



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61988

(13) C2

(51) 7 A61K31/44,9/54

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) МІКРОГРАНУЛИ ОМЕПРАЗОЛУ, ЗАХИЩЕНІ ВІД ШЛУНКОВОГО СОКУ, СПОСІБ ЇХНЬОГО ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ**

1

(21) 2000085071
(22) 10 08 1998
(24) 15 12 2003
(86) PCT/FR98/01783, 10 08 1998
(31) 98/01098
(32) 30 01 1998
(33) FR
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.
(72) Дебрежеа Патріс, FR, Ледюк Жерар, FR, Урі Паскаль, FR, Сюплі Паскаль, FR
(73) ЕТІФАРМ, ES
(56) EP-A-0 342 522
WO-A-96/01624
WO-A-98/19668
WO-A-93/25204
WO-A-97/12581
WO-A-98/52564
(57) 1 Мікрогранули омепразолу, що складаються кожна з активного шару, який містить активний початок, і зовнішнього шару, що захищає від шлункового соку, який містить агент, що захищає від шлункового соку, які відрізняються тим, що активний шар містить гідрофобну речовину
2 Мікрогранули за п 1, які відрізняються тим, що активний шар містить гідрофобну речовину, що складає 5-40 ваг. % від ваги омепразолу
3 Мікрогранули за п 1 або 2, які відрізняються тим, що активний шар покрито щонайменше одним захисним шаром
4 Мікрогранули за будь-яким з пп 1-3, які відрізняються тим, що захисний шар містить розріджувач або покриваючий агент, у комбінації з гідрофобним пластифікатором
5 Мікрогранули за будь-яким з пп 1-4, які відрізняються тим, що в зовнішньому шарі, який захищає від шлункового соку, агент, що захищає від шлункового соку, присутній в комбінації з гідрофобним агентом
6 Мікрогранули за будь-яким з пп 1-5, які відрізняються тим, що кожна мікрогранула містить - шар активного початку, що містить омепразол, зв'язувальну речовину, обрану з будь-яких фармацевтично прийнятних зв'язувальних речовин, гідрофобну речовину і солюбілізатор активного початку,

2

- перший захисний шар, що містить один або декілька фармацевтично прийнятних розріджувачів і зв'язувальну речовину,
- другий гідрофобний захисний шар, що містить покриваючий агент і гідрофобний пластифікатор,
- шар, що захищає від шлункового соку, який містить ентеричний плівкотвірний агент, пластифікатор і гідрофобну речовину
7 Мікрогранули за п 6, які відрізняються тим, що гідрофобна речовина, яка міститься в активному шарі, обрана із силіконових олій
8 Мікрогранули за пп 6 або 7, які відрізняються тим, що солюбілізатор являє собою неіонну поверхнево-активну речовину, обрану з полісорбатів
9 Мікрогранули за будь-яким з пп 6-8, які відрізняються тим, що зв'язувальна речовина являє собою гідроксипропілметилцелюлозу
10 Мікрогранули за будь-яким з пп 6-9, які відрізняються тим, що перший захисний шар містить як розріджувач маніт
11 Мікрогранули за будь-яким з пп 6-10, які відрізняються тим, що другий захисний шар складається з покриваючого агента, такого як гідроксипропілметилцелюлоза і гідрофобного пластифікатора, такого як Myvacet®
12 Мікрогранули за будь-яким з пп 6-11, які відрізняються тим, що гідрофобна речовина, яка міститься в шарі, що захищає від шлункового соку, обрана з гліцеридів
13 Мікрогранули за будь-яким з пп 1-12, які відрізняються тим, що активний шар нанесений на нейтральне ядро і гранулометрія мікрогранул складає від 0,5 до 3 мм
14 Спосіб одержання мікрогранул за будь-яким з пп 1-13, який відрізняється тим, що їх одержують нанесенням на нейтральне ядро, шляхом послідовних пульверизацій
- водної суспензії омепразолу і гідрофобної речовини
- при необхідності водної суспензії речовини, яка розріджує і/або
- водної суспензії покриваючого агента і гідрофобного пластифікатора, і
- водної суспензії агента, який захищає від шлункового соку

(13) C2

(11) 61988

(19) UA

15 Спосіб за п 14, який відрізняється тим, що формування мікрогранул здійснюють у псевдозрідженому шарі

16 Фармацевтичний препарат, який містить мікрогранули описані в будь-якому з пунктів 1-13 або

отримані відповідно до способу, описаного в пунктах 14 або 15, що містить приблизно 5-60 мг омепразолу

Даний винахід відноситься до галенової форми омепразолу у вигляді мікрогранул, захищених від шлункового соку, що мають поліпшену стабільність у часі

Винахід відноситься також до способу виготовлення названих мікрогранул і до фармацевтичних препаратів, що їх містять

Омепразол або, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)метил]сульфініл]-1-бензімідазол, відомий як потужний інгібітор кислоти шлунково-кишкової секреції (шведський патент 78 042310) і може використовуватися для лікування виразки шлунка і дванадцятипалої кишки

Також відомо, що омепразол легко руйнується в кислому і нейтральному середовищах. Період напіврозпаду омепразолу дорівнює 10 хвилинам при pH нижче 4, 18 годинам при pH рівному 6,5 і, приблизно, 300 дням при pH рівному 11

Тому галенові форми омепразолу для орального застосування готуються захищеними від шлункового соку, щоб активний початок досягав тонкої кишки, не зруйнованим

Було замічено, що при тривалому збереженні в звичайних умовах (температура 25°C і ступінь вологості порядку 40-75°C) класичні сполуки не стабільні в часі. Омепразол руйнується, з'являються патогенні продукти розкладання, сполука офарблюється

Стабільність омепразолу залежить також від вологості, тепла, присутності органічних розчинників, навіть у слідових кількостях, і світла в малих дозах. Органічні розчинники звичайно використовують у способах виготовлення сполук омепразолу, чого бажано уникати з екологічних причин

Щоб сполуки, захищені від шлункового соку, що містять омепразол або лужну сіль омепразолу, зберігали свою стійкість при тривалому збереженні, активний початок часто асоціюють з одним з таких ексципієнтів, як

- лужна речовина (див. заявку на патент EP-247983), наприклад, сіль натрію, калію, або кальцію алюмінію, органічної кислоти, такої як наприклад, фосфорна кислота, вугільна або лимонна кислота,

- антикислотна речовина, наприклад, оксид або гідроксид алюмінію, магнію або кальцію,

- фармацевтично прийнятний органічний буфер, наприклад, основна амінокислота або одна з її солей, зокрема, тригідроксиметиламінометан,

- інертна речовина, наприклад, манит (див. заявку на патент EP-646 006) або діоксид титана (див. заявку на патент O 96737 195),

- депдратуєчий агент при заключному кондиціонуванні сполуки

Однак було замічено, що стійкість сполук попереднього рівня техніки недостатній, і метою да-

ного винаходу є одержання кольоростійкої, захищеної від шлункового соку сполуки мікрогранул омепразолу, з поліпшеною стабільністю при тривалому збереженні, що володіє, крім того, бажаними терапевтичними якостями: стійкістю до розчинення в кислому середовищі і швидкою розчинністю в нейтральному середовищі

Таким чином, об'єктом даного винаходу є мікрогранули омепразолу, захищені від шлункового соку, що мають профілі розчинення, залежні від конкретного терапевтичного застосування, і які переважно стабільні в часі

Даний винахід стосується нової сполуки омепразолу, захищеної від шлункового соку, що містить щонайменше одну гідрофобну речовину, вибрану для збільшення стійкості активного початку при бажаному профілі розчинення. Щоб досягти мети даного винаходу, заявник, зокрема, оптимізував склад рецептури шляхом добору комбінацій з декількох гідрофобних речовин

Мікрогранули омепразолу, що є об'єктом даного винаходу, переважно не містять

- лужних сполук у вигляді солей,

- іонних поверхнево-активних речовин, таких як лаурилсульфат, широко використовуваний для стабілізації омепразолу, і

- слідов органічних розчинників

Мікрогранули омепразолу відповідно до винаходу складаються кожна з активного шару, що містить активний початок, і зовнішнього шару, що захищає від шлункового соку, який містить захищаючий від шлункового соку агент, і відрізняються тим, що вони містять щонайменше одну гідрофобну речовину

Вибирають такі гідрофобні речовини, що не взаємодіють хімічно з омепразолом, можуть бути легко застосовні при виготовленні сполуки, і які сумісні з використовуваними ексципієнтами і дозволяють одержати профілі розчинення і вивільнення, бажані для даного терапевтичного застосування

В активному шарі гідрофобна речовина складає переважно від 5 до 40 ваг. % омепразолу,

У переважному варіанті виконання активний шар, що містить омепразол, покривають щонайменше одним захисним шаром

Цей захисний шар може містити розріджувач або покриваючий агент, асоційований з гідрофобним пластифікатором

В зовнішньому захищаючому від шлункового соку шарі можна асоціювати з агентом, що захищає від шлункового соку, гідрофобний агент, що вибирають переважно з гліцеридів

Відповідно до найбільш переважного способу виконання в мікрогранулах відповідно до винаходу використовують комбінацію різних гідрофобних

агентів, що дозволяють поліпшувати стабільність сполуки

Відповідно до переважного способу виконання, мікрогранули відповідно до винаходу містять

- шар активного початку, що містить омепразол, зв'язувальну речовину, які вибирають з усіх фармацевтично прийнятних зв'язувальних речовин, гідрофобну речовину і солюбілізатор активно-го початку,

- перший захисний шар, що містить один або фармацевтично прийнятних розріджувачів, і одну зв'язувальну речовину, яку вибирають з будь-яких фармацевтично прийнятних зв'язувальних,

- другий гідрофобний захисний шар, що містить покриваючий агент і гідрофобний пластифікатор,

- шар, що забезпечує захист від шлункового соку, що містить ентеричний плівкоутворювальний агент, пластифікатор і гідрофобну речовину

Шар активного початку містить переважно гідрофобну речовину жирного типу, яку вибирають переважно із силіконових олій - вона складає переважно від 5 до 40ваг % від ваги активного початку

Цей шар містить у собі також неіонну поверхнево-активну речовину, яку вибирають переважно з полісорбатів (Montanox 80® або Montane 20-60®), що складає від 5 до 15ваг % від ваги активного початку

Активний шар містить переважно одну зв'язувальну речовину, яку вибирають з фармацевтично прийнятних зв'язувальних, у даному випадку, гідроксипропілметилцелюлозу, масове співвідношення якої складає 30-50% відносно ваги активного початку

Перший захисний шар переважно містить одну інертну речовину, яку вибирають з фармацевтично прийнятних розріджувачів, у тому числі маниту (який не є гігроскопічним) у масовому співвідношенні від 100 до 300, і переважно, 200ваг % від ваги активного початку

Цей шар містить також одну зв'язувальну речовину, яку вибирають з фармацевтично прийнятних зв'язувальних, переважно гідроксипропілметилцелюлозу, що складає 10-30ваг %, і найбільше переважно, 20ваг % від ваги маниту

При необхідності, у цей захисний шар може бути включений змащувальний засіб, який вибирають з фармацевтично прийнятних змащувальних засобів, у даному випадку, тальк (який не є гігроскопічним), що складає від 0 до 100ваг % від ваги активного початку

Другий захисний шар складається з розчинного у воді покриваючого агента, який вибирають з фармацевтично прийнятних плівкоутворювальних агентів, і, переважно, з гідроксипропілметилцелюлози, що складає від 1 до 10, переважно 5ваг % від ваги мікрогранул, отриманих після формування першого захисного шару

Переважно в другому захисному шарі використовують гідрофобний пластифікатор, такий як Myvacet®, що складає 10-30ваг % від ваги сухого лаку обраного покриваючого агента

Якщо необхідно, використовують агент для змащення, який вибирають з фармацевтично прийнятних змащувальних речовин, переважно, тальк (який не є гігроскопічним), що складає від 10 до

50ваг %, переважно, 15ваг % від ваги сухого лаку обраного покриваючого агента

Зовнішній шар, що забезпечує захист від шлункового соку, містить захищаючий плівкоутворювальний агент, переважно, співполімер метакрилової кислоти, як наприклад, Eudragit L30D®, з розрахунку 15-30%, переважно, 20% сухого шару полімеру відносно обробленої маси мікрогранул

Переважно, у плівкоутворювальний агент, що забезпечує захист від шлункового соку, включають одну чи кілька гідрофобних речовин, які вибирають з восків і олій, часто використовуваних у фармацевтичному виробництві, переважно Gelucire 50-13®, у співвідношенні 5-20ваг % від ваги сухого лаку обраного плівкоутворювального агента

При необхідності, для зовнішнього, захищаючого від шлункового соку, шару можна використовувати пластифікатор, який вибирають з фармацевтично прийнятних пластифікаторів. Переважно використовувати триетилцитрат, що складає від 5 до 20, переважно 10ваг % від ваги сухого лаку обраного плівкоутворювального агента

При необхідності з метою посилення вологостійкості захищаючого від шлункового соку шару можна використовувати змащувальний агент, який вибирають з фармацевтично прийнятних змащувальних речовин. Переважно використовувати тальк

Відповідно до переважного варіанта виконання даного винаходу активний шар наносять на нейтральне ядро, яке складається з, наприклад, сахарози і крохмалю, діаметр якого дорівнює від 700 до 900 мікронів

Гранулометрія мікрогранул відповідно до винаходу переважно складає від 0,5 до 3мм, і більш переважно від 0,7 до 2мм

Об'єктом даного винаходу є також спосіб одержання мікрогранул відповідно до винаходу. Цей спосіб відрізняється тим, що його здійснюють у водяному середовищі без використання якого-небудь органічного розчинника

Описані в даному винаході мікрогранули одержують за допомогою будь-якого устаткування, пристосованого для одержання і покриття захисним шаром мікрогранул, добре відомого фахівцю в цій області і, зокрема, за допомогою устаткування типу класичної мішалки, перфорованої мішалки або апаратів із псевдозріджувальним шаром

Відповідно до переважного способу виконання винаходу, мікрогранули відповідно до винаходу одержують нанесенням на нейтральне ядро, переважно, у псевдозріджувальному шарі, шляхом послідовної пульверизації

- водяної суспензії омепразолу і гідрофобної речовини,

- при необхідності водяної суспензії розріджувальної речовини, і/або

- водяної суспензії покриваючого агента і гідрофобного пластифікатора, і

- водяної суспензії захищаючого від шлункового соку агента, якого також називають ентеричним плівкоутворювальним агентом

Відповідно до найбільш переважного варіанту виконання мікрогранули відповідно до винаходу формують на нейтральному ядрі в псевдозріджувальному шарі шляхом послідовних пульвериза-

цій

- водяної суспензії омепразолу і силіконової олії,
- водяної суспензії маниту,
- водяної суспензії гідроксипропілцелюлози і
- водяної суспензії захищаючого від шлункового соку агента

За кожним етапом пульверизації слідує, переважно, етап просівання і сушіння при температурі, що нижче температури плавлення кожного з компонентів, що входять до складу мікрогранул на даному етапі

Мікрогранули, отримані відповідно до цього способу, містять, переважно, менше 1,5, переважно, 0,5ваг % води

Об'єктом даного винаходу є також фармацевтичні препарати, що містять мікрогранули відповідно до винаходу, одержувані описаним вище способом. Ці препарати мають, переважно, форму желатинових капсул, що містять приблизно від 5 до 60мг омепразолу

Інші характеристики і переваги даного винаходу виявляються у світлі вказаних нижче прикладів і фігур

- Фіг 1 представляє криву розчинення in vitro при рН рівному 6,8 желатинової капсули за винаходом (крива а) у порівнянні з кривою розчинення оральної рецептури омепразолу попереднього рівня техніки (крива б)

- Фіг 2 представляє криву розчинення in vivo желатинової капсули відповідно до винаходу (крива 1) у порівнянні з кривою розчинення оральної рецептури омепразолу попереднього рівня техніки (крива 2)

- Фіг 3 представляє зміну в часі середньої концентрації омепразолу в плазмі в 10-ти пацієнтів, яким вводили препарат відповідно до винаходу (крива А1), і в цих же 10 пацієнтів, яким вводили препарат попереднього рівня техніки (крива В)

- Фіг 4 показує зміну з плином часу середньої концентрації омепразолу в плазмі в 10 пацієнтів, яким вводили препарат відповідно до винаходу (крива А2), і в цих же 10 пацієнтів, яким вводили препарат попереднього рівня техніки (крива С)

Приклад 1

Одержують мікрогранули в апараті з псевдозрідженим шаром, типу OHLMAN

А) Підготовка активного початку

Одержують суспензію активного початку, що має наступний склад

Склад суспензії активного початку	Масовий %
Омепразол	14,9
Pharmacoat 603®	5,9
Dimethicone	4,2
Polysorbate 80®	1,5
Очищена вода	73,5

Очищену воду перемішують і додають поспільно Pharmacoat 603® (вироблений фірмою SEPPIC), Polysorbate 80® (вироблений фірмою

SEPPIC), Dimethicone (вироблений фірмами LAMBERT і RIVIERE) і омепразол

Перемішування суспензії продовжують протягом усього періоду підготовки Neutres 20® (нейтральних ядер) (вироблених фірмою NP PHARM), вміщених у псевдозріджувальний шар

Neutres 20®, покриті захисною оболонкою, потім просівають і сушать протягом 4 годин при температурі приблизно 50°C

б) Попередня підготовка Pharmacoat®/Манит

Одержують суспензію, що складається з 4ваг % Pharmacoat 603®, 20ваг % Маниту 25® (обидва випускаються фірмою ROQUETTE) і 76% очищеної води

На отримані перед цим покриті і просушені нейтральні ядра наносять шляхом напилювання підготовлену суспензію

Отримані з напиленою суспензією нейтральні ядра просівають, сушать від 1 до 4 годин при температурі приблизно 50°C

с) Попередня підготовка суміші Pharmacoat®/Myvacet®

Одержують суспензію, що має наступний склад

Сполука суспензії	Масовий %
Pharmacoat 603®	7,14
Myvacet 0,45®	1,79
Тальк	1,79
Очищена вода	89,28

Цей етап попереднього формування здійснюють у тих же умовах, що й етап попереднього формування суміші Pharmacoat®/Манит

При нанесенні суспензії шляхом напилювання на етапах а), в) і с) температура гранул підтримується від 26 до 28°C

д) Захисне покриття Eudragit L30D®/Gelucire®

Готують суспензію захисного покриття наступного складу

Сполука суспензії захисного покриття	Масовий %
Eudragit L30D®	54,64
Тієніл цитрат	1,64
Gelucire5013®	1,64
Очищена вода	42,08

додаючи Gelucire® (вироблений фірмою GATTE FOSSE), що плавиться при 50°C

Потім мікрогранули, покриті захисною оболонкою, просівають і сушать при температурі приблизно 45°C протягом 4 годин, потім змазують тальком

Втрати при осушуванні мікрогранул складають приблизно від 0,5 до 1% через 15 хвилин при 95°C в кінці кожного з етапів від а) до д)

Приклад 2

Формують мікрогранули відповідно до способу з приклада 1 для одержання наступних сполук А і В

Композиція	Масовий	відсоток
	Сполука А	Сполука В
Neutres 20®	47,5	36,2
Омерпазол	7,9	9,0
Pharmacoat 630®	9,1	11,2
Dimethicone	0,8	0,9
Polysorbate 80®	0,8	0,9
Mannitol 25	12,0	20,3
Myvacet 9,45V	0,9	0,9
Тальк	0,9	1,2
Eudragit L30D®	16,6	16,2
Триетилцитрат	1,6	1,6
Geucigre5013®	1,6	1,6
Зміст (мг/г)	71	88
Тест на стійкість відносно шлункового соку (масовий відсоток) через 2 год при pH 1,2	1,8	1,4
потім протягом 30хв при pH 6,8	88,3	86

Відповідно до Європейської Фармакопеї тести на розчинність in vitro виконують за допомогою приладу з лопаттю, що обертається зі швидкістю 100об/хв, у 750мл води при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ і pH=1,2, в які додають через дві години 250мл водяного розчину Na_3PO_4 при pH=12,5, щоб одержати 1л розчину при pH=6,8

Тест на стабільність

Визначають стабільність складу А, некондиціонованого протягом визначеного часу у реальних умовах збереження (тобто при 25°C і 40% відносній вологості)

Сполука А	t=0	t=11 місяців
Тест на стійкість до шлункового соку (%) після закінчення 2год при pH=1,2	4,6	1,4
потім протягом 30хв при pH=6,8	96,3	94,1
Вміст домішок (%)	0,4	0,4
Колір	білястий	білястий

Мікрогранули А і В, отримані в прикладі 2, поміщають у желатинові капсули розміру 2, відповідно позначені G_A і G_B

Перший тест здійснюють в умовах прискореного старіння, відповідно до стандарту ICH (при 40°C і 75% відносній вологості)

Тести на стабільність желатинових капсул G_A і G_B у залежності від часу, виконують, поміщаючи желатинові капсули у флакони з непрозорого поліетилену

Аналіз домішок визначають УФ спектрометрією після поділу за допомогою високо ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

Тести на стійкість до шлункового соку виконуються в тих же умовах, що й у прикладі 2, і повинні відповідати наступній нормі, щоб вважатися позитивними

10% або менше	через 2 години	при pH 1,2
і більше 75%	через 30хв	при pH 6,8

Аналіз кількісного змісту активного початку і змісту води здійснюють, відповідно, відповідно до норм USP<905> і USP<921>

Результати тестів на стабільність желатинових капсул G_A і G_B в умовах прискореного старіння, показані, відповідно, у таблицях 1 і 2

Таблиця 1

G_A	t=0	1 місяць	2 місяці	3 місяці
Дозування (мг/капсула)	14	14,2	14,2	11,8
Тест на стійкість до шлункового соку (%) через 2 год при pH 1,2	4,6	0,0	2,0	3р
потім протягом 30хв при pH 6,8	96,3	90,2	86,3	94,0
Вміст води (%)	1,4	2,0	1,8	1,9
Вміст домішок (%)	0,4	1,0	2,7	10,2
Колір	Білястий	білястий	сірий	сірий

Таблиця 2

G_B	t=0	1 місяць	2 місяці
Дозування (мг/капсула)	20	19,7	19,9
Тест на стійкість до шлункового соку (%) через 2 год при pH 1,2	2	2,4	2,5
потім протягом 30хв при pH 6,8	92,4	91,9	92,4
Вміст води (%)	0,8	1,4	1,1
Вміст домішок (%)	0,3	4,5	4,8
Колір	Білястий	білястий	Білястий з сірими відливами

Потім здійснюють порівняльний аналіз стабільності мікрогранул G_A і складу попереднього рівня техніки також в умовах прискореного старіння

Таблиця 3 показує зрослу стабільність мікрогранул відповідно до даного винаходу стосовно складу попереднього рівня техніки, що випускається фірмою ASTRA під назвою Mopral® (патент EP-247 983)

Таблиця 3

	t=0	1 місяць	2 місяці	3 місяці
Вміст домішок (%)				
Mopral®	-	1,06	22,6	38,17
G_A	0,4	1,0	2,7	10,2
Кольори				
Mopral®	каштановий	каштановий	каштановий	каштановий
G_A	білястий	білястий	сірий	сірий

Клінічні іспити

Метою цих іспитів є перевірити, що сполуки відповідно до винаходу не приводять до втрати біодоступності активного початку

Перший іспит здійснюють при порівнянні параметрів біодоступності активного початку складу відповідно до винаходу, позначеного А1, і складу попереднього рівня техніки, позначеного В, що випускається під назвою Losec® фірмою ASTRA

Цей іспит проводився на 10 пацієнтах, яким вводили разову дозу 20мг мікрогранул відповідно до винаходу

Концентрацію омепразолу в плазмі відслідковували протягом 8 годин після введення

Після 7 днів відпочинку ці ж 10 пацієнтів приймали разову дозу 20мг сполуки В. Так само, концентрацію омепразолу в плазмі спостерігали регулярно протягом 8 годин після введення

Фігура 3 показує зміну середньої концентрації омепразолу в плазмі (обмірюваної на 10 пацієнтах), обчислене для А1 і, потім, для В

Таблиця 4 дає середнє значення основних параметрів біодоступності активного початку, що відповідає кривим А1 і В

Таблиця 4

Лікування	AUC _{0-t} (нг/мл)	AUC _{inf} (нг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год.)	K _{el}	T _{1/2}
A1	544,7	618,6	336,3	2,68	0,097	0,76
Коефіцієнт змінювання	(48%)	(42%)	(37%)	(63%)	(31%)	(29%)
В	517,5	554,1	291,1	2,26	1,00	0,75
Коефіцієнт змінювання	(57%)	(55%)	(42%)	(44%)	(29%)	(32%)
Співвідношення А1/В	98%	94%	83%	-	-	-

Другий іспит виконують у тих же умовах, що і попередній, вводячи пацієнту склад відповідно до винаходу, позначений А2, потім склад попереднього рівня техніки, позначений С що випускається за назвою Prilosec® фірмою MERCK

На фіг 4 представлена зміна в часі середньої

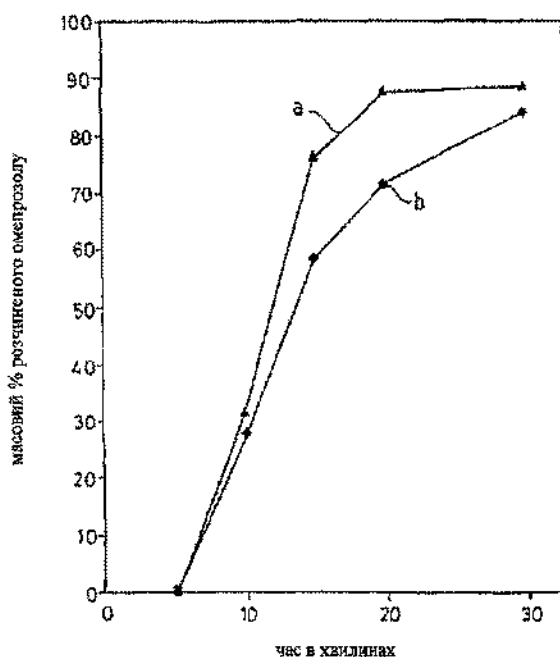
концентрації омепразолу в плазмі у 10 пацієнтів, обмірюване для А2 і С

У таблиці 5 представлено середнє значення основних параметрів біодоступності активного початку, що відповідає кривим А2 і С

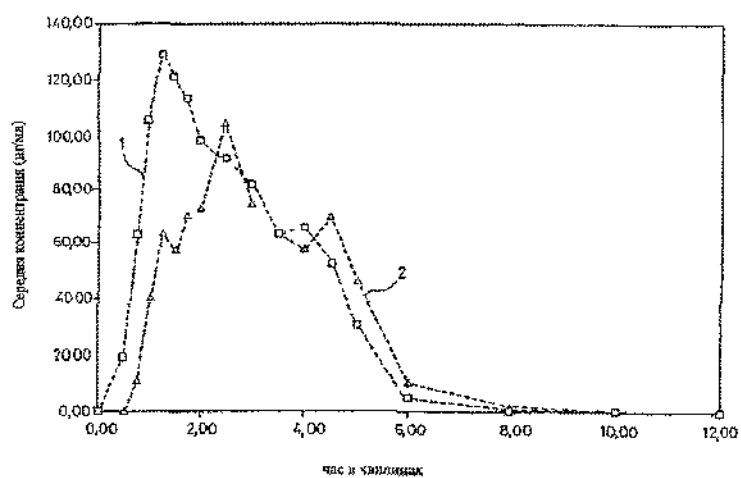
Таблиця 5

Лікування	AUC _{0-t} (нг/мл)	AUC _{inf} (нг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год.)	K _{el}	T _{1/2}
A2	423,2	431,9	274,6	2,38	1Л1	0,63
Коефіцієнт змінювання	(48%)	(56%)	(51%)	(46%)	(13%)	(14%)
С	429,0	459,0	283,6	1,95	1,07	0,67
Коефіцієнт змінювання	(41%)	(40%)	(51%)	(50%)	(21%)	(25%)
Співвідношення А2/С	117%	112%	107%	-	-	-

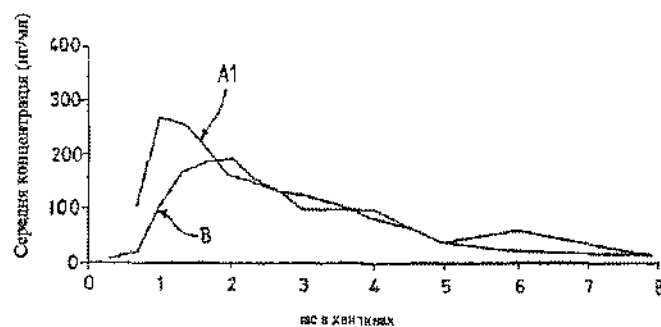
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

