойчивость продукта при хранении. В то же время этот тип гранул имеет более низкую кислотоустойчивость. См. также пример 4, представленный выше (табл. 7).  
 Гранулы без покрытия получили, как описано выше в примере 2.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 45 г  
 Цетиловый спирт 5 г  
 Метиленхлорид 371 г  
 Этанол 680 г  
 Гранулы с покрытием были получены так как описано выше в примере 2.  
 Пример IY. Эта формула такая же, как в вышеописанном примере 6, но дополнительное покрытие не использовалось.  
 Гранулы без покрытия  
 (I)  
 Натриевая соль омепразола 339 г  
 Порошок маннита 2422 г  
 Безводная лактоза 120 г  
 Гидроксипропилцеллюлоза 90 г  
 Микрокристаллическая целлюлоза 60 г  
 (II)  
 Найтрийлаурилсульфат 7 г  
 Дистиллированная вода 650 г  
 Композицию получили также, как описано в примере 6.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 57 г  
 Цетиловый спирт 3 г  
 Ацетон 540 г  
 Этанол 231 г  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием получили так, как описано в примере 2.  
 Пример Y. Эта форма аналогична той, что в примере 8, но здесь не применено дополнительное покрытие.  
 Гранулы без покрытия  
 (I)  
 Магниева соль омепразола 222 г  
 Порошок маннита 1437 г  
 Микрокристаллическая целлюлоза 100 г  
 Гидроокись магния 200 г  
 Натрийлаурилсульфат 5 г  
 Дистиллированная вода 375 г  
 Препарат получили так, как описано в примере 8.  
 Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием/  
 Гранулы без покрытия 500 г  
 (III)  
 Гидроксипропилметилцеллюлозафталат 55 57 г  
 Цетиловый спирт 3 г  
 Ацетон 540 г  
 Этанол 231 г  
 Гранулы получили так, как описано выше в примере 2.  
 Свойства гранул с растворимым в кишечнике покрытием  
 Для препаратов, полученных по примерам 2-8 и сравнительным примерам I-Y провели одно или оба следующих исследования.  
 Кислотоустойчивость  
 Кислотоустойчивость исследовали



следующим образом. Препараты поместили в желудочный сок, состав которого отвечал требованиям фармакопеи США (без энзима), 37°C (мешалка) 100 об/мин. Через два часа определили оставшееся количество омепразола в композициях.

Скорость растворения в буферном растворе

Для определения скорости растворения в тонкой кишке препараты поместили в буферный раствор. Буферный раствор при 37 °С, растворитель N2 по требованиям фармакопеи США (мешалка), 100 об/мин. Через 10 или 30 мин определили количество растворившегося омепразола. Результаты приведены в табл. 8.

Дополнительные сравнительные испытания.

Этот пример показывает воздействие влаги, содержащейся в композициях по настоящему изобретению, на стабильность при хранении. Стабильность гранул омепразола по настоящему изобретению сравнили со стабильностью гранул омепразола с более высоким содержанием влаги. Гранулы омепразола получили в соответствии с настоящим изобретением с содержанием влаги 1%. Две другие части той же композиции довели до содержания в них влаги 2 и 5% соответственно. Эти три препарата, упакованные в герметичные сосуды, не содержащие осушитель, хранили в течение 1 месяца при 50 °С. Через указанное время сосуды открыли и гранулы исследовали с помощью жидкостной хроматографии высокого давления на содержание в них омепразола. В гранулах по настоящему изобретению содержание омепразола составило 98,5% от начального количества. Две другие композиции с содержанием воды 2 и 5% соответственно почти полностью разложились и в них имелись лишь следы омепразола.

Из приведенных в табл. 8 результатов видно, что композиции, содержащие омепразол, имеющие приемлемую кислотоустойчивость, можно получить путем использования обычной методики нанесения растворимого в кишечнике покрытия (см. например, примера I, II и V). Однако, также очевидно, что стабильность при хранении композиций по примерам I, II и Y недостаточна, так как изменение окраски, говорящее о разложении омепразола, появляется в процессе короткого периода хранения при повышенной температуре (примеры I и II) или сразу же в процессе нанесения растворимого в кишечнике покрытия (пример V).

Если количество щелочных веществ в ядрах увеличивается до уровня, при котором имеет приемлемую стабильность при хранении (пример III) или есть соль омепразола со щелочной реакцией используется в процессе получения ядер (пример IV), то тогда при отсутствии разделяющего слоя по настоящему изобретению сопротивление растворению в кислой среде становится неприемлемо мало и большая часть или все активное вещество сразу же разложится в желудке и, таким образом, не окажет влияния на секрецию желудка.

Когда препарат получают в соответствии с настоящим изобретением например в

примере 4, то получают хорошую устойчивость к желудочному соку, а также хорошую стабильность при длительном хранении. Это в противоположность препаратам по примерам I, II и III, где можно получить либо приемлемую кислотоустойчивость, либо хорошую стабильность при хранении, но не оба параметра одновременно. Аналогичное сравнение можно провести между композициями по примерам 7 и 8 по настоящему изобретению и композицией по примеру Y, где отсутствует разделяющий слой. Примеры 7 и 8 отличаются тем, что в примере 8 в ядра включили буферное соединение, гидроксид магния. Это еще более увеличило кислотоустойчивость и стабильность при хранении препарата по примеру 8 по сравнению с препаратом по примеру 7.

Следующие примеры показывают важность поддержания низкого содержания влаги в композициях.

Так, для получения фармацевтических композиций омепразола для приема в рот, которые обладают хорошей стабильностью при длительном хранении и хорошей стабильностью при нахождении в желудке после приема, проделали следующее:

а) омепразол вместе с щелочным/и/ соединением/ями/ или имеющую щелочную реакцию соль омепразола в определенном случае смешивали с соединением с щелочной реакцией и включили в материал ядер;

б) материал ядра дополнительно покрыли одним или несколькими инертными растворимыми в воде или быстро диспергирующими в воде слоями, которые отделяют имеющие щелочную реакцию ядро от растворимого в кишечнике покрытия. Дополнительный слой может в определенных случаях содержать pH буферные соединения;

с) имеющие дополнительное покрытие ядра покрыли нерастворимым в кислоте растворимым в кишечнике покрытием, в некоторых случаях содержащим пластификатор.

Биофармацевтические исследования.

Твердые желатиновые капсулы по примеру 2 дали 12 здоровым молодым мужчинам-добровольцам следующим образом: добровольцы пришли в лабораторию утром, причем они воздержались от пищи с 10 ч вечера предшествующего исследованию дня. У них взяли анализ крови. Одну капсулу по примеру 2 они приняли вместе с 150 мл водопроводной воды. В течение дня у них брали анализы крови.

В другом эксперименте эти же добровольцы принимали 20 мг омепразола в форме суспензии микроскопического омепразола в водном растворе бикарбоната натрия. Для сведения к минимуму разложение омепразола в желудке раствор бикарбоната натрия дали пациентам непосредственно перед приемом суспензии омепразола и еще четыре раза с 10-минутными интервалами после приема препарата. С помощью жидкостной хроматографии высокого давления определяли концентрацию омепразола в плазме крови (Pirsson, Lagerstöm and Grundevih Scand. J. Gastroenterol 1985, 20 (Suppe 108), 71-77.

Средние значения концентрации

омепразола в плазме приведены в табл. 9.

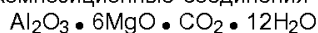
Хотя пик концентраций в плазме приходится на разное время, обе композиции биоэквивалентны. Среднее значение относительной биологической активности капсул в сравнении с суспензией составляет 85+23%. Сравнение проводили по общей площади под индивидуальными кривыми зависимости концентрации от времени.

Таким образом, с помощью капсул по настоящему изобретению можно получить препарат с такой же биологической активностью, как и суспензия, содержащая такое же количество сильноизмельченного активного соединения. Однако, следует отметить, что когда принимают суспензию, пациенту следует давать также раствор бикарбоната натрия для того, чтобы свести к минимуму предшествующее абсорбции разложение омепразола в желудке.

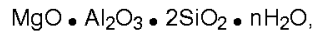
#### Формула изобретения:

1. Твердая лекарственная форма для орального введения, включающая ядро, содержащее омепразол, и кишечнорастворимое полимерное покрытие, отличающаяся тем, что ядро состоит или из щелочной соли омепразола, или из смеси омепразола с фармацевтически приемлемым щелочным агентом, или из смеси щелочной соли омепразола с фармацевтически приемлемым щелочным агентом, при этом ядро покрыто по крайней мере одной вспомогательной оболочкой из вещества, растворимого или быстро дезинтегрирующегося в воде, на которую нанесено кишечнорастворимое полимерное покрытие.

2. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что вспомогательная оболочка состоит из одного или более соединений, выбранных из группы, включающей окись магния, гидроксид магния и композиционные соединения формул



или

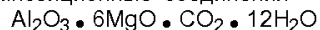


где  $n$  дробное число меньше 2.

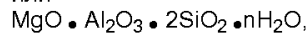
3. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что вспомогательная оболочка состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или поливинилпирролидона.

4. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что ядро содержит смесь омепразола и щелочное буферное соединение, обеспечивающее рН микросреды вокруг омепразола 7-12.

5. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что щелочной агент ядра представляет собой одно или несколько соединений, выбранных из группы, включающей окись, гидроксид алюминия, карбонат, фосфат или цитрат алюминия, кальция, натрия или калия, композиционные соединения



или



где  $n$  дробное число меньше 2.

6. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что щелочной солью омепразола является натриевая, калиевая, магниевая, кальциевая или аммониевая соль.

7. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что кишечнорастворимое полимерное покрытие состоит из соединения, выбранного из группы, включающей

гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, целлюлозаацетатфталат, сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом и поливинилацетатфталат.

8. Форма по п. 7, отличающаяся тем, что кишечнорастворимое полимерное покрытие дополнительно содержит пластификатор.

9. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что вспомогательная оболочка дополнительно содержит рН буферизирующие щелочные соединения.

10. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что ее влажность не превышает 1,5 мас.

Таблица I

Композиции для ядер таблеток (мг)							
№ КОМПОЗИЦИИ							
Омепразол	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Лактоза	134,0	119,0	119,0	119,0	118,8	118,5	119,0
Оксипропилцеллю- лоза (низкий % замещения	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Оксинопилцеллю- лоза	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Тальк	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	-	15,0	-	-	0,2	-	-
Натрий-лаурил- сульфат	-	-	-	-	-	0,5	-
MgO	-	-	15,0	-	-	-	-
$\text{Mg}(\text{OH})_2$	-	-	-	15,0	15,0	15,0	-
Синтетический гидротельцит [ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot$ $\text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ]	-	-	-	-	-	-	15,0
ИТОГО:	160,0	160,0	160,0	160,0	160,0	160,0	160,0

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1

Таблица 2

## Композиция для покрытий (мг)

№ композиции	I	II	III	IV
Разделяющий слой (внутренний):				
Оксипропилцеллюлоза	-	2,0	2,0	2,0
Гидроокись магния	-	-	0,3	-
Синтетический гидротальцит	-	-	-	0,3
Разделяющий слой (наружный):				
Оксипропилцеллюлоза	-	2,0	2,0	2,0
Слой растворимого в кишечнике покрытия:				
Оксипропилметилцеллю- лозафталат	7,0	7,0	7,0	7,0
Цетиловый спирт	0,5	0,5	0,5	0,5

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1

Таблица 3

Стабилизирующий эффект (вид препаратов)  
материал ядра

Слой покрытия	I	2	3	4	5	6	7
I Вначале через 7 суток 60°C; 40°C; % RH; через 7 суток	C	A	A	A	A	A	A
	E	<i>D</i>	C	C	C	C	<i>D</i>
	F	E	B	B	B	B	E
II Вначале 60°C; через 7 суток 40°C; % RH; через 7 суток	A	A	A	A	A	A	A
	E	B	A	A	A	A	C
	E	<i>D</i>	A	A	A	A	<i>D</i>
III Вначале 60°C; через 15 суток 40°C; через 30 суток 40°C; 75% RH; через 15 суток	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A
IV Вначале 60°C; через 15 суток 40°C; через 30 суток 40°C; 75% RH; через 15 суток	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1

Таблица 4

Стабильность композиций омепразола с  
растворимым в кишечнике покрытием  
(таблетки композиций № 4-IV)

Время хранения	Цвет	Содержание омепразола, %
В начале испытани	белый	100,0
1 год при комнатной температуре	белый	99,9
2 года при комнатной температуре	белый	100,0

Пример 2Гранулы без покрытия

I	Порошок маннита	16 150 г
	Безводная лактоза	800 г
	Гидроксипропилцеллюлоза	600 г
	Микрокристаллическая целлюлоза	400 г
II	Омепразол	2 000 г
	Натрийлаурилсульфат	50 г
	Динатрийфосфат	80 г
	Дистиллированная вода	4 400 г

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1

Таблица 5

Гранулы без покрытия		Пример №	
		7	8
I	Магниева соль омепразола	222 г	222 г
	Порошок маннита	1673 г	1473 г
	Микрокристаллическая целлюлоза	100 г	100 г
	Гидроксид магния	-	200 г
II	Натрийлаурилсульфат	5 г	5 г
	Дистиллированная вода	500 г	375 г

Таблица 6

Ядра таблеток		Примеры №	
		9	10
I	Омепразол	400 г	-
	Натриевая соль омепразола, соответствующая количеству омепразола 400 г	-	426 г
	Безводная лактоза	1420 г	1409 г
	Поперечносшитый поливинилпирролидон	100 г	100 г
	Безводный карбонат натрия	15 г	-
II	Метилцеллюлоза	12 г	12 г
	Дистиллированная вода	200 г	200 г
	Стеарат магния	30 г	30 г

Таблица 7

		Примеры №		
		I	II	III
I	Порошок маннита	1610 г	1610 г	1610 г
	Безводная лактоза	80 г	80 г	80 г
	Гидроксипропилцеллюлоза	60 г	60 г	60 г
	Микрокристаллическая целлюлоза	40 г	40 г	40 г
	Омепразол	200 г	200 г	200 г
II	Плюроник F68	10 г	10 г	10 г
	Динатрийфосфат	2 г	8 г	24 г
	Дистиллированная вода	450 г	450 г	450 г

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1

Таблица 8

№ примера	Содержание омепразола мг/г	Кислотоустойчивость, кол-во оставшегося омепразола (%) через 2 часа	% растворенного омепразола при различных рН и через 10 или 30 минут		
			%	рН	минуты
1	2	3	4	5	6
2	89,2	95	100	6,8	10
3	90	96	91	6,0	10
4	88	89	*/		
5	82	93	70	7,5	30
6	81,3	87	93	6,8	10
7	91	95	**/		
8	89	98	**/		
I	93	97	*/		
II	92	94	*/		
III	94	58	*/		
IV	86,5	4			
V	91	93	*/		

Примечания: Стабильность препарата изучили при хранении в стеклянной бутылочке, содержащей также осушающее устройство. Через месяц после хранения при температуре +50°C препарат по примеру 4 не имел никаких изменений во внешнем виде или по физико-химическим характеристикам. Гранулы по примерам I и II приобрели коричневый цвет из-за разложения, а гранулы по примеру III сохранили первоначальный белый цвет.

Препараты по примерам 7 и 8 были белыми и не подверглись процессу нанесения покрытия. Гранулы с растворимым в кишечнике покрытием по примеру V, на которые растворимое в кишечнике покрытие было нанесено непосредственно на ядра по примеру 8, утратили свою окраску непосредственно в процессе нанесения растворимого в кишечнике покрытия.

Таблица 9

Концентрации в плазме (мкмоль/л) после приема омерпазола в виде единичной разовой дозы 20 мг в виде твердых желатиновых капсул по примеру 2 и в виде суспензии микроскопического омепразола в водном растворе бикарбоната натрия.

Время (минуты)	Капсулы	Суспензия
10		0,84
20		0,90
30	0,03	0,84
45		0,64
60	0,22	0,44



Время (минуты)	Капсулы	Суспензия
90	0,36	0,24
120	0,39	0,13
150	0,29	
180	0,20	0,04
210	0,10	
240	0,05	0,01
300	0,02	0
360	0,01	
420	0	

RU 2095054 C1

RU 2095054 C1