



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71541

(13) C2

(51) 7 A61K31/44,9/22,9/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ОМЕПРАЗОЛУ

1

(21) 99116247  
(22) 18.05.1998  
(24) 15.12.2004  
(86) PCT/SE98/00922, 18.05.1998  
(31) 9702000-2  
(32) 28.05.1997  
(33) SE  
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.  
(72) Еріксон Магнус, SE, Йозефссон Ларс, SE  
(73) АСТРА АКТИСБОЛАГ, SE  
(56) EP A0 247 983  
WO A9601623  
US A5 372 998  
(57) 1. Пероральна фармацевтична композиція з ентросолюбильною оболонкою, що містить як активний інгредієнт сполуку, яка вибрана з групи, що складається з омепразолу, його лужної солі, (-)-енантіомера омепразолу та лужної солі (-)-енантіомера омепразолу, при цьому композиція містить матеріал серцевини з активного інгредієнта та, як варіант, реагуючу з лугами сполуку, активний інгредієнт знаходиться у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами, як-то зв'язуючі, наповнювачі та/або роздрібнювачі, а на вказаному матеріалі серцевини - відокремлюючий шар та ентросолюбильну оболонку, яка **відрізняється** тим, що як зв'язуюче та/або складову відокремлюючого шару використовують гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) низької в'язкості з температурою помутніння щонайменше 45,6°C, яку визначено як температуру, при якій прозорість системи складає 96 %, або як зв'язуюче та/або складову відокремлюючого шару використовують гідроксипропілметилцелюлозу низької в'язкості, що має температуру помутніння щонайменше 44,5°C, яку визначено як температуру, при якій прозорість системи складає 95 %.  
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ГПМЦ низької в'язкості використовують як складову відокремлюючого шару.  
3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що ентросолюбильна оболонка містить співполімер метакрилової кислоти.  
4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ГПМЦ низької в'язкості використовують як зв'язуюче.

2

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ГПМЦ низької в'язкості має меншу за 7,2 сП в'язкість у 2 % водному розчині.  
6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є омепразол.  
7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є магнієва сіль омепразолу.  
8. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є магнієва сіль (-)-енантіомера омепразолу.  
9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що її використовують для виробництва лікувального засобу для лікування кишково-шлункових захворювань.  
10. Спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції з ентросолюбильною оболонкою, визначеної за п. 1, за яким активну речовину, яка змішана, як варіант, з реагуючою з лугами сполукою та/або зв'язуючим, формують у матеріал серцевини, вказаний матеріал серцевини покривають відокремлюючим шаром, а потім наносять ентросолюбильну оболонку, який **відрізняється** тим, що відокремлюючий шар містить ГПМЦ низької в'язкості з температурою помутніння щонайменше 45,6°C, при якій прозорість системи складає 96 %.  
11. Спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції з ентросолюбильною оболонкою, визначеної за п. 1, за яким активну речовину, яка змішана, як варіант, з реагуючою з лугами сполукою та/або зв'язуючим, формують у матеріал серцевини, вказаний матеріал серцевини покривають відокремлюючим шаром, а потім наносять ентросолюбильну оболонку, який **відрізняється** тим, що відокремлюючий шар містить ГПМЦ низької в'язкості з температурою помутніння щонайменше 44,5°C, при якій прозорість системи складає 95 %.  
12. Спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції з ентросолюбильною оболонкою, визначеної за п. 1, за яким активну речовину, змішану, як варіант, з реагуючою з лугами сполукою, змішують з зв'язуючим та формують у матеріал серцевини, на вказаний матеріал серцевини наносять щонайменше один шар ентросолюбильної оболонки, який **відрізняється** тим, що зв'язуюче містить ГПМЦ низької в'язкості з температурою помутніння щонайменше 45,6°C, при якій прозорість системи складає 96 %.

(13) C2

(11) 71541

(19) UA

13. Спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції з ентросолюбільною оболонкою, визначеної за п. 1, за яким активну речовину, змішану, як варіант, з реагуючою з лугами сполукою, змішують з зв'язуючим та формують у матеріал серцевини, на вказаний матеріал серцевини наносять щонайменше один шар ентросолюбільної оболонки, який **відрізняється** тим, що зв'язуюче

містить ГПМЦ низької в'язкості з температурою помутніння щонайменше 44,5°C, при якій прозорість системи складає 95 %.

14. Спосіб лікування кишково-шлункових захворювань у ссавців, включаючи людину, який **відрізняється** тим, що потребуючим призначають терапевтично ефективну дозовану фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-8.

Згідно з винаходом запропоновано пероральну фармацевтичну композицію, що включає нестійкий в кислотах інгібітор  $H^+, K^+$ -АТФази, омепразол. Композиція представлена у вигляді разових доз для багаторазового прийому і включає багаточисельні разові дози омепразолу з ентросолюбільною оболонкою. Конкретніше, разові дози включають матеріал серцевини з омепразолу та, як варіант, реакційноздатної в лужному середовищі речовини у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, як-то зв'язувальні, наповнювальні та/або дезінтеграційні засоби. Крім того, кожна разова доза включає відокремлюючий шар для розділення ентросолюбільної оболонки та матеріалу серцевини. Відокремлюючий шар та/або, як варіант, зв'язувальний засіб складаються з високоякісної гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та, як варіант, фармацевтичного наповнювачу. Точніше, якість ГПМЦ означає певну температуру помутніння.

Крім того, згідно з винаходом запропоновано високоякісну ГПМЦ у виробництві фармацевтичної композиції з омепразолом і використання такої фармацевтичної композиції в медицині.

Омепразол, його лужна сіль, (-)-енантіомер омепразолу та лужна сіль (-)-енантіомеру омепразолу, що позначені далі як омепразол, використовують при лікуванні пов'язаних зі шлунковою кислотою хвороб. Омепразол та його фармацевтично прийнятні солі описано в EP 5129, а декілька конкретних лужних солей омепразолу описано в EP 124495 та WO 95/01977. Деякі солі одиничних енантіомерів омепразолу та їх виготовлення описано у WO 94/27988.

Омепразол, як загальновідомо, корисний для інгібування секреції шлункової кислоти у ссавців та людини регулюванням секреції шлункової кислоти на кінцевій стадії шляху секреції кислоти. Тому, в загальному плані, його можна використовувати для попередження та лікування пов'язаних зі шлунковою кислотою хвороб ссавців та людини, включаючи, наприклад, стравохідний рефлюкс, гастрити, дуоденіти, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Крім того, його можна використовувати для лікування інших шлунково-кишкових розладів, коли потрібне інгібування шлункової кислоти, наприклад, у пацієнтів при лікуванні нестероїдними антизапальними засобами, пацієнтів з невиразковою диспепсією, пацієнтів з симптомами стравохідно-шлункового рефлюксу, а також пацієнтів з гастриномією. Його можна також застосовувати до пацієнтів в ситуації інтенсивного догляду, до пацієнтів з гострою вищою кишково-шлунковою кровотечею,

до операції та після неї для попередження аспірації шлункової кислоти та попередження і лікування стресової ульцерації. Крім того, він може бути корисним при лікуванні псоріазу, а також інфекції *Helicobacter* та споріднених з нею захворювань і лікуванні та профілактиці запальних станів у ссавців, включаючи людину.

Однак, омепразол є схильним до розкладання та перетворення в кислотах та нейтральному середовищі. Розкладання стимулюють кислотні сполуки і стабілізує наявність в суміші лужних сполук. Стабільність омепразолу залежить також від вологості, температури, органічних розчинників та, деякою мірою, від світла.

З огляду на стабільність омепразолу ясно, що тверда форма для перорального дозування повинна бути захищеною від контакту з кислим шлунковим соком і що омепразол треба переносити в неушкодженному стані до тої частини кишково-шлункового тракту, де рН близьке до нейтрального і можливе швидке поглинання.

Фармацевтичну форму для перорального дозування омепразолу краще захищати від контакту з кислим шлунковим соком шаром ентросолюбільної оболонки. В EP 247983 описана така композиція омепразолу з ентросолюбільною оболонкою. Композиція містить омепразол в складі серцевини разом з лужною сіллю, або містить лужну сіль омепразолу, як варіант, разом з лужною сіллю, а серцевина покрита відокремлюючим шаром та ентросолюбільною оболонкою. У WO 96/01623 описана композиція омепразолу у формі таблеток для багаторазового дозування.

Композиції для перорального прийому, що описані в EP 247983, а композиції у формі таблеток - у WO 96/01623, є багаточисельними композиціями з ентросолюбільною оболонкою, що містять чи можуть містити відокремлюючий шар для розділення кислотної ентросолюбільної оболонки та омепразолу, що є чутливою до кислоти речовиною. ГПМЦ низької в'язкості можна використовувати як зв'язувальний засіб у матеріалі серцевини, а також як шар, що відділяє матеріал серцевини від ентросолюбільної оболонки в описаних композиціях. Якість усіх інгредієнтів, включаючи ГПМЦ, які використано у фармацевтичних препаратах, повинна повністю відповідати суворим критеріям, наприклад, вимогам фармакопейних монографій.

Швидкість вивільнення омепразолу з фармацевтичних дозованих форм може впливати на загальний ступінь поглинання омепразолу в загальний кровообіг (Pilbrant and Cedenberg, Scand. J. Gastroenterology 1985, 20 (suppl. 108), 113-120).

Тому обмеження швидкості вивільнення омепразолу з фармацевтичної композиції встановлено в маркетинговій апробації продуктів.

Несподівано було виявлено, що різні партії ГПМЦ низької в'язкості, що повністю відповідають фармакопейним вимогам, при використанні в якості зв'язувальних засобів при утворенні серцевини з вмістом омепразолу, або як матеріалу для відокремлюючого шару багатшарових композицій омепразолу з ентросолубільною оболонкою, можуть відрізнятися з огляду на їх здатність впливати на швидкість вивільнення омепразолу у моделюючій кишковій рідині, USP, *in vitro*. Одною з цілей дослідження здатності ГПМЦ впливати на швидкість вивільнення омепразолу є його розчинність у воді.

Розчинність ГПМЦ у воді зменшується при зростанні температури, що обумовлено розділенням полімерної фази. Це спостерігали як помутніння розчину полімеру при зростанні температури. Температура помутніння є температурою, при якій відбувається розділення полімерної фази. Температуру помутніння визначають вимірюванням прозорості розчину полімеру. Прозорість певної системи з розчинним полімером, яка є прозорим розчином полімеру без помутніння, приймають за 100%. В цій патентній заявці температуру помутніння визначено як температуру, при якій прозорість певної системи досягає 96%, коли використовують прилад від Mettler. Для інших систем та інших приладів визначення пропускання світла температура помутніння може бути особливою для кожної системи.

Одною з проблем, якої можна позбутися новою композицією та використанням високоякісної ГПМЦ, є можливість зменшення кількості відбракованої продукції. В економічному аспекті перевагою є точне визначення та контроль якості ГПМЦ та позбавлення від виробництва фармацевтичного продукту низької якості.

Було винайдено, що підходящою для багатшарової фармацевтичної композиції омепразолу з ентросолубільною оболонкою є високоякісна ГПМЦ з температурою помутніння не менше 45,6°C, що визначена як температура, при якій прозорість системи дорівнює 96% при вимірюванні приладом Mettler FP90/FP 81C. З іншого боку, при визначенні іншим інструментом температура помутніння може бути визначеною не менше за 44,5°C при визначенні температури, при якій прозорість системи дорівнює 95% при вимірюванні на спектрофотометрі. Два різних типи приладів, використаних при визначенні температури помутніння, детальніше описано далі в експериментальному розділі. Вища межа для температури помутніння не є критичною, тому визначати її потреби нема.

ГПМЦ використовують як зв'язувальний засіб та/або як складову відокремлюючого шару між матеріалом серцевини та ентросолубільною оболонкою. Високоякісна ГПМЦ, що визначена згідно з винаходом, відповідає критеріям швидкості вивільнення омепразолу та є придатною для перорального прийому омепразолу.

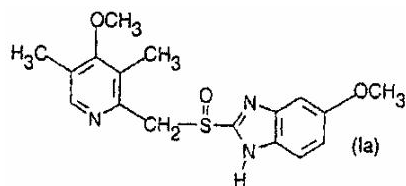
Фіг.1 показує два графіки, що представляють дві різних партії ГПМЦ низької в'язкості, що позначені тип А та тип Б. Графіки показують визначення

температури помутніння для обох партій ГПМЦ, використовуваних як складові відокремлюючого шару, описаного нижче в прикладі 1. З відокремлюючим шаром з вмістом ГПМЦ типу А вивільнення омепразолу було неприйнятним для фармацевтичного продукту, а з вмістом ГПМЦ типу Б жодної з розглянутих проблем відносно швидкості вивільнення омепразолу з композиції для перорального прийому не виникало.

Фіг.2 показує той же експеримент, що для фіг.1, що описаний в прикладі 2, але визначення температури помутніння проводили на іншому обладнанні.

Фіг.3 показує два графіки, що представляють вивільнення омепразолу з матеріалу серцевини з двома різними партіями ГПМЦ низької в'язкості, що використано як зв'язувальний засіб, яке описане нижче в прикладі 3. Поперекові риси позначають стандартну похибку визначення. Вивільнення омепразолу визначали спектрофотометрією при 302нм, а графіки показують, що вивільнення омепразолу є повільнішим зі зв'язувальним засобом типу А у порівнянні з типом Б.

Матеріал серцевини. Омепразол формули Іа використовують переважно в пероральних композиціях у формі фармацевтично прийнятої солі, як-то з лужним металом, що вибраний з групи, яка складається з Mg, Ca, Na та K, краще Mg. Омепразол можна також використовувати у формі (-)-енантіомеру або солі (-)-енантіомеру з лужним металом.



Матеріал серцевини для окремих багатшарових гранул з ентросолубільною оболонкою можна скомпонувати та отримати різними способами, як це описано в EP 247983 та WO 96/01623, що наведені як посилання. Наприклад, омепразол змішують з фармацевтичними складовими з отриманням кращих властивостей для обробки та переробки та придатної концентрації омепразолу в готовій суміші. Можна використовувати фармацевтичні складові, як-то наповнювачі, зв'язувальні, пом'якшувальні, дезінтеграційні засоби, ПАР та інші фармацевтично прийнятні добавки.

Омепразол переважно, як варіант, після змішування з лужною сполукою, перемішують з придатними складовими, що включають зв'язувальний засіб, та формують у матеріал серцевини. Вказаний матеріал серцевини можна виробити екструзією/сфероїдизацією, клубкуванням чи компресією, використовуючи для обробки різне обладнання. Сформований матеріал серцевини може мати розмір менший за приблизно 2мм. Вироблений матеріал серцевини можна далі покрити різними інгредієнтами, що містять, як варіант, активну речовину, та/або використати для подальшої обробки.

З іншого боку, як матеріал серцевини для подальшої обробки можна використати інертні зернятка, покриті активною речовиною (активною ре-

човиною, як варіант, може бути суміш з лужною сполукою). Зернятка, які треба покрити активною речовиною, можуть бути нерозчинними у воді і включати різні оксиди, целюлози, органічні полімери та інші матеріали, поодинокі чи в суміші, або водорозчинні зернятка, що включають різні неорганічні солі, цукри, непарелі та інші матеріали, поодинокі чи в суміші.

Перед покриттям зерняток, наприклад, на гранульовальному або напильовальному покривальному обладнанні, омепазол змішують зі зв'язувальним засобом та, як варіант, з іншими компонентами, якими можуть бути зв'язувальні, дезінтеграційні засоби, наповнювачі, ПАР, лужні добавки та інші фармацевтично прийнятні інгредієнти, поодинокі чи в суміші.

Зв'язувальними засобами є, наприклад, целюлози, як-то ГПМЦ, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза та натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідон, цукри, крохмалі, та інші фармацевтично прийнятні речовини зі зв'язувальними властивостями. При використанні як зв'язувального засобу ГПМЦ її якість переважно відповідає точці помутніння не меншій за 45,6°C, яку визначено вимірюванням приладом Mettler FP90/FP 81C, де пропускання світла певною системою дорівнює 96%, або з іншого боку, при визначенні іншим інструментом температура помутніння не менше за 44,5°C при визначенні температури, при якій пропускання світла дорівнює 95% при вимірюванні на спектрофотометрі. Придатні ПАР вибирають з групи фармацевтично прийнятних неіоногенних чи іоногенних ПАР, як наприклад, лаурилсульфат натрію.

Активну речовину можна також змішати з лужною фармацевтично прийнятною речовиною (чи речовинами). Такі речовини можна вибрати, але без обмеження, серед солей натрію, калію, кальцію, магнію та алюмінію - фосфатів, карбонатів, цитратів, та інших солей придатно слабких органічних та неорганічних кислот, співосаду гідроксиду алюмінію та гідрокарбонату натрію, речовин, які звичайно використовують як антикислотні препарати, як-то гідроксиди алюмінію, кальцію та магнію, оксиду магнію та такі композити, як  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3$ ,  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  або подібні сполуки, органічних pH-буферних речовин, як-то григидрокарбонату метиламінометан, основні амінокислоти та їх солі, або інших подібних фармацевтично прийнятних pH-буферних речовин.

Інакше вищезгаданий матеріал серцевини можна виготовити способами розпилювальної сушки та розпилювального згущення.

Відокремлюючий шар. Матеріал серцевини з вмістом омепазолу треба згідно з EP 247983 відділяти від полімеру(ів) ентросоліюбильної оболонки з вмістом вільних карбоксильних груп, які можуть інакше викликати розкладання/обезбарвлювання омепазолу протягом нанесення ентросоліюбильної оболонки або зберігання.

Згідно з винаходом відокремлюючий шар включає високоякісну ГПМЦ з низькою в'язкістю, особливо ГПМЦ з в'язкістю переважно меншою за 7,2сП в 2% водному розчині. Високоякісна ГПМЦ

повинна мати температуру помутніння переважно щонайменше 45,6°C, яку визначено вимірюванням приладом Mettler, або на іншому приладі та системі, як детально описано в експериментальному розділі. Температуру помутніння визначали в суміші буферу з вмістом гідрофосфату натрію та штучного шлункового соку з pH 1,2 в пропорції 4:5. Використовуваний для визначення температури помутніння змішаний розчин має pH 6,75-6,85. Масова частка ГПМЦ в змішаному розчині складає 1,2% для приладу Mettler. Детальніше про склад змішаного розчину можна довідатися з експериментального розділу.

З іншого боку, якість ШМЦ визначають способом, що корелює з вищеописаним, наприклад БІЧ-спектрометрією.

Такі добавки, як пластифікатори, барвники, пігменти, наповнювачі, антизгущувальні та антистатичні засоби, як наприклад, стеарат магнію, діоксид титану, тальк та інші добавки також можна включати у відокремлюючий шар(и).

Шар(и) ентросоліюбильної оболонки. Один чи більше шар ентросоліюбильної оболонки наносять на матеріал серцевини придатними способами покриття. Матеріал ентросоліюбильної оболонки може бути диспергованим чи розчинним у воді чи придатному органічному розчиннику. Можна використати один чи більше полімер ентросоліюбильної оболонки, окремо чи в комбінації, наприклад, розчин чи дисперсію співполімерів метакрилової кислоти, ацетат, фталат, ацетат-бутират, ацетат-тримелітат целюлози, фталат, ацетат-сукцинат ГПМЦ, полівініл-ацетат-фталат, карбоксиметилцелюлозу, гумілак, або інші придатні для ентросоліюбильної оболонки полімери. З точки зору захисту довкілля кращим є спосіб водного покриття. За таким способом краще використовувати співполімери метакрилової кислоти.

Ентросоліюбильні оболонки для отримання підходящих механічних властивостей, як-то гнучкості та твердості, можуть включати фармацевтично прийнятні пластифікатори. Такими пластифікаторами є, наприклад, без обмеження, триацетин, естери лимонної, фталевої кислот, дибутилсебацат, цетиловий спирт, поліетиленгліколі, полісорбати чи інші. Кількість пластифікатору оптимізують для кожної формули ентросоліюбильної оболонки відповідно до вибраного полімеру ентросоліюбильної оболонки, вибраного пластифікатору та нанесеної кількості вказаного полімеру. Такі добавки, як диспергувальні засоби, барвники, пігменти, полімери, наприклад, полі(етилакрилат, метилметакрилат), антизгущувальні та протиспінуючі засоби також можна включати в ентросоліюбильні оболонки. Інші сполуки можна додавати для збільшення товщини плівки та для зменшення дифузії кислого шлункового соку до нестійкої в кислоті речовини.

Для захисту активної в кислоті речовини ентросоліюбильні оболонки переважно мають товщину щонайменше приблизно 10µm. Максимальна товщина нанесеного ентросоліюбильної оболонки обмежується, звичайно, тільки умовами обробки.

Гранули чи об'єкти, покриті відокремлюючим шаром, можна далі покрити одним чи більше перекриваючими шарами. Перекриваючі шари можна наносити на гранули з ентросоліюбильною

оболонкою способами покриття чи нанесення на придатному обладнанні, як-то покривальному піддоні, покривальному грануляторі або в псевдозрізному шарі з використанням води та/або органічного розчинника для нашарування.

Кінцева дозована форма. Виготовленими гранулами можна заповнювати тверді желатинові капсули або пресувати з придатними наповнювачами для таблетування у таблетки. Кінцеві дозовані форми включають шипучі таблетки, а також комбінації омепразолу з іншими активними інгредієнтами, як наприклад, антибактеріальні речовини, нестероїдні антизапальні засоби, засоби для рухомості або нейтралізатори кислоти.

Експериментальний розділ

Приклади 1 та 2. Випробування гранул омепразолу, покритих ГПМЦ низької в'язкості двох різних типів в якості складового відокремлюючого шару.

Гранули омепразолу, виготовлені способом згідно з EP 247983 (що відповідає гранулам з капсул Losec®), випробували на швидкість вивільнення омепразолу. Згідно з вимогами маркетингу до композицій капсул Losec® щонайменше 75% омепразолу дози повинно вивільнитися в буферному розчині протягом 30 хвилин.

Гранули попередньо піддали дії штучного шлункового соку USP (без ферментів) при 37°C протягом 2 годин. Потім рідинною хроматографією визначали вивільнення ліків у буферному розчині з рН 6,8 протягом 30 хвилин. Буферний розчин з рН 6,8 був сумішшю 100 частин штучного шлункового соку USP (без ферментів) та 80 частин 0,235M розчину гідрофосфату натрію, рН повинен бути 6,75-6,85. Штучний шлунковий сік USP (без ферментів) виготовили розчиненням 2,0г NaCl та 7,0мл концентрованої гідрохлоридної кислоти у воді (до 1000мл). 0,235M розчин гідрофосфату натрію виготовили розчиненням 41,8г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у воді (до 1000мл).

У композицію випробуваних гранул омепразолу входять

I. Матеріал серцевини виготовили такого складу

Омепразол	10,4кг
Маніт	74,3кг
Гідроксипропілцелюлоза	3,1кг
Мікрокристалічна целюлоза	2,1кг
Безводна лактоза	4,2кг
Гідрофосфат натрію	0,41кг
Лаурилсульфат натрію	0,26кг
Вода(прибл.)	19кг

II. Виготовлений матеріал серцевини покривали нашаруванням відокремлюючого шару, який складається з ГПМЦ типу А чи типу Б. Відокремлюючі шари нижченаведеного складу нанесли в сталій кількості.

Непокриті вищеописані гранули	120кг
ГПМЦ (6сП)	4,8кг
Вода	96кг

III. Виготовлений матеріал серцевини, покритий відокремлюючим шаром, далі покривали нашаруванням ентросолуючої оболонки такого складу.

Вищеописані гранули	120кг
Співполімер метакрилової кислоти	27,3кг
Поліетиленгліколь	2,7кг
Вода	150кг

Виготовлені з відокремлюючим шаром з ГПМЦ (6сП) двох різних якостей, тобто типів А та Б, гранули омепразолу досліджували, як описано вище. Гранули виготовили з одної партії омепразолу та з однаковим матеріалом ентросолуючої оболонки. В буферному розчині визначили вивільнення омепразолу протягом 30 хвилин.

Температуру помутніння визначали на двох різних приладах. У прикладі 1 використовували куплений у Mettlers прилад, а у прикладі 2 використовували обладнаний нагрівальним змійовиком та мішалкою спектрофотометр. Умови експерименту та використані прилади описано нижче.

Гранули з вмістом ГПМЦ	Температура помутніння (°C)		Вивільнення омепразолу з гранул з ентросолуючою оболонкою (%)
	Пр.1 (n=2)	Пр.2 (n=1)	
Тип А	44,4	42,5	69 (60-84)
Тип Б	47,5	47,2	93 (93-94)

Результати визначення температури помутніння для ГПМЦ двох якостей показані на фіг.1 та 2. Як можна побачити з вищенаведеної таблиці, у випадку ГПМЦ типу А вивільнення омепразолу для фармацевтичного продукту неприйнятне, а у випадку ГПМЦ типу Б відносно швидкості вивільнення омепразолу при пероральному прийомі не виникло ніяких проблем.

Результати ряду експериментів з різними партіями ГПМЦ вказують, що ГПМЦ з температурою помутніння щонайменше 45,6°C є підходящим для виконання регуляторної функції відносно швидкості вивільнення омепразолу, за умови, що температуру помутніння визначено на купленому у Mettler приладі.

Визначення температури помутніння проводили на приладі Mettler у такий спосіб. Температуру помутніння типів ГПМЦ визначали в суміші буферу

з вмістом гідрофосфату натрію та штучного шлункового соку з рН 1,2 в пропорції 4:5. Використовуваний для визначення температури помутніння змішаний розчин має рН 6,75-6,85. Масова частка ГПМЦ (6сП) в змішаному розчині складала 1,2%. Для точності визначення температури помутніння важливо, щоб використаним був вибраний прилад. Прилад Mettler включає такі складові: центральний процесор Mettler FP90, вимірювач FP81C та трубка для визначення температури нагріву ME-18572. Використовували температури в межах 35,0-55,0°C, а швидкість нагріву - 1°C/хвил. Результати показано на фіг.1.

З іншого боку, для визначення температури помутніння використовували спектрофотометр з нагрівальним змійовиком та мішалкою. Масова частка ГПМЦ (6сП) в буферному розчині складала 1,0%. Вимірювали залежність прозорості від тем-

ператури. В залежності від природи ГПМЦ потрібний температурний інтервал змінювали. Для більшості зразків підходящим був температурний інтервал в межах 35,0-50,0°C. Затримка часу при кожній новій установці температури перед виміром прозорості була 5 хвилин. Результати показано на фіг.2.

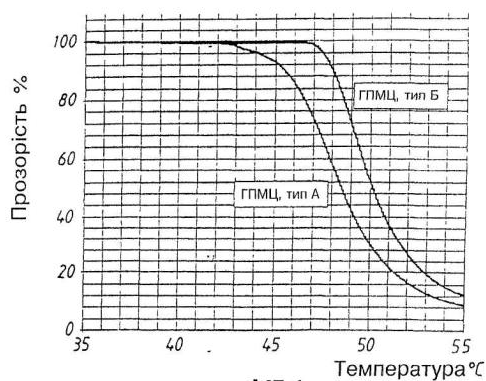
Приклад 3. Випробування різних типів ГПМЦ низької в'язкості в якості зв'язувального засобу при виготовленні матеріалу серцевини гранул.

Матеріал серцевини нижченаведеного складу нашаровували напильованням у киплячому шарі. Водну суспензію магнієвої солі омепразолу та ГПМЦ напильовали на цукрові кульки. Дві партії гранул виготовили із застосуванням ГПМЦ типів А та Б, відповідно. Для обох дослідів використовували

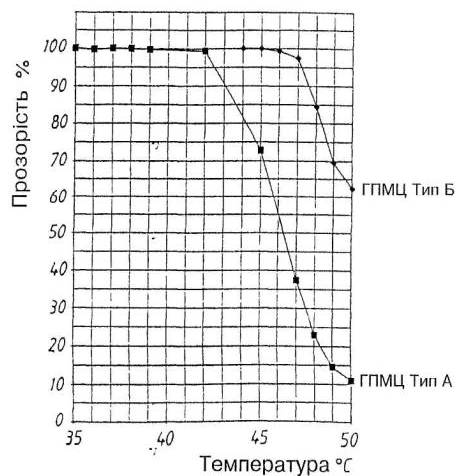
одну партію магнієвої солі омепразолу.

Цукрові кульки	200г
Магнієва сіль омепразолу	200г
ГПМЦ (6сП)	30г
Вода	920г

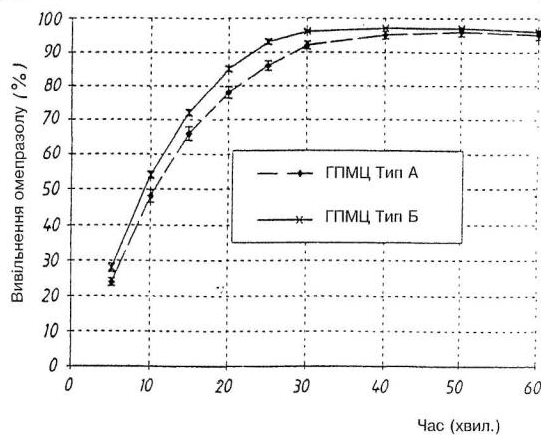
Виготовлені гранули досліджували на швидкість вивільнення омепразолу в буферному розчині з рН 6,8 такого ж складу, як в прикладі 1, при 37°C та швидкості обертання мішалки 100об/хвил. Вивільнення омепразолу контролювали спектрофотометрично (302нм). Результати наведено на фіг.3. Графік показує, що у випадку ГПМЦ типу А є затриманим у порівнянні з типом Б. Оскільки гранули не були покриті відокремлюючим шаром та ентросоліюбильною оболонкою, їх не витримували попередньо в штучному шлунковому соку.



ФІГ.1



ФІГ.2



ФІГ.3