



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75673 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/26

A61K 45/06

A61K 31/4439

A61K 33/06

A61P 1/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОР ПРОТОННОГО НАСОСА ТА АНТАЦИДИ,
СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2004010288

(22) 10.07.2002

(24) 15.05.2006

(86) PCT/SE02/01370, 10.07.2002

(31) 01401896.4

(32) 16.07.2001

(33) EP

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Крієр Брюно , FR, Нурі Нурредін , FR, Пільбрант Оке , SE, Сюплі Паскаль , FR, Дзуккареллі Жан-Марк , FR

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO, A, 97/25066, 17.07.1997

US, A, 6 106 861, 22.08.2000

(57) 1. Таблетка, утворена множиною окремих частинок, яка розпадається у роті і містить:

i) засіб інгібування протонного насоса, зокрема бензімідазольного типу, у формі мікрогранул з ентросолюбільним покриттям, які покриті щонайменше одним бар'єрним покриттям, що захищає ентросолюбільне покриття від розчинення та/або розкладання при транспорті мікрогранул у тонкий кишечник;

ii) щонайменше один антацид у формі гранул; та

iii) суміш ексципієнтів, що містить щонайменше один дезінтегратор, один розріджувач та мастило.

2. Таблетка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що засіб інгібування протонного насоса є омепразолом або його лужною сіллю.

3. Таблетка за п. 2, яка **відрізняється** тим, що засіб інгібування протонного насоса є (S)-ізомером омепразолу або його лужною сіллю.

4. Таблетка за п. 2 або п. 3, яка **відрізняється** тим, що засіб інгібування протонного насоса є сіллю магнію та омепразолу або магнію та S-ізомеру омепразолу.

5. Таблетка за будь-яким з пунктів 1 - 2, яка **відрізняється** тим, що інгібітором протонного насоса є лансопразол, пантопразол, рабепразол або лемінопразол або сіль з лужним металом будь-якої з цих сполук або їх одиничного енантіомеру.

6. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-5, яка **відрізняється** тим, що засіб інгібування протонного насоса представлено у формі мікрогранул з ентросолюбільним покриттям, що складаються з серцевини, яка містить вказаний засіб або його лужну сіль, необов'язково, скомбіновані зі сполукою, що виявляє лужну реакцію, серцевина покрита відокремлювальним шаром та шаром ентросолюбільного покриття, а мікрогранули з ентросолюбільним покриттям покриті бар'єрним шаром.

7. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-6, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок мікрогранул з ентросолюбільним покриттям знаходиться у межах між 100 та 800 мікрон, переважно між 200 та 500 мікрон.

8. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-7, яка **відрізняється** тим, що бар'єрне покриття є плівкою на основі метакрилового співполімеру.

9. Таблетка за п. 8, яка **відрізняється** тим, що бар'єрний шар отримують з метакрилового співполімеру з розміром частинок співполімеру, в яких щонайменше 90 % мають розмір, менший ніж 315 мкм.

10. Таблетка за будь-яким з пунктів 8,9, яка **відрізняється** тим, що бар'єрний шар отримують з метакрилового співполімеру у дисперсії на основі води.

11. Таблетка за будь-яким з пунктів 8-10, яка **відрізняється** тим, що шар бар'єрного покриття на основі захисної плівки на основі метакрилового співполімеру містить співполімер бутилметакрилат/(2-диметиламіноетил)метакрилат/метилметакрилат(1:2:1).

12. Таблетка за будь-яким з пунктів 8-11, яка **відрізняється** тим, що кількість бар'єрного покриття складає 5-60 % за масою від мікрогранул з ентросолюбільним покриттям.

13. Таблетка за будь-яким з пунктів 8-12, яка **відрізняється** тим, що бар'єрний шар на основі мета-

(13) C2

(11) 75673

(19) UA

крилового співполімеру отримують з композиції, що містить такі компоненти:

Eudragit®E-PO (метакриловий співполімер),
дибутилсебацінат,
натрій лаурилсульфат,
магній стеарат,
діоксид титану
очищена вода.

14. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-13, яка **відрізняється** тим, що антацид виконано на основі CaCO_3 та/або $\text{Mg}(\text{OH})_2$ та/або $\text{Al}(\text{OH})_3$.

15. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-14, яка **відрізняється** тим, що гранули антациду містять дезінтегратор та/або засіб для посилення проникності.

16. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-15, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 50 %, переважно щонайменше 70 % гранул антациду мають розмір частинок у межах між 150 та 710 мкм, а менше ніж 20 % гранул мають розмір частинок, менший ніж 150 мкм.

17. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-16, яка **відрізняється** тим, що розріджувач є поліолом з менше ніж 13 атомами карбону або похідним целюлози.

18. Таблетка за п. 17, яка **відрізняється** тим, що поліолом з менше ніж 13 атомами карбону є маніт, ксиліт, сорбіт та/або мальтитол.

19. Таблетка за п. 17, яка **відрізняється** тим, що похідним целюлози є мікрокристалічна целюлоза.

20. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-19, яка **відрізняється** тим, що дезінтегратор вибирають з групи, що складається з перехресно зшитої натрійкарбоксиметилцелюлози, кросповідону та їх сумішей.

21. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-20, яка **відрізняється** тим, що містить магній стеарат як мас-тило.

22. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-21, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один або більше ексципієнтів, вибраних із засобу набрякання, засобу для посилення проникності, замінників цукру, ароматизаторів, засобів охолодження та барвників.

23. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-22, яка **відрізняється** тим, що вона містить від 10 до 80 мг омепразолу або його лужні солі та 200-1500 мг антацидних засобів.

24. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-23, яка **відрізняється** тим, що містить магнію омепразол у кількості, що відповідає 20 мг омепразолу, антацидні засоби у кількості 450 мг, переважно 350 мг CaCO_3 та 100 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

25. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-23, яка **відрізняється** тим, що містить магнію омепразол у кількості, що відповідає 20 мг омепразолу, антацидні засоби у кількості 990 мг, переважно 770 мг CaCO_3 та 220 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

26. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-23, яка **відрізняється** тим, що містить магнію омепразол у кількості, що відповідає 10 мг омепразолу, антацидні засоби у кількості 495 мг, переважно 385 мг CaCO_3 та 110 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

27. Таблетка за будь-яким з пунктів 1 - 26, яка **відрізняється** тим, що має твердість не менше 15 Н, переважно між 20 та 70 Н.

28. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-27, яка **відрізняється** тим, що здатна диспергуватися у роті та розпадається при контакті зі слиною у роті без жування за менше ніж за 60 с.

29. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-28, яка **відрізняється** тим, що її застосовують у виробництві медикаменту для лікування шлунково-кишкових розладів.

30. Здатна диспергуватися у роті таблетка за п. 28, яка **відрізняється** тим, що має такий склад:

i) мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям: мікрогранули магнію омепразолу з ентросолюбильним покриттям,

Eudragit®E-PO (метакриловий співполімер),
дибутилсебацінат,
натрій лаурилсульфат,
магній стеарат,
очищена вода,
необов'язково, діоксид титану, гіпромелоза, тальк, та

ii) гранули антациду:

CaCO_3 ,
 $\text{Mg}(\text{OH})_2$,
маніт,

сорбіт,
очищена вода,
необов'язково, кросповідон, діоксид силіцію, та

iii) ексципієнти для композиції таблетки:

мікрокристалічна целюлоза,
кросповідон,
аспартам,

ароматизатори,
діоксид силіцію,
магній стеарат,
та, необов'язково, засоби охолодження.

31. Таблетка за п. 30, яка **відрізняється** тим, що її застосовують у виробництві медикаменту для лікування шлунково-кишкових розладів.

32. Здатна диспергуватися у роті, утворена множиною окремих частинок таблетка за будь-яким з пунктів 28-30, яка **відрізняється** тим, що вона розпадається менше ніж за 40 с.

33. Таблетка за будь-яким з пунктів 1-27, яка **відрізняється** тим, що є жувальною.

34. Жувальна таблетка за п. 33, яка **відрізняється** тим, що має такий склад:

i) мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям: мікрогранули магнію омепразолу з ентросолюбильним покриттям,

Eudragit® EPO (метакриловий співполімер),
дибутилсебацінат,
натрій лаурилсульфат,

магній стеарат,
очищена вода та,
необов'язково, діоксид титану, гіпромелоза, тальк,

ii) гранули антациду:

CaCO_3
 $\text{Mg}(\text{OH})_2$
маніт,

сорбіт,
очищена вода,
необов'язково, кросповідон, діоксид силіцію,

iii) ексципієнти для композиції таблетки:

мікрокристалічна целюлоза,
кроскармелоза,
аспартам,

ароматизатори,
діоксид силіцію,
магній стеарат,

та, необов'язково, засоби охолодження.

35. Таблетка за п. 34, яка **відрізняється** тим, що її застосовують у виробництві медикаменту для лікування шлунково-кишкових розладів.

36. Спосіб виробництва таблетки за будь-яким з пунктів 1-34, який **відрізняється** тим, що інгібітор протонного насоса отримують у формі мікрогранул з етеросолюбильним покриттям, які покриті бар'єрним шаром за допомогою напильовання та зміша-

ні з гранулами антациду та сумішшю дезінтегратора, розріджувача та мастила.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що мастило напильують на поверхню таблетки.

38. Спосіб за п. 36 або 37, який **відрізняється** тим, що антацид отримують сухою грануляцією CaCO_3 та/або Mg(OH)_2 або Al(OH)_3 з манітом, а потім вологою грануляцією, використовуючи розчин ксиліту та/або сорбіту.

39. Спосіб лікування шлунково-кишкових розладів, який полягає у застосуванні таблетки, яку визначено у будь-якому з пунктів 1-34, пацієнтом, що потерпає від шлунково-кишкових розладів.

Представлений винахід стосується нових пероральних фармацевтичних препаратів, особливо для застосування при попередженні та лікуванні шлунково-кишкових розладів. Представлені препарати містять комбінацію інгібітору протонного насоса та антацидний засіб у дозованій формі таблетки, що розпадається у роті.

Крім того представлений винахід стосується способів отримання таких таблеток та їх застосування при попередженні шлунково-кишкових розладів.

Різноманітні способи та засоби використано для лікування шлунково-кишкових розладів та/або позбавлення від них. Це включає спеціальні дієти, відмову від вживання деякої їжі, фізичні вправи, медитацію та застосування різноманітних фармацевтичних засобів, як-то антациди, антагоністи H_2 , та антимікробні засоби. Один з головних способів лікування сьогодні включає клас фармацевтичних засобів, відомих як інгібітори протонного насоса, що розроблені для лікування шлунково-кишкових розладів, інгібітори протонного насоса є засобами, які пригнічують секрецію шлункової кислоти необоротним інгібуванням ферментної системи H^+K^+ АТФази у парієтальних клітинах.

Однак, наявна широка поширеність та інцидентність шлунково-кишкових розладів, труднощі при лікуванні багатьох пацієнтів, що потерпають від таких розладів та можливість резистентності при режимах із застосуванням антибіотиків, існує постійна потреба у безпечних та ефективних засобах лікування, які є зручними, мають гарну сумісність з пацієнтом та забезпечують допомогу особі при її дискомфорті.

Застосування інгібітору протонного насоса та засобу з включенням антациду, проведене одночасно але роздільно, описано у патентній заявці WO 98/23272. Засобом з включенням антациду є комбінація антацидного засобу з одною алгінатною сполукою. Застосування 40мг омепразолу на добу протягом приблизно 28 діб та застосування одної таблетки Gaviscon® чотири рази на добу протягом приблизно 28 діб, що доставляє загалом 1280мг алюмінію гідроксиду та 320 міліграм магнію силікату на добу, описано більш точно. Це лікування забезпечує терапію, що показує погану зручність для пацієнта, обумовлену великим числом добо-вих доз. Більш того, коли інгібітор протонного на-

соса та засіб з включенням антациду вживають протягом різних періодів часу, крім того виникають проблеми зручності, що обумовлені відмінними композиціями рецептури. Застосування двох або навіть більше різних таблеток до пацієнта є незручним або незадовільним для досягнення найоптимальніших результатів.

WO 97/25066 розкриває пероральну, складну одиничну таблетовану форму дози, що містить чутливий до кислоти інгібітор протонного насоса та один або більше антацидних засобів або алгінату у незмінній комбінації рецептури композиції, де інгібітор протонного насоса знаходиться у формі окремих одиниць з етеросолюбильним покриттям. Одиниці можуть також містити необов'язковий відокремлювальний шар між інгібітором протонного насоса та етеросолюбильним покриттям. Антацидним засобом є, наприклад, суміш магнію гідроксиду та кальцій карбонату або суміш у та кальцій карбонат.

Шар етеросолюбильного покриття, що покриває окремі одиниці вказаного чутливого інгібітору протонного насоса має такі властивості, що пресування одиниць в таблетку незначно впливає на резистентність до кислоти окремої одиниці з етеросолюбильним покриттям.

Таблетована складна одиниця шипучої форми дози також описано у WO 97/25030. Одиниці з етеросолюбильним покриттям, що містять активну речовину, змішують з шипучими компонентами таблетки. Пресування незначно впливає на резистентність до кислоти гранул з етеросолюбильним покриттям, що можуть, крім того, бути покритими одним або більше перекриваючими шарами. Вказане перекривання посилює здатність до пресування при таблетуванні.

Складні таблетки з пероральним розкладанням вже описано у EP548356 EP1003484, WO 00/27357 та WO 00/51568, вміст яких уведено як посилання. Активний інгредієнт знаходиться у формі покритих мікрокристалів або покритих мікрогранул.

Омепразол та більш загально інгібітори протонного насоса бензамідазольного типу повинні бути захищеними гастрорезистентним полімером (шар етеросолюбильного покриття). Плівки етеросолюбильного покриття не виявляють високої гнучкості, тому пресування може викликати руйнуван-

ня плівки. Тому необхідно застосування способу таблетування, що підтримує розтягування при пресуванні та підтримує резистентність до кислоти композиції рецептури після пресування гранул. Така технологія композиції рецептури описана у WO 96/01623, уведеному як посилання. У випадку складних таблеток з пероральним розкладанням виявлено, що також необхідно попереджувати розкладання плівки етеросолюбільного покриття від просочування слини у плівку. Це провокує проблеми високої стабільності. Виявлено також, що після розкладання таблетки у роті та ковтання, антацидні засоби збільшують рН шлункового вмісту до величин рН, достатніх для провокування солюбілізації покриття етеросолюбільної плівки. Для розв'язання вищезазначеної проблеми представлений винахід пропонує бар'єрний шар для покриття плівки етеросолюбільного покриття.

Згідно з першим об'єктом винаходу запропоновано складну таблетку, що містять інгібітор протонного насоса та антацидний засіб, що розкладаються у роті та забезпечують гарне відчуття у роті.

Іншим об'єктом представленого винаходу є гарантування стабільності плівки етеросолюбільного покриття у таблетках з пероральним розкладанням, що містять антацидний засіб разом з мікрогранулами інгібітору протонного насоса з етеросолюбільним покриттям при зберіганні.

Також об'єктом представленого винаходу є гарантування цілісності мікрогранул інгібітору протонного насоса з плівкою етеросолюбільного покриття при застосуванні. Локальне рН у антацидній частині таблетки є приблизно 9. Бар'єрне покриття наносять для захисту етеросолюбільного покриття від розчинення та/або розкладання у роті та/або у шлунку перед переходом мікрогранул у тонкий кишечник. Таблетки згідно з представленим винаходом повинні також виявляти задовільні етеросолюбільні властивості мікрогранул з етеросолюбільним покриттям, та забезпечувати швидке розчинення інгібітору протонного насоса у тонкому кишечнику.

Представлений винахід особливо стосується складних таблеток, які розкладаються у роті, що містять:

i) засіб інгібування протонного насоса, зокрема бензімідазольного типу у формі мікрогранул з етеросолюбільним покриттям, яке перекрито щонайменше одним бар'єрним покриттям, що захищає етеросолюбільне покриття від розчинення та/або розкладання при транспорті мікрогранул у тонкий кишечник.

ii) щонайменше один антацид у формі гранул;

iii) суміш ексципієнтів, що містять щонайменше один дезінтегратор, один розріджувач та ковзну речовину.

Як варіант, складна таблетка містить засіб набрякання, засіб для посилення проникності, замінники цукру, ароматизатори, засоби охолодження та барвники.

Термін "інгібітор протонного насоса", який використано тут, стосується будь-якого засобу у класі антисекреторних сполук, який пригнічує секрецію шлункової кислоти необоротним інгібуванням ферментної системи H^+/K^+ АТФази на секреторній

поверхні парієтальних клітин.

Ці засоби блокують кінцевий етап продукування кислоти з огляду як на базальну, так і на стимульовану секрецію кислоти, невідповідно стимулу. Інгібітори протонного насоса бензімідазольного типу [описані детальніше у Remington: Science та Practice of Pharmacy Vol II, Nineteenth Edition, 892-3 (1995)], що введено як посилання. Інгібітори протонного насоса чутливі до розкладання та/або трансформації при кислотній реакції та у нейтральному середовищі і тому повинні бути захищені від контакту з кислотою шлункового соку шаром етеросолюбільного покриття.

Омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, лемінопразол та їх суміші є інгібіторами протонного насоса, вони є кращими для застосування згідно з винаходом. Інгібітор протонного насоса можна використовувати у формі його рацемату або одиничного енантімеру, у несольовій формі, або у формі лужної солі рацемату, або одного з його одиничних енантімерів. Омепразол, зокрема, його магнієва сіль, або (S)-ізомер омепразолу у формі солі магнію є найкращим.

Згідно з кращим втіленням, засіб інгібування протонного насоса отримують у формі мікрогранул з етеросолюбільним покриттям, що складається з серцевини, яка містить вказаний засіб, як варіант, у суміші зі сполукою з лужною реакцією. Серцевина є покритою відокремлювальним та шаром етеросолюбільного покриття, а мікрогранули з етеросолюбільним покриттям перекриті бар'єрним покриттям, як-то наприклад, плівкою на основі метакрилового кополімеру.

Розподіл розміру частинок мікрогранул з етеросолюбільним покриттям відповідає межах 100 - 800мкм, переважно 200 - 500мкм, краще приблизно 500мкм. Більш того, бар'єрне покриття є переважно плівкою на основі метакрилового кополімеру. Цю бар'єрну плівку переважно отримують з покривальної рідини з частинок кополімеру, з яких щонайменше 90% частинок мають розмір менше 315мкм. Отримують покривальну рідину на основі води або її отримують з органічних розчинників, переважно дисперсії, на основі води, що обумовлено вимогами захисту оточуючого середовища. Цю покривальну рідину можна також наносити розпиленням звичайними устроями.

Бар'єрне покриття на основі метакрилового кополімеру переважно містить кополімер бутілметакрилат/ (2-диметиламіноетил) метакрилат/метилметакрилат(1:2:1).

Eudragit® E-PO, який є рН-залежним полімером, є кращим для застосування в якості бар'єрного покриття. Бар'єрне покриття, що містить Eudragit® E-PO, можна зробити механічно гнучким, а при додаванні збільшеної кількості до мікрогранул інгібітору протонного насоса з етеросолюбільним покриттям забезпечує відповідне посилення бар'єрного покриття стосовно затриманого вивільнення (розчинення). Різні часи для бар'єрного покриття стосовно затриманого розчинення у середовищі з лужним рН можна, таким чином, отримати, підтримуючи властивості мікрогранул омепразолу з етеросолюбільним покриттям, тобто гарну резистентність до кислоти та швидке розчинення на етапі буферного тестування при рН 6,8 з моног-

рафії USP. Eudragit® E-PO є метакрилатним кополімером, отриманим з Eudragit® E 100 розмеленням, даючи дрібний порошок. Бар'єрне покриття може також містити комбінацію метакрилових кополімерів, як наприклад, Eudragit® L 30 з Eudragit® FS 30 D.

Нерозчинні акрилові полімери, як-то наприклад, Eudragit® NE30D, Eudragit® RL30D, Eudragit® RS30D, можна також використовувати поодиночі, у комбінації або у суміші з рН-залежними полімерами для утворення ефективного бар'єрного покриття.

Кількість бар'єрного покриття є переважно між 5% та 60% від маси мікрогранул інгібітору протонного насоса з етеросолюбільним покриттям.

Краща якісна формула на основі Eudragit® E-PO містить гранули з етеросолюбільним покриттям, еквівалентні 20мг омепразолу/таблетку, Eudragit® E-PO як полімер бар'єрного покриття, дибутилсебацинат як пластифікатор бар'єрного покриття, натрій лаурилсульфат як адитив для дисперсії E-PO у водному розчиннику та магній стеарат як ковзну речовину та мінеральну шихту півки покриття.

Одиничну кількість такої сполуки розраховують для отримання відмінної відносної кількості Eudragit®E-PO у гранулах омепразолу з бар'єрним та етеросолюбільним покриттям:

10% як найнижча кількість для забезпечення мінімального часу затриманого вивільнення приблизно 10 хвилин,

30% для забезпечення часу затриманого вивільнення приблизно 30 хвилин,

60% як максимум величини для часу затриманого вивільнення 60 хвилин.

Як варіант, бар'єрне покриття крім того містить непрозорий засіб, переважно діоксид титану.

Як варіант, кінцеве полімерне покриття, розчинне у кислотних умовах, як-то плівку на основі гіпромелози, наносять при покритті бар'єром на основі метакрилового кополімеру.

Згідно з кращим втіленням бар'єрне покриття на основі метакрилового кополімеру отримують з композиції, що містить такі компоненти:

Eudragit® E PO (метакриловий кополімер),
Дибутілсебацинат,
Натрій лаурилсульфат,
Магній стеарат,
Діоксид титану,
Очищена вода.

Представлений винахід стосується щонайменше одного антациду у формі гранул.

Термін "антацидний засіб", або "антацид", який використано тут, стосується будь-якої сполуки, яка реагує з гідрохлоридною кислотою з утворенням солі та води. Антацидні засоби повністю описані у наступних публікаціях, які представлені як посилання у їх цілісності [G.B. 925 001, Fielding et al., опубліковано 1 травня, 1963; та Remington: Science та Practice of Pharmacy, Vol. II, Nineteenth Edition, 886-890 (1995)].

Антацидні засоби, що корисні, включають, але без обмеження: алюміній карбонат, алюміній гідроксид, алюміній фосфат, алюміній гідроксикарбонат, дигідроксіалюміній-натрій-карбонат, алюміній-магній гліцинат, дигідроксіалюміній аміноацетат,

дигідроксіалюміній амінооцтову кислоту, кальцій карбонат, кальцій фосфат, алюміній-магній гідратовані сульфати, магній алюмінат, магній алюмосилікати, магній карбонат, магній гліцинат, магній гідроксид, магній оксид, магній трисилікат, сульфат, натрій гідрокарбонат та їхні суміші.

Класичні сорти порошоків антацидних засобів виявляють погані властивості таблетування та погані органолептичні властивості, особливо стосовно відчуття у роті та смаку. Тому антацидні засоби використовують переважно у формі гранул. Переважно, антацид отримують сухою грануляцією CaCO_3 та/або Mg(OH)_2 та/або Al(OH)_3 з манітом, а потім вологою грануляцією, використовуючи розчин ксиліту та/або сорбіту. Гранули антациду можуть, як варіант, включати дезінтегратор та/або засіб для посилення проникності.

Переважаю, гранули антациду згідно з винаходом мають розподіл розміру частинок між 150мкм та 710мкм, переважно між 355мкм та 710мкм. так, щоб щонайменше 50% переважно щонайменше 70% гранул мали розмір частинок у межах між 150 та 710мкм, а менше 20% гранул мають розмір частинок менше 150мкм. Розмір частинок вимірюють звичайними способами, переважно просіюванням.

Таблетка згідно з винаходом також містить суміш ексципієнтів. Розріджувач можна вибрати з водорозчинного та/або водонерозчинного таблетуючого наповнювачу. Водорозчинний розріджувач складається з поліолу з менше, ніж 13 атомами карбону, у формі безпосередньо здатного до пресування матеріалу (середній розмір частинок між 100 та 500 мікрон), у формі порошку (середній розмір частинок менше, ніж 100 мікрон) або їх суміші. Поліол переважно вибирають з групи, що включає маніт, ксиліт, сорбіт та мальтітол. Водонерозчинний розріджувач є похідним целюлози переважно мікрокристалічною целюлозою.

Дезінтегратор вибирають з групи, що складається з перехресно-зшиті натрій-карбоксиметилцелюлози, кросповідону та їх суміші. Частину дезінтегратору використовують переважно для отримання гранул антациду.

Ковзну речовину вибирають з групи, що складається з магній стеарату, натрій стеарилфумарату, стеаринової кислоти, Macrogol 6000 та їх суміші. Частину ковзної речовини використовують як внутрішню тверду ковзну речовину, іншу частину переважно напильють на зовнішню поверхню таблетки.

Засіб набрякання вибирають з групи, що складається з крохмалю, модифікованого крохмалю або мікрокристалічної целюлози.

Засіб для посилення проникності вибирають з групи, що складається з діоксиду силіцію, що має високу спорідненість з водними розчинниками, як-то Syloid®, мальтодекстрини, бета-циклодекстрини та їх суміші. Засіб для посилення проникності дає змогу створення гідрофільної сітки, що посилює просочування слини та розкладання таблетки. Частину засобу для посилення проникності використовують переважно для отримання гранул антациду.

Замінник цукру можна вибрати з групи, що складається з аспартаму, калій асесульфаму, натрій сахаринату, дигідрокалкону неохесперидину

та їх сумішей.

Ароматизатор переважно вибирають для отримання комбінації швидкого початку та довгодіючого солодкого смаку та "м'якого відчуття" у роті з відмінними структураторами або адитивами.

Комбінація калій асесульфаму з аспартамом є особливо кращою як замітник цукру.

Засоби охолодження можна також додавати для посилення відчуття у роті та для забезпечення сумісної дії з ароматизаторами та заміниками цукру.

Згідно з кращим втіленням таблетка має такий склад:

i) Мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям

Мікрогранули магній-омепразолу з етеросолюбільним покриттям

Eudragit® E PO (метакриловий кополімер)

Дибутилсебацінат

Натрій лаурилсульфат

Магній стеарат

Очищена вода та, як варіант,

Діоксид титану

Гіпромелоза

Тальк

ii) Гранули антациду

CaCO₃

Mg(OH)₂

Маніт

Сорбіт

Очищена вода та, як варіант,

Кросповідон

Діоксид силіцію

iii) Експікпенти для композиції таблетки

Маніт або мікрокристалічна целюлоза

Кросповідон або кроскармелоза

Аспартам

Ароматизатори

Діоксид силіцію

Магній стеарат

Воду використовують як розчинник та видаляють при покритті та грануляції.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, таблетка згідно з винаходом є здатною диспергуватися у роті складною таблеткою, що розпадається у контакт зі слиною, без жування, протягом менше 60с, переважно протягом менше 40с.

Згідно з одним кращим втіленням здатна диспергуватися у роті таблетка має такий склад:

i) Мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям

Мікрогранули магній-омепразолу з етеросолюбільним покриттям

Eudragit® E PO (метакриловий кополімер)

Дибутилсебацінат

Натрій лаурилсульфат

Магній стеарат

Очищена вода та, як варіант,

Діоксид титану

Гіпромелоза

Тальк

ii) Гранули антациду CaCO₃ Mg(OH)₂

Маніт

Сорбіт

Очищена вода та, як варіант,

Кросповідон

Діоксид силіцію

iii) Експікпенти для композиції таблетки

Маніт

Кросповідон

Аспартам

Ароматизатори

Діоксид силіцію

Магній стеарат та, як варіант,

Засоби охолодження

Згідно з ще одним кращим втіленням здатна диспергуватися у роті таблетка має такий склад:

i) Мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям

Мікрогранули магній-омепразолу з етеросолюбільним покриттям

Eudragit E PO (метакриловий кополімер)

Дибутилсебацінат

Натрій лаурилсульфат

Магній стеарат

Очищена вода та, як варіант,

Діоксид титану

Гіпромелоза

Тальк

ii) Гранули антациду

CaCO₃

Mg(OH)₂

Маніт

Сорбіт

Очищена вода та, як варіант,

Кросповідон

Діоксид силіцію

iii) Експікпенти для композиції таблетки

Макрокристалічна целюлоза

Кросповідон

Аспартам

Ароматизатори

Діоксид силіцію

Магній стеарат та, як варіант,

Засоби охолодження

Згідно з ще одним аспектом винаходу, цього винаходу є складною жувальною таблеткою. Згідно з кращим втіленням жувальна таблетка має такий склад:

i) Мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям

Мікрогранули магній-омепразолу з етеросолюбільним покриттям

Eudragit® E PO (метакриловий кополімер)

Дибутилсебацінат

Натрій лаурилсульфат

Магній стеарат

Очищена вода та, як варіант,

Діоксид титану

Гіпромелоза

Тальк

ii) Гранули антациду

CaCO₃

Mg(OH)₂

Маніт

Сорбіт

Очищена вода та, як варіант,

Кросповідон

Діоксид силіцію

iii) Експікпенти для композиції таблетки

Мікрокристалічна целюлоза

Кроскармелоза

Аспартам

Ароматизатори

Діоксид силіцію

Магній стеарат та, як варіант,

Засоби охолодження

Згідно з найкращим втіленням таблетка згідно з винаходом, здатна диспергуватися у роті або є жувальною, і має такий склад:

i) Мікрогранули омепразолу з бар'єрним покриттям

Мікрогранули омепразолу з етеросолюбільним покриттям

приблизно 100мг/еквівалентно 20мг омепразолу

Eudragit®E PO 10-60мг

Дибутилсебацинат 1-10мг

Натрій лаурилсульфат 0,5-5мг

Магній стеарат 2,5-15мг

Очищена вода

ii) Гранули антациду

CaCO₃ 350-900мг

Mg(OH)₂ 100-250мг

Маніт 70-330мг

Сорбіт 30-90мг

Кросповідон 0-50мг

Діоксид силіцію 0-10мг

Очищена вода

iii) Експікпенти для композиції таблеток

Розріджувач 200-600мг

Дезінтегратор 50-300мг

Аспартам 10-40мг

Ароматизатори 10-30мг

Діоксид силіцію 5-15мг

Магній стеарат 5-30мг

Воду використовують як розчинник та видаляють при покритті та грануляції.

Таблетка згідно з представленим винаходом переважно виявляє здатність до зв'язування кислоти вище 10мЕкв/таблетку та після застосування пацієнтом швидке початкове зростання шлункового рН. Переважно здатність до зв'язування кислоти є між 10 та 25мЕкв/таблетку. Мікрогранули інгібітору протонного насоса з етеросолюбільним покриттям відповідають вимогам USP для виробів з етеросолюбільним покриттям. Вивільнення інгібітору протонного насоса на етапі буферного тестування (рН 6,8) показує, що не менше 80% вивільняється протягом 30 хвилин. Крім того таблетка є переважно круглою з діаметром менше 20мм. Альтернативно, таблетка може бути овальної форми.

Таблетка згідно з винаходом, має твердість не менше 15Н, переважно 20-70Н, коли її вимірюють тест-способом European Pharmacopoeia (2,9,8).

Представлений винахід також стосується застосування таблетки, яку описано вище, для виробництва медикаменту для лікування шлунково-кишкових розладів.

Термін "шлунково-кишковий розлад", який використано тут, охоплює будь-яку інфекцію, хворобу або інший розлад верхнього шлунково-кишкового тракту. Такі розлади включають, наприклад, печію; кислотний шлунок; кислотність при вживанні їжі; розстрясний шлунок та/або біль, асоційований з печією, кислотний шлунок та кислотність при вживанні їжі, спучування; повнота; дис-

пепсія; хітальна грижа; езофагіт; нічну печію; ерозивний езофагіт; розлади не виражені наявністю укритання виразками у слизовій шлунка, включаючи хронічний активний або атрофічний гастрит, синдром Золлінгера-Еллісона; невиразкову диспепсію, хворобу стравохідний рефлюкс та розлади рухомості шлунка; виразкову хворобу травних органів, тобто передворотарні, краєві та/або шлункові, дуоденальні виразки та їх комбінації. Переважно для лікування згідно з представленим винаходом включає печію зі шлунковим болем та без нього, диспепсію езофагіт, хронічний активний або атрофічний гастрит та хворобу стравохідний рефлюкс.

Таблетку вживають один чи кілька разів на добу, переважно раз або двічі на добу. Типова добова доза активних речовин варіює та залежать від різноманітних факторів, як-то індивідуальні потреби пацієнтів та хвороба. Загалом, кожна таблетка міститиме 10-80мг інгібітору протонного насоса та 200-1500мг антацидного засобу. Переважно, кожна таблетка міститиме 10-40мг інгібітору протонного насоса та 300-1000мг антацидних засобів.

Винахід ілюстровано детальніше такими прикладами.

Приклад 1

Тести композицій з шаром бар'єрного покриття та без нього

Тести стабільності виконано на таких зразках:

Складні одиничні таблетки, що містять гранули з етеросолюбільним покриттям магній омепразолу без будь-якого бар'єрного покриття,

Складні одиничні таблетки, що містять гранули з етеросолюбільним покриттям магній омепразолу, захищені бар'єрним покриттям з Eudragit® E-PO (метакриловий кополімер),

Складні одиничні таблетки, що містять гранули з етеросолюбільним покриттям магній омепразолу, захищені бар'єрним покриттям з Eudragit® L30 D та FS SOD

Ці тести стабільності виконано з алюміній/алюміній холодно-формованих блістерів у класичному І.С.Н. Умови (25°C/60% відносної вологості - 30°C/60% відносної вологості - 40°C/75% відносної вологості).

Результати

Гранули омепразолу з етеросолюбільним покриттям без будь-якого бар'єрного покриття виявляють незадовільну резистентність етеросолюбільного покриття, пояснюючи необхідність бар'єрного покриття. Стабільність омепразолу у цих попередніх таблетках є задовільною.

Приклад 2

Для посилення здатності до зв'язування кислоти >10мЕкв/таблетку та для гарних фізичних властивостей таблетки (поведінка при таблетуванні, органолептичні властивості та короткий час розкладання), досліджено відмінні композиції антацидного засобу. Грануляція антацидних сполук є кращою. Просто грануляцію, або грануляцію, а потім фазу світлого покриття можна здійснити для отримання кращого смаку та фізичної поведінки гранул.

Крім того, введення наповнювача дає гарний смак та фізичну поведінку у сухій суміші антацидів. Зволоження та гранулювання з різними водними

розчинами зв'язувального засобу можуть крім того посилити ці характеристики. Найкращі результати отримують комбінуванням 12% маніту у суху суміш, а потім грануляцією з розчином ксиліту або сорбіту.

Найкраща антацидна композиція або її кратна кількість така:

Компоненти	Формула одиниці (мг)	Формула в відсотках (%)
CaCO ₃	350	63,6
Mg(OH) ₂	100	18,2
Маніт	66,7	12,1
Сорбіт	33,3	6,1
Загальна маса	550	100

Інша краща композиція містить магній омепразол у кількості відповідній 20мг омепразолу, 770мг CaCO₃ та 220мг Mg(OH)₂

Компоненти	Формула одиниці (мг)	Формула в відсотках (%)
CaCO ₃	770	57,0
Mg(OH) ₂	220	16,3
Маніт	293	21,8
Сорбіт	64	4,9
Загальна маса	1347	100

Приклад 3

Наступна композиція, яку отримують

Компоненти	Формула одиниці (мг).	Формула в відсотках (%)
Бар'єрне покриття Е.С.О.Р.	Забезпечено 20мг омепразолу	залежно від кількості покриття
Антацидні грануляти	550мг	39,3
Маніт	за потребою для таблетки залежно від кількості бар'єрного покриття Е.С.О.Р.	
Кросповідон	210	15
Аспартам	28	2
Ароматизатор	11,5	0,82
Діоксид силіцію	7	0,5
Магній стеарат	14	1
Загальна маса	1400	100

Е.С.О.Р. = мікрогранули з етеросолюбільним покриттям, що містять магній омепразол.

Зі специфічною двоопуклою формою отримані 17мм круглі таблетки задовільними з огляду на їх характеристики швидкого розкладання у роті. Час розкладання у роті 25-35с., відчуття у роті смаку

крейди чи гранул нема, гарний профіль ароматизатору з ефектом приємного легкого охолодження у роті.

Приклад 4:

Наступні партії отримують такого складу

Компоненти	10% ЕРО(мг)	30% ЕРО(мг)	60% ЕРО (мг)
Бар'єрне покриття Е.С.О.Р.			
Е.С.О.Р. (4) Еквівалент стосовно омепразолу (1)	100 (20)	100 (20)	100 (20)
Eudragit Е-РО	10	30	60
Дибутілсебацінат	1,5	4,5	9,0
Na-лаурилсульфат	0,75	2,25	4,5
Магній стеарат	2,5	7,5	15,0
Очищена вода (2)	-	-	-
Загальне бар'єрне покриття Е.С.О.Р.	114,75	144,25	188,5
Антацидні гранули			
CaCO ₃ Mg(OH) ₂	350 100	350 100	350 100
Маніт	66,67	66,67	66,67
Сорбіт	33,33	33,33	33,33
Очищена вода (2)	-	-	-
Загальні антацидні гранули	550	550	550
Таблетувальна формула			
Маніт (3)	464,75 210	435,25	391
Кросповідон		210	210
Аспартам	28	28	28
Ароматизатор	11,5	11,5	11,5
Діоксид силіцію	7	7	7
Магній стеарат	14	14	14
Загальна маса таблеток	1400	1400	1400

(1) для теоретичного вмісту в омепразолі Е.С.О.Р. 20%

(2) воду використовують як розчинник, виводячи при покритті та грануляції

(3) кількість маніту регулюють для отримання маси таблетки 1400мг

(4) Е.С.О.Р. Гранули з етеросолюбільним покриттям, що містять магній омепразол

Спосіб отримання вищенаведених формул:

Гранули омепразолу з етеросолюбільним покриттям (Е.С.О.Р.). Гранули, що містять магній омепразол, отримують згідно з WO 96/01623, що

17

уведено як посилання. Гранули отримують способом з прикладу 2 WO 96/01623.

Бар'єрне покриття гранул омепразолу з етеросолюбільним покриттям.

2000г гранул омепразолу з етеросолюбільним покриттям покривають у псевдозрідженому шарі. Після покриття продукт сушать у псевдозрідженому шарі.

Грануляція антацидів

Розмір партії 1,650кг еквівалентний 3000 дозованим одиницям 350+100мг. Сушка попередньо виготовленої суміші антациди + маніт у обертовому змішувачі-грануляторі. Зволоження сухої суміші водним розчином сорбіту. Грануляція наприкінці зволоження перенесення вологої маси у

75673

псевдозріджений шар та сушка.

Таблетування

Змішування гранул омепразолу з бар'єрним покриттям, гранулами антациду, та ексципієнтами таблетки у кубічному змішувачі.

Таблетування на обертовому лабораторному апараті з 3 пуансонами специфічної форми та діаметром 17мм, пристосованими для 1400мг маси одиниці.

Обертота швидкість 25об/хвил

Упаковка

Виконана у алюміній/алюміній холодно формовані блістери з тисненням числа партії.

Результати

18

Партія	10%ЕРО	30% ЕРО	60% ЕРО
Середня маса	1407мг	1400мг	1405мг
Середня товщина	5,7мм	5,7мм	5,7мм
Резистентність до руйнування			
Середнє	31Н	26Н	26Н
Крихкість	2,9%	5,4% (2)	3,3%
Час розкладання (у роті)	31	29с	27с
Резистентність до кислоти (через 5 хвилин при рН 6,8)	5,6% розчинено	2,3% розчинено	8,8% розчинено
Розчинення при рН 6,8 (після етапу резистентності до кислоти)	92,3% за 30 хвилин	90,8% за 30 хвилин	89,8% за 30 хвилин
Оцінка бар'єрного покриття(при рН 6,8)	2,1% за 10 хвилин	4,5% за 30 хвилин	4,9% за 60 хвилин
Здатність до нейтралізації	10,0мЕкв/табл	10,3мЕкв/табл	10,8мЕкв/табл
Омепразол аналіз	20,3мг (101,5% теоретично)	19,8мг (99,9% теоретично)	19,7мг (98,5%

Загальна здатність до зв'язування кислоти (здатність до нейтралізації кислоти) визначено згідно зі способом USP 24. Усі результати збігаються з очікуваним, тобто величиною

>10мЕкв/таблетку.

Приклад 5

Наступні композиції з нижченаведеною формулою одиниць, що отримують

Компоненти	Здатна диспергуватися у роті таблетка (мг)	Жувальна таблетка
Е.С.О.Р. з бар'єрним покриттям	Забезпечено 20мг омепразолу (кількість залежно від фактору покриття)	
Антацидний гранулят	1347мг	
Мікрокристалічна целюлоза	за потребою для таблетки залежно від кількості of Е.С.О.Р. з бар'єрним покриттям	
Кросповідон	160	0/
Кроскармелоза	0/	60
Аспартам		16,8
Асесульфам К		11,2
Ароматизатор		16,4
Засоби охолодження		1,2
Діоксид силіцію		10
Магній стеарат		20
Загальна маса	2000	2000

Наступна композиція рецептури, що отримують

Е.С.О.Р.=мікрогранули з етеросолюбільним покриттям, що містять магній омепразол.

Плоскої форми отримані круглі таблетки 15мм є задовільними з огляду на їх характеристики

швидкого розкладання у роті, з жуванням та без нього, відповідно: прийняття відчуття гранул у роті. Маса таблетованої одиниці та розмір прийнятні для розкладання у роті.

Приклад 6

Наступні партії отримують такого складу

Компоненти	10%ЕРО (мг)	30% ЕРО (мг)	60% ЕРО (мг)
Е.С.О.Р. з бар'єрним покриттям			
Е.С.О.Р. (4)	100	100	100
Еквівалентно омепразолу (1)	(20)	(20)	(20)
EudragitE-PO	10	30	60
Дибутілсебацінат	1,5	4,5	9,0
Na-лаурилсульфат	0,75	2,25	4,5
Магній стеарат	2,5	7,5	15,0
оксид титану	4,0	4,0	4,0
Гіпромелоза	3,6	3,6	3,6
Тальк	0,89	0,89	0,89
Очищена вода (2)	-	-	-
Загальне Е.С.О.Р. з бар'єрним покриттям	123	154	200
Антацидні гранули			
CaCO ₃	770	770	770
Mg(OH) ₂	220	220293	220-
Маніт	293	64	293
Сорбіт	64	-	64
Очищена вода (2)	-	1347	-
Загальні антацидні гранули	1347		1347
Формула таблетки			
Мікрокристалічна целюлоза (3)	29460	435	391
Кроскармелоза	16,8	60	60
Аспартам	11,5	16,8	16,8
Асесульфам К	16,4	11,5	11,5
Ароматизатор	1,2	16,4	16,4
Засіб охолодження	10	1,2	1,2
Діоксид силіцію	20	10	10
Магній стеарат		20	20
Загальна маса таблетки	2000	2000	2000

(1):для теоретичного вмісту в омепразолі Е.С.О.Р. 20%

(2):воду використовують як розчинник, видаючи при покритті та грануляції

(3):кількість мікрокристалічної целюлози пристосовують до реального вмісту омепразолу Е.С.О.Р для доведення мас одиниці до 2000мг

(4):Е.С.О.Р.: Гранули з етеросолюбільним покриттям, що містять магній омепразол Спосіб отримання вищенаведених формул:

етап 1: Гранули омепразолу з етеросолюбільним покриттям (Е.С.О.Р), отримання.

Гранули, що містять магній омепразол отримують згідно з WO 96/01623, що введено як посилання. Гранули отримують способом з прикладу 2 WO 96/01623.

етап 2: бар'єрне покриття гранул омепразолу з етеросолюбільним покриттям.

1000г гранул омепразолу з етеросолюбільним покриттям покривають у псевдозрідженому шарі. Після покриття продукт сушать у псевдозрідженому шарі.

етап 3: грануляція антацидів

Розмір партії 2,450кг еквівалентно 1800 дозованим одиницям 770+220мг. Сушка попередньо виготовленої суміші антациду+маніт у обертовому змішувачі-грануляторі. Зволоження сухої суміші водним розчином сорбіту.

Грануляція наприкінці зволоження.

Переніс вологої маси у псевдозріджений шар та сушка.

етап 4: таблетування

Змішування гранул омепразолу з бар'єрним покриттям, гранул антациду та ексципієнтів таблетки у кубічному змішувачі.

Таблетування на обертовому лабораторному апараті з 3 пуансонами специфічної форми та діаметром 18мм, пристосованими до маси одиниці 2000мг. Обертובה швидкість 25об/хвил.

Упаковка.

Проведена в алюміній/алюміній холодно формовані блістери з тисненням числа партії.

Результати.

Партія	0% EPO	30% EPO	60% EPO
Середня маса	1999мг	2016мг.	1984мг
Середня товщина	5,5мм	5,6мм	5,6мм
Середня резистентність до руйнування Крижкість	64Н	54Н	54Н
Час розкладання (у роті)	0,7%	1%	0,8%
Резистентність до кислоти (через 5 хвилин у рН 6,8)	55с	50с	50с
Розчинення у рН 6,8 (через резистентність до кислоти етап)	11% розчинено	17% розчинено	8% розчинено
Оцінка бар'єрного покриття(у рН 6,8)	81% за 30 хвилин	79% за 30 хвилин	90% за 30 хвилин
Здатність до нейтралізації	3% за 10 хвилин	1 % за 30 хвилин	4% за 30 хвилин
Аналіз омепразолу	22,0мЕкв/табл 20,3мг (101. 3% теоре-тично)	23мЕкв/табл 19,9мг (99,4% теоре-тично)	22мЕкв/табл 19,6мг (97,8% теоре-тично)

Загальна здатність до зв'язування кислоти (здатність до нейтралізації кислоти) визначено згідно зі способом USP 24. Усі результати збігаються з очікуваним, тобто величиною >10мЕкв/таблетку.

Приклад 7:

Таблетки, що містять Е.С.О.Р. з бар'єрним покриттям, еквівалентним 10мг омепразолу, та гранули антациду, еквівалентні 495мг антацидів, та половинній кількості усіх інших інгредієнтів, отримують згідно з етапами 1-3 способу, описаного у прикладі 6.

етап 4:таблетування

Змішування гранул омепразолу з бар'єрним покриттям, гранул антациду, та ексципієнтів таблеток у кубічному змішувачі.

Таблетування на обертовому лабораторному апараті з 3 пуансонами специфічної форми та діаметром 14мм, пристосованими до маси одиниці 1000мг. Обертота швидкість 25об/хвил.

Аналітичні способи, використовувані у представлених прикладах

1. Вивільнення омепразолу

Кілька тестів проведені для відстеження вивільнення омепразолу з композиції рецептури:ECOP, захищеного ECOP та Flashtab®.

1.1.Резистентність до кислоти через 5 хвилин дисперсії при рН 6,8

Апарат: 2 (лопаті)

Обертання:100±4об/хвил

Середовище: 10мл буферу з рН 6,8 протягом 5 хвилин та додавання 740мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти

буфер з рН 6,8: 75мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти, 25мл триосновного натрій фосфату 0,2М, доведення до рН 6,8 2Н гідрохлоридною кислотою; 5 хвилин: імітування часу проходження у роті та одразу після нього;

Температура:37±0,5°C

Зразок: 1 таблетка або кількість у оброблюваному матеріалі, еквівалентна 20мг омепразолу.

Час: 2 годин після солі додавання гідрохлоридної кислоти (загалом 2 години 05 хвилин)

Аналіз: спосіб ВЕРХ, описаний для аналізу на нерозчинному матеріалі, зібраному фільтруванням середовища

1.2. Розчинення у буфері з рН 6,8 після етапу резистентності до кислоти Апарат: 2 (лопаті)

Обертання: 100±4об/хвил

Середовище: 10мл буферу з рН 6,8 (як вище-

зазначено) протягом 5 хвилин додавання 740мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти, обробка протягом 2 годин та додавання 250мл триосновного натрій фосфату 0,2М

Температура: 37±0,5°C

Зразок: 1 таблетка або кількість у оброблюваному матеріалі, еквівалентна 20мг омепразолу

Час: 30 хвилин після додавання триосновного натрій фосфату (загалом. 2 години 35 хвилин)

Аналіз: способом ВЕРХ, описаним для аналізу на аликвоту середовища

1.3. Оцінка бар'єрного покриття при рН 6,8 Апарат: 2 (лопаті)

Обертання: 100±4об/хвил

Середовище: 500мл буферу з рН 6,8 (як вище-зазначено) Температура: 37±0,5°C

Зразок: 1 таблетка або кількість у оброблюваному матеріалі, еквівалентна 20мг омепразолу

Час: 10, 30 та 60 хвилин

Аналіз: УФ-спектрофотометрія в оперативному режимі, визначення при 300нм

2.1 Здатність до нейтралізації кислоти (приклад 4)

Спосіб описано у USP 24, стор. 1863<301> для нежувальної таблетки без додавання спирту.

2.2 Здатність до нейтралізації кислоти (приклад 6)

Визначено при постійному рН, використовуючи титратор Карла Фішера. Визначення кислоти, витраченої через 10 хвилин та 30 хвилин. Еквівалент одної таблетки у мензурці з 5мл підкисленої води (рН 3,0), у термостатованій водяній бані при 37°C, 15 хвилин.

Додавання 30мл підкисленої води при 37°C.

Титрування 1М НСІ, титратор опоряджений як рН-стат при 3,0.

Аналіз омепразолу

Спосіб Верх: умови описані нижче.

Колонка: C18-250×4,6мм-5 (з 3мм перед колонкою)

Температура колонки: 40°C

Рухома фаза суміш ацетонітрилу, 2% за об'ємом розчину триетаноламіну (50:50), доведено до рН8,50±0,05 фосфатною кислотою

Швидкість потоку: 0,7мл/хвилину

Уведення: 20мкл

Визначення: 300нм

Екстракційний розчинник: суміш ацетонітрилу, 2% за об'ємом розчину триетаноламіну (50:50)

Концентрація 0,01мг/мл.

