



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41946 (13) C2

(51) 7 A61K9/26, A61K31/444,  
A61P1/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) ОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА СКЛАДОВА ОДИНИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТКИ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, УПАКОВКА У ВИГЛЯДІ БЛІСТЕРА ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ СЕКРЕЦІЇ ШЛУНКОВОЇ КИСЛОТИ І/АБО ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

(21) 96030835

(22) 07 06 1995

(24) 15 10 2001

(31) 9402432-0, 9402433-8

(32) 08 07 1994, 08 07 1994

(33) SE, SE

(86) PCT/SE95/00677, 07 06 1995

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Бергстранд Понтус Йохн Арвід, SE, Левгрен Курт Інгмар, SE

(73) АСТРА АКТИБІОЛАГ, SE

(56) EP 0365947, A1, 02 03 1990

EP 0247983, A2, 02 12 1987

EP 0519144, A1, 23 12 1982

**(57) 1** Оральная фармацевтическая составная единичная дозированная форма в виде таблетки, включающая наполнители для таблеток и индивидуально покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия единицы материала сердцевины, содержащие активное вещество в виде омепразола или одного из его индивидуальных энантиомеров или щелочной соли омепразола или щелочной соли одного из его индивидуальных энантиомеров, покрытые одним или более слоем(ями), по крайней мере, один из которых является слоем энтеросолюбильного покрытия, **отличающаяся** тем, что слой энтеросолюбильного покрытия обладает такими механическими свойствами, что прессование индивидуальных единиц, смешанных с наполнителями для таблеток, в составную единичную дозированную форму в виде таблетки не оказывает существенного влияния на кислотостойкость индивидуально покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия единиц

**2** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что активное вещество необязательно смешано со щелочными соединениями

**3** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что кислотостойкость единиц, индивидуально покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия, находится в соответствии с требованиями, предъявляемыми к изделиям с энтеросолюбильным покрытием, определяемыми Фармакопеей США (United States Pharmacopeia)

**4** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что кислотостойкость единиц, индивидуально покрытых слоями энтеросо-

любильного покрытия, уменьшается не более, чем на 10% в процессе прессования индивидуальных единиц в составную единичную дозированную форму в виде таблетки

**5** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что слой энтеросолюбильного покрытия, покрывающий индивидуальные единицы, включает пластифицированный материал

**6** Дозированная форма в виде таблетки по п. 5, **отличающаяся** тем, что слой энтеросолюбильного покрытия включает пластификатор в количестве 20-50 мас. % полимера слоя энтеросолюбильного покрытия

**7** Дозированная форма в виде таблетки по п. 5, **отличающаяся** тем, что слой энтеросолюбильного покрытия имеет покрытие, характеризующееся твердостью по Викерсу менее чем 8

**8** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что слой энтеросолюбильного покрытия, покрывающий индивидуальные единицы, имеет толщину, по крайней мере, 10 мкм

**9** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что единицы, индивидуально покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия, дополнительно покрыты защитным слоем, содержащем фармацевтически приемлемые наполнители

**10** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что активное вещество представляет собой магнєвєую соль омепразола, имеющую степень кристалличности выше, чем 70%, определенную методом рентгеновской дифракции порошка

**11** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что активное вещество представляет собой щелочную соль (+)-омепразола или (-)-омепразола, предпочтительно магнєвєую соль

**12** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что лекарственная форма является делимой на части

**13** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что лекарственная форма является диспергируемой в водной среде в суспензию индивидуально покрытых энтеросолюбильным покрытием единиц

**14** Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что необязательно нанесен-

UA (19) 41946 (13) C2

ный разделяющий слой включает фармацевтически приемлемые наполнители, которые растворимы или нерастворимы, но распадаются в воде, и необязательно щелочные соединения

15 Дозированная форма в виде таблетки по п. 1, **отличающаяся** тем, что материал сердцевины представляет собой зерно, покрытое слоем активного вещества

16 Дозированная форма в виде таблетки по п. 15, **отличающаяся** тем, что зерна имеют размер 0,1-2 мм

17 Дозированная форма в виде таблетки по любому из пп. 1-16, **отличающаяся** тем, что она предназначена для ингибирования секреции желудочной кислоты у млекопитающих и человека и/или для лечения желудочно-кишечных воспалительных заболеваний у млекопитающих и человека

18 Способ получения фармацевтической составной единичной дозированной формы в виде таблетки, включающей наполнители для таблеток и индивидуально покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия единицы материала сердцевины, содержащие активное вещество в виде омепразола или одного из его индивидуальных энантиомеров или щелочной соли омепразола или щелочной соли одного из его индивидуальных энантиомеров, которые дополнительно покрывают одним или более слоями энтеросолюбильного покрытия, после чего индивидуально покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия единицы смешивают с наполнителями для таблеток и прессуют в таблетку, **отличающийся** тем, что

слой энтеросолюбильного покрытия имеет такие механические свойства, что прессование индивидуальных единиц, смешанных с наполнителями для таблеток в составную единичную дозированную форму в виде таблетки не оказывает существенного влияния на кислотостойкость единиц, индивидуально покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия

19 Способ по п. 18, **отличающийся** тем, что активное вещество необязательно смешивают со щелочными соединениями

20 Способ по п. 18, **отличающийся** тем, что материал сердцевины необязательно покрывают одним или более разделяющим слоем(ями)

21 Способ по п. 18, **отличающийся** тем, что индивидуально покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия единицы дополнительно покрывают защитным слоем до прессования индивидуальных единиц в составную единичную дозированную форму в виде таблетки

22 Способ ингибирования секреции желудочной кислоты и/или лечения желудочно-кишечных воспалительных заболеваний у млекопитающих и человека, **отличающийся** тем, что реципиенту, в случае необходимости, вводят терапевтически эффективную дозу составной единичной дозированной формы в виде таблетки по любому из пунктов 1-16

23 Упаковка в виде блистера (блистерная упаковка), получаемая прессованием, **отличающаяся** тем, что содержит составную единичную дозированную форму в виде таблетки по любому из пунктов 1-16

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим препаратам в виде составной единичной (составленной из единиц) дозированной формы в виде таблетки, включающей омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его индивидуальных энантиомеров. Новая дозированная форма в виде таблетки предназначена для перорального применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения таких препаратов и к использованию таких препаратов в медицине.

Соединение, известное под родовым названием омепразол, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил] метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол, раскрывается в EP-A1-0 005 129. Некоторые соли омепразола, включая щелочные соли омепразола, описаны в EP-A1-0 124 495 и в WO 95/01977. Новые соли отдельных энантиомеров омепразола описаны в WO 94/27988.

Омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочные соли их, в последующем сокращенно обозначаемые как омепразол, используют для ингибирования секреции желудочной кислоты у млекопитающих и человека. В более общем смысле, указанные вещества могут использоваться для предотвращения и лечения болезней, связанных с выделением кислоты в желудке у млекопитающих и человека, включая, на-

пример, рефлюкс-эзофагит, гастрит, дуоденит, язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки. Кроме того, омепразол может быть использован для лечения других заболеваний желудочно-кишечного тракта, для которых требуется ингибирующее действие на желудочную кислоту, например, у пациентов при NSAID терапии, у пациентов с неязвенной диспепсией, у пациентов с симптоматическим гастроэзофагеальным рефлюксом, у пациентов с ulcerогенными аденомами поджелудочной железы. Омепразол может быть также использован для пациентов в ситуациях интенсивной терапии, для пациентов в случае острого кровотечения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, пре- и постоперативно, для предотвращения аспирации желудочной кислоты и предотвращения и лечения язвы, образовавшейся в результате стресса. Кроме того, омепразол можно использовать для лечения псориаза, а также при лечении хеликобактериальных инфекций и заболеваний, связанных с ними.

Омепразол, однако, является чувствительным к деградации/трансформации в кислой и нейтральной средах. Период полураспада омепразола в водных растворах при pH-значениях менее, чем три, меньше, чем десять минут. Деградация омепразола катализируется кислыми соединениями и стабилизируется в смесях с щелочными соединениями. На стабильность омепразола оказы-

вает влияние также влага, тепло, органические растворители и до некоторой степени свет

Что касается стабильности омепразола, то очевидно, что омепразол должен быть защищен в оральной твердой лекарственной форме от контакта с кислым желудочным соком и активное вещество должно быть трансформировано в незащищенную форму в той части желудочно-кишечного тракта, где pH близко к нейтральному значению, и где может происходить быстрая абсорбция омепразола

Фармацевтическую оральную лекарственную форму омепразола наилучшим образом защищают от контакта с кислым желудочным соком слоем энтеросолюбильного покрытия В US-A 4 786 505 описан такой препарат омепразола с энтеросолюбильным покрытием Указанный препарат омепразола содержит щелочное ядро, включающее омепразол, разделяющий слой и слой энтеросолюбильного покрытия Для того, чтобы дополнительно повысить стабильность во время хранения, полученный состав обычно упаковывают с осушителем

Твердые желатиновые капсулы, содержащие состав омепразола в виде шариков с энтеросолюбильным покрытием, продаваемые Заявителем сегодня, не пригодны для упаковок в виде блистеров, получаемых прессованием Поэтому, появилась потребность в разработке новых составных единичных препаратов омепразола, покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия, обладающих высокой химической стабильностью, а также повышенной механической стабильностью, делающей возможным получение хорошо функционирующих и удобных для пациента упаковок Кроме того, существует спрос на составы омепразола, облегчающие их прием пациентом, такие как депимые и/или диспергируемые таблетки

Улучшенную механическую стабильность можно получить для таблетки со слоем энтеросолюбильного покрытия, описанной, например, в WO 95/01783 Однако, только таблетка, составленная из единиц, покрытых слоем энтеросолюбильного покрытия, может быть изготовлена делимой и диспергируемой Дополнительным преимуществом составленной из единиц лекарственной формы является то, что она распадается на множество маленьких единиц в желудке при введении

В предшествующем уровне техники описывается много различных типов составленных из единиц дозированных форм Обычно этот тип состава требуется для составов контролируемого выделения, таких как составы пролонгированного действия Обычно, составленный из единиц состав представляет собой таблетку, которая распадается в желудке, делая доступными множество покрытых единиц, или шариков, заполненных в капсулу (Смотри, например, EP 0 080 341 и US-A 4 786 505)

В US-A 4 927 640 описывается пример получения лекарственной формы с контролируемым выделением, выделяющей активное вещество путем диффузии через мембрану, т.е., системы, состоящей из множества единиц, содержащей маленькие инертные ядра, покрытые активным веществом, и контролирующую выделение полимерную мембрану Механические свойства таких сос-

тавных единиц, сформованных в таблетки, сообщаются в Pharmaceutical Research, 10 (1993), p S-274 Другие примеры лекарственных форм с контролируемым выделением описываются, например, Aulton M E (Churchill Livingstone), Pharmaceutics The Science of dosage form design (1988), p 316 - 321

Даже если в описании US -A 4 786 505 в разделе под заголовком "Конечная лекарственная форма упоминается, что полученные шарики могут быть сформулированы в таблетки, не существует примеров, описывающих какие-либо композиции таких составов таблеток или техники получения такого состава" На практике, проблемы возникают, когда шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, содержащие в качестве активного вещества чувствительные к кислоте бензимидазолы, прессуют в таблетки Если слой энтеросолюбильного покрытия не выдержит сжатия шариков в таблетку, то чувствительное активное вещество будет разрушаться при проникновении кислого желудочного сока, т.е. после сжатия устойчивость к кислоте слоя энтеросолюбильного покрытия шариков в таблетке будет недостаточна Вышеописанные проблемы хорошо иллюстрируются в ссылочных примерах, приведенных ниже

Кроме того, таблетки с контролируемым выделением из частиц с энтеросолюбильным покрытием, описаны в Drugs Made in Germany, 37, № 2 (1994), p 53 В этой ссылке указывается, что комбинация сополимера метакриловой кислоты (L30D-55) и сополимера этилакрилата и метилметакрилата (NE30D) пригодна в качестве полимеров для покрытия частиц с энтеросолюбильным покрытием, спрессованных в таблетки Ссылочный пример III показывает, что эта рекомендация неприменима при приготовлении составленных из единиц таблетированных лекарственных форм чувствительного к кислоте вещества-омепразола Устойчивость к кислоте шариков, спрессованных в таблетку, слишком низка В цитируемой ссылке Drugs Made in Germany также указывается, что использование сополимера L30D-55 без добавления сополимера NE30D в качестве вещества для слоев энтеросолюбильного покрытия приведет к получению покрытых шариков, которые не смогут выдержать сжатия, используемого во время процесса таблетирования С учетом этого высказывания, неожиданно обнаружено, что шарики, покрытые L30D-55 согласно данному изобретению, смотри примеры ниже, способны к прессованию в таблетки с выполнением требований, включая приемлемую кислотостойкость таблеток

Заявитель не знает какого-либо имеющего практическое применение примера в предшествующем уровне техники, составленной из единиц дозированной формы, включающей чувствительное к кислоте соединение бензимидазола, такое как омепразол

Заявитель неожиданно обнаружил, что предлагаемые таблетки, включающие покрытые энтеросолюбильным покрытием единицы, содержащие чувствительное к кислоте вещество в виде омепразола или одного из его индивидуальных энантиомеров или его щелочной соли, могут быть получены путем прессования указанных единиц в

таблетки без оказания существенного влияния на свойства слоя энтеросолюбильного покрытия. Как объяснено выше, если слой энтеросолюбильного покрытия разрушается во время прессования единиц, покрытых энтеросолюбильным покрытием, то кислотостойкость указанного слоя энтеросолюбильного покрытия в получаемой таблетке будет недостаточна, и полученные таблетки не будут отвечать стандартным требованиям на изделия с энтеросолюбильным покрытием, таким как, например, требования, установленные в фармакопее США (United States Pharmacopeia (USP)), которые включены в описание в виде ссылки. В последующем для определения активного вещества выражение "омепразол" используют альтернативно более полному выражению "омепразол, один из его отдельных энантиомеров, щелочная соль омепразола или щелочная соль одного из его отдельных энантиомеров".

Одна из целей настоящего изобретения состоит в разработке фармацевтической составной единичной (составленной из единиц) дозированной формы в виде таблетки, включающей омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его отдельных энантиомеров, в которой активное вещество находится в виде единиц, индивидуально покрытых энтеросолюбильным покрытием, спрессованных в таблетку. Слой(и) энтеросолюбильного покрытия, покрывающий(ие) индивидуальные единицы активного вещества, имеет свойства такие, что прессование единиц в таблетку существенно не влияет на устойчивость к кислоте единиц, индивидуально покрытых энтеросолюбильным покрытием. Активное вещество защищается от деградации и растворения в кислых средах и имеет хорошую стабильность в течение длительного периода хранения. Слой энтеросолюбильного покрытия, покрывающий индивидуальные единицы, быстро распадается/растворяется в средах, близкой к нейтральной или щелочной.

Другая цель настоящего изобретения состоит в разработке фармацевтической составной единичной дозированной формы в виде таблетки, включающей омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его индивидуальных энантиомеров, которая пригодна для упаковок в виде блистеров, получаемых прессованием, и которая, кроме того, более удобна для приема пациентом.

Еще одной целью настоящего изобретения является разработка фармацевтической составной единичной дозированной формы в виде таблетки, включающей омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его индивидуальных энантиомеров, которая разделяется на части и легко поддается ручному манипулированию. Составную единичную дозированную форму можно диспергировать в водной жидкости и ее можно давать пациентам при нарушении глотания и применять в педиатрии. Такая суспензия диспергированных омепразольных единиц соответствующего размера может быть использована

для орального введения и, кроме того, для введения с помощью назо-желудочной трубки.

Новая составная единичная дозированная форма в виде таблетки, включающая омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его индивидуальных энантиомеров, характеризуется следующим образом. Единицы, индивидуально покрытые энтеросолюбильным покрытием, содержащие омепразол или один из его индивидуальных энантиомеров или щелочную соль омепразола или щелочную соль одного из его индивидуальных энантиомеров, и произвольно щелочные вещества, смешивают с наполнителями для таблетки и прессуют в составные единичные (состоящие из единиц) дозированные формы в виде таблетки. Под выражением "индивидуальные единицы" подразумевают маленькие бусинки, частицы, гранулы или шарики, в последующем обозначаемые как шарики.

Процесс уплотнения (прессования) для приготовления составной единичной таблетированной дозированной формы не должен существенно влиять на устойчивость к кислоте шариков, покрытых энтеросолюбильным покрытием. Другими словами, механические свойства, такие как эластичность и твердость, а также толщина, слой(ев) энтеросолюбильного покрытия должны сохраняться таким образом, чтобы выполнялись требования на изделия с энтеросолюбильным покрытием согласно положениям Фармакопее США, и чтобы устойчивость к кислоте не уменьшалась более, чем на 10% во время прессования шариков в таблетки.

Эластичность/твердость слоев энтеросолюбильного покрытия может быть охарактеризована, например, как твердость по Викерсу, измеряемой с помощью индентора на приборе для определения микротвердости Shimadzu типа HMY 2 000.

Устойчивость к кислоте определяют как отношение количества активного вещества в таблетках или шариках, после того как их подвергнут воздействию жидкости, моделирующей жидкость желудка, USP, или 0,1 M HCl (водн.), к количеству активного вещества неэкспонированных таблеток или шариков, соответственно. Испытание выполняют следующим образом. Таблетки или шарики подвергают воздействию жидкости, моделирующей жидкость желудка, при температуре 37°C. Таблетки распадаются и высвобождают в среду шарики, покрытые слоем энтеросолюбильного покрытия. Через два часа шарики, покрытые слоем энтеросолюбильного покрытия, удаляют и анализируют на содержание омепразола, используя жидкостную хроматографию высокого разрешения (ЖХВР, HPLC). Представляемые значения кислотостойкости являются средними, по крайней мере, трех индивидуальных измерений.

Материал сердцевины

Материал сердцевины для шариков, покрытых слоем энтеросолюбильного покрытия, может быть составлен согласно различным принципам. Зерна, покрытые слоем активного вещества в виде омепразола или одного из его индивидуальных энантиомеров или в виде щелочной соли омепразола или щелочной соли одного из его индивидуальных энантиомеров, необязательно сме-

шанных с щелочными взаимодействующими соединениями, могут быть использованы в качестве материалы сердцевин для дальнейшей обработки

Зерна, которые должны быть покрыты слоем активного вещества, могут быть водонерастворимыми зернами, включающими различные оксиды, целлюлозы, органические полимеры и другие вещества, сами по себе или в смесях, или могут быть водорастворимыми зернами, включающими различные неорганические соли, сахара, непарепи и другие вещества, сами по себе или в смесях. Кроме того, зерна могут включать активное вещество в виде кристаллов, агломератов, брикетов и т.п. Размер зерен не существен для данного изобретения, и может варьироваться между приблизительно 0,1 и 2 мм. Зерна, покрытые слоем энтеросолюбивого покрытия, получают либо наплаиванием порошка, либо наплаиванием смеси раствор/суспензия, используя, например, оборудование для грануляции или оборудование для покрытия разбрызгиванием/наплаиванием.

До наплаивания зерен, активное вещество может быть смешано с дополнительными компонентами. Такими компонентами могут быть связующие, поверхностно-активные вещества, наполнители, дезинтегрирующие средства, щелочные добавки или другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, сами по себе или в смесях. Связующие, например, представляют собой целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, и натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сахара, крахмалы и другие фармацевтически приемлемые вещества с когезионными свойствами. Пригодные поверхностно-активные вещества выбирают из групп фармацевтически приемлемых неионных или ионных поверхностно-активных веществ, таких как, например, натрий лаурилсульфат.

Альтернативно, омепразол, произвольно смешанный со щелочными соединениями, и затем смешанный с подходящими составляющими, может быть сформован в материал сердцевин. Указанный материал сердцевин можно получить путем экструзии/сфероидизации, окатывания или прессования, используя соответствующее оборудование для различных способов. Размер сформованных веществ ядра находится приблизительно в пределах от 0,1 до 4 мм и предпочтительно от 0,1 до 2 мм. Полученные вещества ядра могут быть, кроме того, покрыты слоями дополнительных ингредиентов, включающими активное вещество и/или могут быть использованы для дальнейшей обработки.

Активное вещество смешивают с фармацевтическими составляющими для получения предпочтительных свойств, необходимых для манипулирования и переработки, и получения подходящей концентрации активного вещества в конечной смеси. Можно использовать фармацевтические составляющие, такие как наполнители, связующие, смазки, дезинтегрирующие средства, поверхностно-активные вещества и другие фармацевтически приемлемые добавки.

Активное вещество можно также смешать с щелочным фармацевтически пригодным веществ-

вом (или веществами). Такие вещества могут быть выбраны среди веществ, но ими не ограничиваться, таких как соли натрия, калия, кальция, магния и алюминия фосфорной кислоты, угольной кислоты, лимонной кислоты или других подходящих слабых неорганических или органических кислот, совместно осажденные гидроксид алюминия/натрий бикарбонат, вещества, обычно используемые в кислотостойких препаратах, такие как гидроксиды алюминия, кальция и магния, оксид магния или сложные вещества, такие как  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot xCO_2 \cdot 12H_2O$ ,  $(Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O)$ ,  $MgO \cdot xAl_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  или подобные соединения, органические pH-забуферизующие вещества, такие как тригидроксиметиламинометан, основные аминокислоты и их соли или другие подобные, фармацевтически приемлемые pH-поддерживающие вещества (буферные вещества).

Альтернативно, вышеупомянутый материал сердцевин можно получить путем использования техники сушки распылением или техники затвердевания при распылении.

Активное вещество находится в виде омепразола или одного из его отдельных энантиомеров или щелочной соли омепразола или щелочной соли одного из его отдельных энантиомеров. Омепразол имеет асимметрический центр в атоме серы, то есть существует в виде двух оптических изомеров (энантиомеров). Оба чистых энантиомера, рацемические смеси (50% каждого энантиомера) и неравные смеси двух энантиомеров приемлемы для предлагаемого фармацевтического состава. Приемлемой формой омепразола для получения предлагаемой новой составной единичной таблетированной дозированной формы может быть магниевая соль омепразола с определенной степенью кристалличности и другими физическими свойствами, раскрытыми в WO 95/01977, на который ссылаются в данном описании. Указанный продукт омепразола магния имеет степень кристалличности, которая выше, чем 70%, и предпочтительно выше, чем 75%, как определено методом рентгеновской дифракции порошка. Другими приемлемыми формами активного вещества являются натриевые, калиевые, магниевые и кальциевые соли отдельных энантиомеров омепразола, особенно в их кристаллической форме, описанные в WO 94/27988, на который ссылаются в данном описании.

Слой(и) энтеросолюбивого покрытия

До нанесения слоя(ев) энтеросолюбивого покрытия на материал сердцевин в форме индивидуальных шариков, указанные шарики могут быть произвольно покрыты одним или более разделяющими слоями, содержащими фармацевтические наполнители, необязательно включающими щелочные соединения, такие как, например, pH-поддерживающие соединения. Этот/эти разделяющий слой(и) разделяет(ют) материал сердцевин от внешнего слоя(ев), представляющего собой слой(и) энтеросолюбивого покрытия.

Разделяющий слой(и) может быть нанесен на материал сердцевин с помощью техник покрытия или наплаивания на подходящем оборудовании, таком как ванна для покрытия, покрывающий гранулятор или в устройстве с псевдооживленным слоем, использующие в способе покры-

тия воду и/или органические растворители. В качестве альтернативы для нанесения разделяющего слоя(ев) на материал ядра может быть использована техника порошкового покрытия. Вещества для разделяющих слоев представляют собой фармацевтически приемлемые соединения, такие как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и другие, используемые, как таковые, или в смесях. Добавки, такие как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, средства против слипания и антистатические средства, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки, могут быть включены в состав разделяющего слоя(ев).

В случае нанесения произвольного разделяющего слоя(ев) на материал сердцевины, толщина его может быть переменной. Максимальная толщина произвольного разделяющего слоя(ев) обычно ограничивается только условиями обработки. Разделяющий слой(и) служит диффузионным барьером и может действовать в качестве pH-регулирующей зоны. pH-регулирующие свойства разделяющего слоя(ев) могут быть дополнительно усилены путем введения в вещества слоя (ев) веществ, выбранных из группы соединений, обычно используемых в кислотостойких составах, такие как, например, оксид магния, гидроксид или карбонат, гидроксид алюминия или кальция, карбонат или силикат, сложные соединения алюминия/магния, такие как, например,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot x\text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ,  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , совместно осажденные гидроксид алюминия/бикарбонат натрия или подобные соединения, или другие фармацевтически приемлемые pH-регулирующие соединения, такие как, например, соли натрия, калия, кальция, магния и алюминия фосфорной, угольной, лимонной или других подходящих слабых неорганических или органических кислот, или подходящие органические основания, включая основные аминокислоты и их соли. Тальк или другие соединения могут быть добавлены для увеличения толщины слоя(ев) и благодаря этому усиления диффузионного барьера. Произвольно наносимый разделяющий слой(и) не существуетен для данного изобретения. Однако, разделяющий слой(и) может повысить химическую стабильность активного вещества и/или улучшить физические свойства новой составной единичной таблетированной дозированной формы.

Один или более слоев энтеросолюбильного покрытия наносят на материал сердцевины или на материал сердцевины, покрытый разделяющим слоем(ями), используя подходящую технику покрытия. Вещество для слоя энтеросолюбильного покрытия может быть диспергировано или растворено либо в воде, либо в подходящих органических растворителях. В качестве полимеров для слоя энтеросолюбильного покрытия, наносимого один или более раз, отдельно или в комбинации, могут быть использованы следующие например, растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, фталата ацетат целлюлозы, фта-

лата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, тримеллитата ацетат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, шеллака или другого подходящего полимера(ов) для слоя энтеросолюбильного покрытия.

Слой энтеросолюбильного покрытия содержит фармацевтически приемлемые пластификаторы для придания им требуемых механических свойств, таких как эластичность и твердость слоев энтеросолюбильного покрытия. Такими пластификаторами, например, являются, но ими не ограничиваются, триацетин, эфиры лимонной кислоты, эфиры фталевой кислоты, дибутилсебасат, цетиловый спирт, полиэтиленгликоль, полисорбаты или другие пластификаторы.

Количество пластификатора оптимизируют для каждого состава слоя энтеросолюбильного покрытия, относительно выбранного полимера(ов) слоя энтеросолюбильного покрытия, выбранного пластификатора(ов) и наносимого количества указанного полимера(ов), так, чтобы механические свойства, т.е., эластичность и твердость слоя(ев) энтеросолюбильного покрытия, например, приводимая в качестве примера твердость по Викерсу, отрегулировать таким образом, чтобы устойчивость к кислоте шариков, покрытых слоем(ами) энтеросолюбильного покрытия, существенно не уменьшалась во время прессования шариков в таблетки. Количество пластификатора обычно составляет около 10% по весу полимера(ов) слоя энтеросолюбильного покрытия, предпочтительно 15-50%, и наиболее предпочтительно 20-50%. Добавки, такие как диспергирующие вещества, красители, пигменты, полимеры, например, поли(этилакрилат, метилметакрилат), средства против слипания и противовспенивающие агенты, могут быть также включены в слой(и) энтеросолюбильного покрытия. Другие соединения могут быть добавлены для увеличения толщины пленки и для того, чтобы снизить диффузию кислых желудочных соков в чувствительное к кислоте вещество.

Чтобы защитить чувствительное к кислоте вещество в форме омепазола или одного из его индивидуальных энантиомеров или щелочной соли омепазола или щелочной соли одного из его индивидуальных энантиомеров и чтобы получить приемлемую устойчивость к кислоте предлагаемой составной единичной таблетированной дозированной формы, создают слой(и) энтеросолюбильного покрытия толщиной приблизительно, по крайней мере, 10 мкм, предпочтительно более, чем 20 мкм. Максимальная толщина наносимого слоя(ев) энтеросолюбильного покрытия обычно лимитируется лишь условиями способа нанесения.

#### Слой защитного покрытия

Шарики, покрытые слоем(ями) энтеросолюбильного покрытия, могут быть дополнительно покрыты одним или более слоем(ями) защитного покрытия. Слой(и) защитного покрытия может быть нанесен на шарики, покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия, с помощью техник покрытия или наслаивания на подходящем оборудовании, таком как ванна для покрытия, покрывающий гранулятор или в аппарате с псевдооживленным слоем, используя в процессе покрытия

или насплавания воду и/или органические растворители. Вещества для слоев защитного покрытия выбирают среди фармацевтически приемлемых соединений, таких как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и другие, используемые, как таковые, или в смесях. Добавки, такие как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, средства против слипания (клеякости) и антистатические средства, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки, могут быть включены в состав защитного слоя(ев). Указанный защитный слой может, кроме того, препятствовать потенциальной агломерации шариков, покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия, и дополнительно защитить слой энтеросолюбильного покрытия от растрескивания во время процесса прессования и способствовать улучшению процесса таблетирования. Максимальная толщина наносимого защитного слоя(ев) обычно ограничивается лишь условиями способа нанесения.

#### Таблетки

Шарики, покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия, смешивают с наполнителями таблеток и прессуют в составную единичную таблетированную дозированную форму согласно данному изобретению. Шарик, покрытый слоями энтеросолюбильного покрытия, с или без защитного слоя, смешивают с наполнителями для таблеток, такими как наполнители, связующие, диспергирующие средства, смазки и другие фармацевтически приемлемые добавки, и прессуют в таблетки. Спрессованную таблетку необязательно покрывают пленкообразующим агентом(ами), чтобы получить гладкую поверхность таблетки и, кроме того, повысить стабильность таблетки во время фасовки и транспортировки. Такой слой, покрывающий таблетку, может также включать добавки, подобные средствам против слипания, красители и пигменты или другие добавки для придания таблетке хорошего внешнего вида.

Количество шариков, покрытых слоями энтеросолюбильного покрытия, составляет менее, чем 75% по весу от общего веса таблетки и предпочтительно менее, чем 60%. Подбирая маленькие шарики, покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия, в состав согласно изобретению, число шариков в каждой таблетке можно сделать большим, что, в свою очередь, позволит делить таблетку на части при сохранении точности дозирования.

Механические свойства, т.е., эластичность и твердость, слоя энтеросолюбильного покрытия являются существенными, для устойчивости к кислоте составной единичной таблетированной дозированной формы. Эластичность/твердость поверхности слоя энтеросолюбильного покрытия может быть охарактеризована как предварительный параметр процесса в виде твердости по Викерсу, измеряемой на шарике(ах), покрытом слоями энтеросолюбильного покрытия, до прессования указанных шариков в таблетки. Твердость по Викерсу может быть измерена с помощью индентора на

приборе для определения микротвердости Shimadzu типа HMV 2 000 (Машины для испытания микротвердости по Викерсу и Кнопку типа JIS В 7734-1984 и JIS 2251-1980). Способность слоя(ев) энтеросолюбильного покрытия противостоять прессованию в таблетки, конечно, является функцией как количества нанесенного слоя покрытия, так и механических свойств указанного слоя вещества покрытия. Чтобы получить хорошо функционирующие шарики, покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия, с разумным количеством вещества слоя энтеросолюбильного покрытия, и чтобы эти шарики можно было спрессовать в таблетки без существенного влияния на устойчивость к кислоте, предпочтительна поверхность слоя энтеросолюбильного покрытия с твердостью по Викерсу менее, чем 8. В случае, когда шарики покрывают защитным слоем, твердость по Викерсу слоя энтеросолюбильного покрытия должна быть охарактеризована до нанесения защитного слоя. Более твердый защитный слой (твердость по Викерсу выше, чем 8) может быть нанесен поверх эластичного и более мягкого (твердость по Викерсу менее, чем 8) слоя энтеросолюбильного покрытия при сохранении устойчивости к кислоте во время прессования.

Таким образом, заявляемый состав состоит из материала сердцевины, содержащего активное вещество в виде омепразола или одного из его отдельных энантиомеров или в виде щелочной соли омепразола или щелочной соли одного из его отдельных энантиомеров, необязательно смешанное с щелочным соединением(ями), и наполнителей. Добавление щелочного вещества может быть не необходимым, но такое вещество может дополнительно повысить стабильность активного вещества. Вещество ядра необязательно покрывают одним или более разделяющим слоем(ями), необязательно содержащим щелочное вещество(а). Шарик, необязательно покрытый разделяющим слоем(ями), затем покрывают одним или более слоем(ями) энтеросолюбильного покрытия, что делает шарики нерастворимыми в кислых средах, от близко к нейтральной до щелочной, таких как, например, жидкости, присутствующие в проксимальной части тонкой кишки, месте, где желательное растворение. Покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия шарики дополнительно могут быть покрыты защитным слоем до того, как их сформируют в составную единичную дозированную форму в виде таблетки.

#### Способ

Способ получения дозированной формы представляет собой еще один аспект изобретения. Фармацевтические способы могут осуществляться предпочтительно полностью на водной основе и имеются различные их описания, представленные в нижеследующих сопутствующих примерах.

#### Применение препарата

Предлагаемый препарат особенно предпочтителен для уменьшения секреции желудочной кислоты. Такую составную единичную дозированную форму в виде таблетки принимают от одного до нескольких раз в день. Обычная суточная доза активного вещества варьируется и должна за-

висеть от различных факторов, таких как индивидуальные требования пациентов, способ введения и заболевание. В общем, суточная доза должна находиться в пределах 1-400 мг активного вещества, т.е., омепразола или одного из его индивидуальных энантиомеров или их щелочных солей.

Предлагаемый препарат также пригоден для диспергирования в водной среде с нейтральным или слабокислым pH-значением до введения его оральным путем или введения через назо-желудочную трубку. Предлагаемая составная единичная таблетированная дозированная форма омепразола была испытана на людях.

Более детально изобретение иллюстрируется следующими примерами.

#### Пример 1

Материал сердцевины	
Омепразол магния	600 г
Маннит	1000 г
Микрокристаллическая целлюлоза	300 г
Гидроксипропилцеллюлоза	100 г
Лаурил сульфат натрия	6 г
Очищенная вода	802 г
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	400 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	48 г
Очищенная вода	960 г
Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	200 г
Сополимер метакриловой кислоты	100 г
Триэтил цитрат	30 г
Моно- и диглицериды	5 г
Полисорбат 80	0,5 г
Очищенная вода	309 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием	200 г
Микрокристаллическая целлюлоза	299 г
Стеарил фумарат натрия	1,2 г

Лаурил сульфат натрия растворяют в очищенной воде с образованием жидкости для грануляции. Омепразол магния, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу смешивают сухим способом. К порошкообразной смеси добавляют жидкость для грануляции и массу смешивают мокрым способом.

Влажную массу продавливают через экструдер, снабженный ситами, с размером апертуры 0,5 мм. Экструдат сферонизируют на фрикционном диске в аппарате для сферонизации. Материал сердцевины сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем и классифицируют. Полученный материал сердцевины покрывают разделяющим слоем в аппарате с псевдоожиженным слоем раствором гидроксипропил метилцеллюлозы/ вода.

Слой энтеросолюбильного покрытия наносят на шарики, покрытые разделяющим слоем, из водной дисперсии сополимера метакриловой кислоты, пластифицированного триэтил цитратом, к которой добавляют дисперсию моно- и диглицеридов/полисорбат. Шарики сушат в аппарате с псевдоожиженным слоем. Твердость по Викерсу

полученных шариков, покрытых слоем энтеросолюбильного покрытия, равна 2.

Шарики, покрытые слоем энтеросолюбильного покрытия, микрокристаллическую целлюлозу и стеарил фумарат натрия смешивают и прессуют в таблетки с весом таблетки, соответствующим 20 мг омепразола, используя таблетующую машину с одним пуансоном, снабженным 10 мм круглыми штампами. Получают таблетки с твердостью 110-120 Н (прибор для определения твердости по Schleuniger).

#### Пример 2

Материал сердцевины	
Омепразол магния	15,0 кг
Сферические зародыши сахара	15,0 кг
Гидроксипропил метилцеллюлоза	2,25 кг
Очищенная вода	40 кг
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	15,00 кг
Гидроксипропил целлюлоза	1,50 кг
Тальк	2,57 кг
Стеарат магния	0,21 кг
Очищенная вода	30 кг
Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	18,00 кг
Сополимер метакриловой кислоты	9,00 кг
Триэтил цитрат	2,70 кг
Моно- и диглицериды	0,45 кг
Полисорбат 80	0,04 кг
Очищенная вода	19 кг
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием	6,00 кг
Микрокристаллическая целлюлоза	13,95 кг
Стеарил фумарат натрия	0,05 кг

Наслаивание из суспензии осуществляют в аппарате с псевдоожиженным слоем, используя технику донного разбрызгивания. Омепразол магния разбрызгивают на сферические зародыши сахара из водной суспензии, содержащей растворенное связующее. Размер сферических зародышей сахара находится в диапазоне от 0,25 до 0,35 мм.

Полученный материал сердцевины покрывают разделяющим слоем в аппарате со псевдоожиженным слоем раствором гидроксипропилцеллюлозы, содержащим тальк и стеарат магния. Слой энтеросолюбильного покрытия, состоящий из сополимера метакриловой кислоты, моно- и диглицеридов, триэтил цитрата и полисорбата, разбрызгивают в виде дисперсии на шарики, покрытые разделяющим слоем, в аппарате с псевдоожиженным слоем. Твердость по Викерсу полученных шариков, покрытых слоем энтеросолюбильного покрытия, равна 2. Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, классифицируют путем просеивания. Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, микрокристаллическую целлюлозу и стеарил фумарат натрия смешивают и прессуют в таблетки, используя роторную таблетующую машину, снабженную 36 парами 8 мм круглых штампов. Количество омепразола в каждой таблетке составляет приблизительно 10 мг.



скорость таблетирования 110 000 таблеток в час и применяют усилие, действующее на пуансон сверху 10 кН Твердость таблетки, измеренная на приборе для определения твердости по Schleuniger, составляет 55-65 Н

#### Пример 3

Материал сердцевины	
Омепразол магния	1500 г
Сферические зародыши сахара (нон-парели)	1500 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	420 г
Коллоидальный диоксид кремния	8 г
Очищенная вода	4230 г
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	500 г
Гидроксипропил целлюлоза	40 г
Тальк	67 г
Стеарат магния	6 г
Очищенная вода	800 г
Слой энтросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	500 г
Сополимер метакриловой кислоты	200 г
Триэтил цитрат	60 г
Очищенная вода	392 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтросолюбильным покрытием	430 г
Микрокристаллическая целлюлоза	871 г
Стеарил фумарат натрия	3 г

Омепразол магния, часть гидроксипропил метилцеллюлозы и коллоидальный диоксид кремния смешивают сухим способом с образованием порошкообразной смеси Сферические зародыши сахара (0,25-0,35 мм) покрывают слоями порошка в центрифужном грануляторе для покрытия в псевдооживленном слое при разбрызгивании раствора гидроксипропил метилцеллюлозы (6%, вес/вес)

Полученный материал сердцевины сушат и покрывают разделяющим слоем в центрифужном грануляторе для покрытия в псевдооживленном слое Для наслаивания энтросолюбильного покрытия используют аппарат с псевдооживленным слоем

Шарики, покрытые энтросолюбильным покрытием, микрокристаллическую целлюлозу и стеарил фумарат натрия смешивают и прессуют в таблетки, используя роторную таблетующую машину, снабженную 6 парами 10 мм круглых штампов Количество омепразола в каждой таблетке составляет приблизительно 20 мг Твердость полученных таблеток, измеренная на приборе для определения твердости Schleuniger, составляет 130-140 Н

#### Пример 4

Материал сердцевины	
Омепразол магния	8,00 кг
Зародыши диоксида кремния	8,00 кг
Гидроксипропил метилцеллюлоза	1,41 кг
Лаурил сульфат натрия	0,08 кг
Очищенная вода	28 кг
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	10,00 кг

Гидроксипропил метилцеллюлоза	0,80 кг
Очищенная вода	10 кг
Слой энтросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	300 г
Сополимер метакриловой кислоты	124 г
Полиэтиленгликоль 400	25 г
Моно- и диглицериды	3 г
Полисорбат 80	1 г
Очищенная вода	463 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтросолюбильным покрытием	200 г
Микрокристаллическая целлюлоза	598 г
Стеарил фумарат натрия	2 г

Наслаивание из суспензии осуществляют в аппарате с псевдооживленным слоем Омепразол магния разбрызгивают на зерна диоксида кремния (размер в диапазоне 0,15-0,3 мм) из водной суспензии, содержащей растворенное связующее и поверхностно-активный ингредиент

Полученный материал сердцевины покрывают разделяющим слоем в аппарате с псевдооживленным слоем, используя раствор гидроксипропил метилцеллюлозы Вещество слоя энтросолюбильного покрытия разбрызгивают в виде водной суспензии на шарики в аппарате с псевдооживленным слоем Твердость по Викерсу шариков, покрытых слоем энтросолюбильного покрытия, равна 3

Шарики, покрытые слоем энтросолюбильного покрытия, и наполнители для таблетирования смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 1

#### Пример 5

Слой энтросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем (получение и состав, как в примере 1)	500 г
Сополимер метакриловой кислоты	250 г
Полиэтиленгликоль 6000	75 г
Моно- и диглицериды	12,5 г
Полисорбат 80	1,2 г
Очищенная вода	490 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтросолюбильным покрытием	600 г
Микрокристаллическая целлюлоза	1395 г
Стеарил фумарат натрия	5 г

Шарики, покрытые слоем энтросолюбильного покрытия, с измеренным значением твердости по Викерсу 2, микрокристаллическую целлюлозу и стеарил фумарат натрия смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 3

#### Пример 6

Шарики, покрытые разделяющим слоем (получение и состав, как в примере 2)	500 г
Фталат гидроксипропил метилцеллюлозы	400 г
Диэтил фталат	80 г
Этанол	1600 г

Ацетон	4000 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолю- бильным покрытием	500 г
Микрокристаллическая целлюлоза	1500 г
Стеарат магния	5 г

Наслаивание энтеросолюбильного покрытия осуществляют путем разбрызгивания раствора в псевдооживленном слое. Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния смешивают и прессуют в таблетки, как в примере 3.

#### Пример 7

Шарики, покрытые разделя- ющим слоем (получение и состав, как в примере 2)	1,00 кг
Безводный двухосновный фосфат кальция	1,76 кг
Микрокристаллическая целлюлоза	0,44 кг
Стеарат магния	0,016 кг

Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, безводный двухосновный фосфат кальция в гранулированной форме, микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 3. Сила давления на пуансон сверху составляет приблизительно 30 кН.

#### Пример 8

Материал сердцевин	
(-)-Омепразол	600 г
Сферические зародыши сахара	300 г
Повидон	100 г
Очищенная вода	2000 г
Слой энтеросолюбильного покрытия	
Материал сердцевин	600 г
Сополимер метакриловой кислоты	400 г
Триэтил цитрат	120 г
Тальк	120 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолю- бильным покрытием	1000 г
Микрокристаллическая целлюлоза	1450 г
Безводная лактоза	140 г
Крахмал	230 г
Повидон	180 г
Очищенная вода	836 г

(-)-Омепразол разбрызгивают на сферические зерна сахара из водной суспензии, содержащей растворенное связующее в аппарате с псевдооживленным слоем. Слой энтеросолюбильного покрытия, состоящий из сополимера метакриловой кислоты, триэтил цитрата и талька, разбрызгивают в виде дисперсии на вещество ядра в аппарате с псевдооживленным слоем. Наполнитель для таблеток - повидон растворяют в воде. Микрокристаллическую целлюлозу, безводную лактозу и крахмал смешивают сухим способом. Осуществляют мокрое смешение с раствором повидона. Влажную массу сушат в печи. Гранулированную массу размалывают, используя вибрационный гранулятор.

Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, и полученный гранулят смешивают и прессуют в гравированные и шероховатые таблетки, используя роторную машину для таблетирования, снабженную 16 парами овальных, 8,5х17 мм, штампов для таблеток.

#### Пример 9

Шарики, покрытые разделяющим слоем (получение и состав,

как в примере 2)	400 г
Гидроксипропил метилцел- люлоза	120 г
Очищенная вода	2280 г
Таблетки	
Шарики, покрытые защитным покрытием	100 г
Микрокристаллическая целлюлоза	233 г

В аппарате с псевдооживленным слоем раствор гидроксипропил метилцеллюлозы разбрызгивают на шарики, покрытые слоями энтеросолюбильного покрытия. Твердость по Викерсу, измеренная на шариках, покрытых энтеросолюбильным покрытием, до нанесения защитного слоя составляла 2, и твердость по Викерсу, измеренная на шариках, покрытых защитным покрытием, составляла 11. Шарики, покрытые защитным слоем, и микрокристаллическую целлюлозу смешивают и прессуют в таблетки, как в примере 1. Твердость таблеток, измеренная на приборе для определения твердости по Schleuniger, составляет 170-190 Н.

#### Пример 10

Материал сердцевин	
Омепразол	225 г
Маннит	1425 г
Гидроксипропил целлюлоза	60 г
Микрокристаллическая целлюлоза	40 г
Безводная лактоза	80 г
Лаурил сульфат натрия	5 г
Двухосновный фосфат натрия дигидрат	8 г
Очищенная вода	350 г
Разделяющий слой	
Материал сердцевин	300 г
Гидроксипропил целлюлоза	30 г
Тальк	51 г
Стеарат магния	4 г
Вода	600 г
Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделя- ющим слоем	279 г
Сополимер метакриловой кислоты	140 г
Триэтил цитрат	42 г
Моно- и диглицериды	7 г
Полисорбат 80	0,7 г
Вода	300 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолю- бильным покрытием	352 г
Микрокристаллическая целлюлоза	1052 г
Стеарил фумарат натрия	3 г

Сухие ингредиенты для получения материала сердцевин тщательно смешивают в миксере. Добавляют жидкость для грануляции и смесь пе-

ремешивают и гранулируют до надлежащей консистенции Влажную массу прессуют через экран экструдера Гранулы превращают в сферическую форму в сферонизаторе Материал сердцевины сушат в аппарате с псевдоожиженным слоем и классифицируют по размеру частиц в диапазоне 0,7-1,0 мм Полученный материал сердцевины покрывают разделяющим слоем и слоем энтeросолюбильного покрытия, как в примере 2 Шарик, покрытый энтeросолюбильным покрытием, микрокристаллическую целлюлозу и стеарил фумарат натрия смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 3

#### Пример 11

Слой энтeросолюбильного покрытия

Материал сердцевины	
(без разделяющего слоя)	500 г
Сополимер метакриловой кислоты	500 г
Триэтил цитрат	150 г
Моно- и диглицериды	25 г
Полисорбат 80	2,5 г
Очищенная вода	978 г

Таблетки

Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием	800 г
Микрокристаллическая целлюлоза	1860 г
Стеарил фумарат натрия	7 г

Материал сердцевины получают, как в примере 2

Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием, и наполнители для таблеток прессуют, как описано в примере 3 Доза омепразола в каждой таблетке соответствует 20 мг Измеренная твердость таблетки составляет 80-100 Н

#### Пример 12

Материал сердцевины	
Омепразол натрия	326 г
Сферические зародыши сахара	300 г
Гидроксипропилцеллюлоза	80 г
Очищенная вода	1520 г
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	300 г
Гидроксипропил целлюлоза	21 г
Тальк	37 г
Стеарат магния	5 г
Очищенная вода	400 г
Слой энтeросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	270 г
Сополимер метакриловой кислоты	256 г
Полиэтиленгликоль 400	64 г
Очищенная вода	1217 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием	100 г
Микрокристаллическая целлюлоза	200 г
Стеарил фумарат натрия	1 г

Чтобы получить материал сердцевины, наплавление раствора осуществляют в аппарате с псевдоожиженным слоем Омепразол натрия разбрызгивают на сферические зародыши сахара из водного раствора, содержащего растворенное связующее

Полученный материал сердцевины покрывают разделяющим слоем в аппарате с псевдоожиженным слоем раствором гидроксипропилцел-

люлозы, содержащим тальк и стеарат магния Вещество слоя энтeросолюбильного покрытия разбрызгивают в виде дисперсии на шарики, покрытые разделяющим слоем, в аппарате с псевдоожиженным слоем

Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием, и наполнители для таблеток прессуют, как описано в примере 1 Количество омепразола натрия в каждой таблетке соответствует приблизительно 15 мг

#### Пример 13

Материал сердцевины	
Омепразол магния	15,0 кг
Сферические зародыши сахара (0,25-0,35 мм)	15,0 кг
Гидроксипропил метилцеллюлоза	2,25 кг
Очищенная вода	45 кг
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	30,0 кг
Гидроксипропил целлюлоза	3,00 кг
Тальк	5,14 кг
Стеарат магния	0,43 кг
Очищенная вода	60 кг
Слой энтeросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	200 г
Сукцинат ацетат гидроксипропил метилцеллюлозы	100 г
Триэтил цитрат	30 г
Очищенная вода	309 г
Этанол	720 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием	100 г
Микрокристаллическая целлюлоза	227 г
Кросповидон	5 г
Стеарил фумарат натрия	1 г

Шарики, покрытые разделяющим слоем, получают, как в примере 2 Слой энтeросолюбильного покрытия наносят в псевдоожиженном слое из раствора вода/этанол Твердость по Викерсу шариков, покрытых энтeросолюбильным покрытием, составляет величину 5 Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием, и наполнители для таблеток смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 1

#### Пример 14

Слой энтeросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	200 г
Сополимер метакриловой кислоты	200 г
Полиэтиленгликоль 400	60 г
Моно- и диглицериды	10 г
Полисорбат 80	1 г
Очищенная вода	391 г
Защитный слой	
Шарики, покрытые энтeросолюбильным покрытием	471 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	6 г
Стеарат магния	0,2 г
Очищенная вода	120 г
Таблетки	

Шарики, покрытые защитным слоем	140 г
Микрокристаллическая целлюлоза	114 г
Стеарил фумарат натрия	0,4 г

Шарики, покрытые разделяющим слоем, получают согласно примеру 13. Слой энтеросолюбильного покрытия и защитный слой наносят на шарики в аппарате с псевдоожиженным слоем. Шарики, покрытые защитным слоем, и наполнители для таблеток прессуют, используя таблетировающую машину с одним пуансоном (круглый, 12 мм).

#### Пример 15

Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	200 г
Сополимер метакриловой кислоты	40 г
Триэтил цитрат	12 г
Моно- и диглицериды	2 г
Полисорбат 80	0,2 г
Очищенная вода	78 г
Защитный слой	
Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием	200 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	4 г
Стеарат магния	0,1 г
Таблетки	
Шарики, покрытые защитным слоем	69 г
Микрокристаллическая целлюлоза	230 г
Стеарил фумарат натрия	0,7 г

Шарики, покрытые разделяющим слоем, получают согласно примеру 13. Слой энтеросолюбильного покрытия и защитный слой разбрызгивают на шарики в аппарате с псевдоожиженным слоем. Количество вещества слоя энтеросолюбильного покрытия соответствует толщине слоя энтеросолюбильного покрытия приблизительно 20 мкм. Шарики, покрытые защитным слоем, и наполнители для таблеток прессуют, используя таблетировающую машину с одним пуансоном (круглый, 10 мм). Вес таблетки приблизительно 332 мг, и твердость 70-77 Н.

#### Пример 16

Материал сердцевины	
(-)-Омепразол магния	300 г
Сферические зародыши сахара	300 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	75 г
Очищенная вода	1425 г
Разделяющий слой	
Материал сердцевины	295 г
Гидроксипропилцеллюлоза	29,5 г
Тальк	50,6 г
Стеарат магния	4,2 г
Очищенная вода	590 г
Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	300 г
Сополимер метакриловой кислоты	120 г
Триэтил цитрат	36 г
Моно- и диглицериды	6 г

Полисорбат 80	0,6 г
Очищенная вода	235 г
Таблетки	
Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием	150 г
Микрокристаллическая целлюлоза	342 г
Кросповидон	7 г
Стеарил фумарат натрия	0,7 г

Шарики, покрытые разделяющим слоем, получают в аппарате с псевдоожиженным слоем. Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием, и наполнители для таблеток смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 1.

#### Пример 17

Слой энтеросолюбильного покрытия	
Шарики, покрытые разделяющим слоем	500 г
Фталат ацетат целлюлозы	375 г
Диэтил фталат	150 г
Ацетон	2000 г
Этанол	2000 г
Защитный слой	
Шарики, покрытые энтеросолюбильным покрытием	500 г
Повидон	10 г
Очищенная вода	200 г
Таблетки	
Шарики, покрытые защитным слоем	100 г
Микрокристаллическая целлюлоза	300 г
Кросповидон	8 г
Стеарил фумарат натрия	1 г

Шарики, покрытые разделяющим слоем, получают как в примере 2. Слой энтеросолюбильного покрытия наносят в псевдоожиженном слое из раствора ацетон/этанол. Шарики, покрытые защитным покрытием, и наполнители для таблеток смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 1.

Результаты испытаний на устойчивость к кислоте шариков, покрытых энтеросолюбильным покрытием, и спрессованных таблеток представлены в таблице 1, ниже.

**Пример 7** Из-за низкой способности к сжатию усилие на пуансон должно быть очень высоким. Неожиданно не наблюдается уменьшения кислотостойкости после прессования.

#### Ссылочный пример I

Таблетки	
Шарики омепразола, покрытые энтеросолюбильным покрытием	180 г
Микрокристаллическая целлюлоза	219 г
Стеарил фумарат натрия	1 г

Шарики омепразола из Losec<sup>R</sup> 40 мг капсул смешивают с микрокристаллической целлюлозой и стерил фумаратом натрия, и прессуют в таблетки, используя таблетировающую машину с одним пуансоном.

Твердость по Викерсу шариков, покрытых энтеросолюбильным покрытием, составляет величину 22. Оснастка для получения таблеток круглая диаметром 10 мм. Усилие, действующее на пуансон, устанавливают равным 3,7 кН.

## Сыпучный пример II

## Таблетки

Шарики лансопризола, покрытые энтеросолюбивым покрытием (содержание Lanzo <sup>R</sup> 30 мг капсулы)	276 г
Микрокристаллическая целлюлоза	644 г

Шарики лансомепразола смешивают с микрокристаллической целлюлозой и прессуют в таблетки, используя таблетирующую машину с одним пуансоном. Твердость по Викерсу шариков, покрытых энтеросолюбивым покрытием, составляет величину 18. Оснастка для получения таблеток - круглая диаметром 12 мм. Усилие, действующее на пуансон, устанавливают равным 3,6 кН.

## Сыпучный пример III

Материал сердцевин	
Омепразол магния	15,0 кг
Сферические зародыши сахара	15,0 кг
Гидроксипропил метилцеллюлоза	2,25 кг
Очищенная вода	40 кг
Разделяющий слой	
Материал сердцевин	15,0 кг
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5 кг
Тальк	2,57 кг
Стеарат магния	0,21 кг
Очищенная вода	30 кг

## Слой энтеросолюбивого покрытия

Шарики, покрытые разделяющим слоем 200 г. Используют вещество для слоя энтеросолюбивого покрытия, описанное в *Drugs Made in Germany*, 37, № 2 (1994), p 53, Table 1 Formulation on 9 (таблица 1, состав № 9). Количество полимера для покрытия, рассчитанное в вышеуказанной ссылке, составляет 40% (вес/вес).

## Защитный слой

Шарики, покрытые энтеросолюбивым покрытием	291 г
Гидроксипропил метилцеллюлоза	4 г
Стеарат магния	0,2 г
Очищенная вода	80 г
Таблетки	
Шарики, покрытые защитным покрытием	75 г
Микрокристаллическая целлюлоза	174 г
Стеарил фумарат натрия	0,6 г

Наслаивание из суспензии проводят в аппарате с псевдоожиженным слоем. Омепразол магния разбрызгивают на сферические зерна сахара из водной суспензии, содержащей растворенное связующее. Разделяющий слой, слой энтеросолюбивого покрытия и защитный слой разбрызгивают на шарики в аппарате с псевдоожиженным слоем. Наносят защитный слой для предотвращения прилипания шариков до таблетирования. Шарики, покрытые разделяющим слоем, и наполнители для таблеток смешивают и прессуют в таблетки, как описано в примере 1. Усилие, действующее на пуансон сверху, устанавливают равным 5 кН.

Результаты испытаний на устойчивость к кислоте шариков, покрытых энтеросолюбивым покрытием, и спрессованных таблеток представлены в таблице 2, ниже.

## Получение активного вещества

Омепразол магния, используемый в некоторых примерах, получают в соответствии со способом, представленным в WO 95/01977, цитированном выше. Омепразол, используемый в примере 10, раскрыт в EP-A1-0005129, на который здесь ссылаются. Омепразол натрия, используемый в примере 12, раскрыт в EP-A1-0124495, на который здесь ссылаются. Соли индивидуальных энантиомеров омепразола, используемые, например, в примере 16, получают согласно способу, представленному в WO 94/27988, цитированному выше, и предпочтительно описанному в примерах А и В ниже.

## Пример А. Получение магниевого соли (-)-омепразола

Магний (0,11 г, 4,5 ммоль) растворяют и подвергают взаимодействию с метанолом (50 мл) при 40°C с каталитическим количеством метилена-хлорида. Взаимодействие проводят в атмосфере азота и завершают через пять часов. При комнатной температуре к раствору метоксида магния добавляют смесь двух энантиомеров [90%(-)-изомер и 10% (+)-изомер] 5-метокси-2[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]-сульфинил]-1Н-бензимидазола (2,84 г, 8,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 часов, после чего добавляют небольшое количество воды (0,1 мл) для того, чтобы осадить неорганические соли магния. После 30 минут перемешивания, эти неорганические соли отфильтровывают и раствор концентрируют на роторном испарителе. Остаток представляет собой теперь концентрированный метанольный раствор смеси энантиомеров (т.е., названное соединение, содержащее в качестве примеси (+)-изомер), с оптической чистотой (энантиомерный избыток, э.и. (e.e.)) 80%. Смесь разбавляют ацетоном (100 мл) и после перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут, получают белый осадок. Дополнительное перемешивание в течение 15 минут и последующая фильтрация приводит к получению 1,3 г (50%) названного соединения в виде белых кристаллов. Хиральные анализы кристаллов и маточного раствора осуществляют с помощью хроматографии на аналитической хиральной колонке. Оптическая чистота кристаллов и маточного раствора, как установлено, составляет 98,4% э.и. и 64,4% э.и., соответственно. Таким образом, оптическая чистота (э.и.) повышается с 80% до 98,4% просто путем кристаллизации Mg-соли из смеси ацетона и метанола. Как показано методом рентгеновской дифракции порошка, продукт является кристаллическим, и, как установлено методом атомной абсорбционной спектроскопии, содержание магния составляет 3,44% [ $\alpha_D^{20} = -131,5^{\circ}$  (c=0,5%, метанол)].

## Пример В. Получение магниевого соли (+)-омепразола

Магний (0,11 г, 4,5 ммоль) растворяют и подвергают взаимодействию с метанолом (50 мл) при 40°C с каталитическим количеством метилена-хлорида. Взаимодействие проводят в атмосфере азота и завершают через пять часов. При комнатной температуре к раствору метоксида магния добавляют смесь двух энантиомеров [90%(+)-изомер и 10% (-)-изомер] 5-метокси-2[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]-сульфинил]-1Н-бензимидазола (2,84 г, 8,2 ммоль). Смесь перемешивают

в течение 12 часов, после чего добавляют небольшое количество воды (0,1 мл) для того, чтобы осадить неорганические соли магния. После 30 минут перемешивания, эти неорганические соли отфильтровывают и раствор концентрируют на ротаторном испарителе. Остаток представляет собой теперь концентрированный метанольный раствор смеси энантиомеров (т.е., названное соединение, содержащее в качестве примеси (-)-изомер), с оптической чистотой (энантиомерный избыток, э.и., е.е.) 80%. Смесь разбавляют ацетоном (100 мл) и после перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа, получают белый осадок. Дополнительное перемешивание в течение 30 минут и последующая фильтрация приводит к получению 0,35 г названного соединения в виде белых кристаллов. Дополнительное перемешивание маточного раствора в течение 24 часов при ком-

натной температуре приводит к получению еще 1,0 г (общий выход = 52%). Хиральные анализы кристаллов и второго маточного раствора осуществляют с помощью хроматографии на аналитической хиральной колонке. Оптическая чистота первых кристаллов составляет 98,8% э.и. и 99,5% э.и., соответственно. Оптическая чистота маточного раствора, как найдено, составляет 57% э.и. Таким образом, оптическая чистота (э.и.) повышается с 80% до приблизительно 99% просто путем кристаллизации Mg-соли из смеси ацетона и метанола. Как показано методом рентгеновской дифракции порошка, первый осадок является кристаллическим, и, как установлено методом атомной абсорбционной спектроскопии, содержание магния в той же самой фракции составляет 3,49%  $[\alpha]_D^{20} = +135,6^\circ$  (c=0,5%, метанол)

Таблица 1

Пример №	Кислотостойкость, шарики (%)	Кислотостойкость, таблетки (%)
1	91	90
2	99	96
3	96	90
4	91	90
5	94	96
7	95	97
9	96	95
10	97	88
11	94	93
13	98	95
14	99	95
15	98	94
16	97	94

## Замечания

Неожиданно, кислотостойкость таблетки, показывает, что слой энтеросолюбильного покрытия данного изобретения хорошо выдерживает прессование

Таблица 2

Пример, №	Кислотостойкость, шарики (%)	Кислотостойкость таблетки (%)
I	97	6
II	98	25
III	98	82

## Замечания

Как можно видеть из представленных данных, слой энтеросолюбильного покрытия изученных продуктов, включая два фирменных продукта (ссылочные примеры I и II), не обладает механическими свойствами, требуемыми для того, чтобы выдержать прессование в таблетки

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

