

Згідно з винаходом запропоновано пероральні фармацевтичні дозовані форми для подовженого вивільнення, які включають інгібітори протонних насосів, тобто інгібітори  $H^+K^+$ -АТФ-ази. Нові дозовані форми є композиціями з ентросолюбільними оболонками, які забезпечують подовжене та безперервне вивільнення інгібітору  $H^+K^+$ -АТФ-ази в тонкому та товстому кишечнику, що призводить до подовженого профілю для плазми крові. Композиції гідрофільних чи гідрофобних матриць дають подовжене вивільнення інгібітору  $H^+K^+$ -АТФ-ази переважно протягом мінімум 2, а максимум 12 годин. Крім того, винахід стосується виробництва таких фармацевтичних композицій для подовженого вивільнення та їх використання в медицині.

Нестійкі в кислотах інгібітори  $H^+K^+$ -АТФ-ази, які також називають інгібіторами шлункових протонних насосів, є, наприклад, відомими під назвами омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол та лемінопрозол сполуками, деякі з яких розкрито в EP-A1-0005129, WO 94/27988, EP-A1-124495, EP-A1-174726, EP-A1-166287 та GB 2163747.

Ці фармацевтичні речовини корисні при інгібуванні секреції кислоти у шлунку у ссавців, включаючи людину, регулюючи секрецію кислоти у шлунку на фінальному етапі секреторного шляху кислоти, зменшуючи цим основну та стимульовану секрецію кислоти у шлунку незалежно від стимулу. В більш широкому плані вони можуть бути корисними при лікуванні та попередженні пов'язаних зі шлунковою кислотою захворювань ссавців і людини, включаючи, наприклад, стравохідний рефлюкс, гастрити, дуоденіти, виразку шлунка, виразку дванадцятипалої кишки та синдром Золлінгера-Еллісона. Крім того, вони можуть бути корисними при лікуванні інших шлунково-кишкових розладів, при яких потрібна інгібувальна дія на шлункову кислоту, наприклад, у пацієнтів при терапії нестероїдними антизапальними ліками (NSAID), у пацієнтів з невиразковою диспепсією та у пацієнтів з хворобою симптоматичного шлунково-стравохідного рефлюксу (GORD). Вони також можуть бути корисними для пацієнтів в тривожній ситуації, для пацієнтів з гострою верхньою шлунково-кишковою кровотечею, до та після операції для попередження аспірації шлункової кислоти та попередження і лікування стресової улцерациї. Далі вони можуть бути корисними для лікування псоріазу, а також інфекції *Helicobacter pylori* та пов'язаних з цим хвороб.

Терапевтичне регулювання секреції кислоти у шлунку є фундаментом при всіх цих хворобах, але ступінь та подовженість потрібного для оптимальної клінічної дії інгібування кислоти виявлена неповністю.

У заявці WO 97/48380 (публікація 24.12.97, тобто після дати пріоритету представленої заявки) запропоновано режим призначення, який дає підтримання рівнів у плазмі крові протягом 2-12 годин (будь-яким з кількох засобів), що призводить до інгібування головної частини протонних насосів. Отже, подовжений рівень у плазмі крові призводитиме до ефективнішого інгібування секреції кислоти у шлунку, а це посилить ефективність GORD, прискорить загоєння виразки шлунка та посилить знищення *H.pylori*. Згідно з винаходом запропоновано фармацевтичні дозовані форми, які забезпечують такий тривалий рівень у плазмі крові подовженим вивільненням лікувального засобу.

Фармацевтичні дозовані форми, які містять омепразол чи будь-який інший інгібітор протонних насосів, найкраще захищені від контакту з кислим шлунковим соком шаром ентросолюбільного покриття. Такі препарати з ентросолюбільним покриттям описані в US 4786505 та US 4853230. Вони включають серцевину, що містить лужну сіль лікувального засобу, або серцевину, що містить лікувальний засіб у суміші з реакційною лужною сполукою, серцевина покрита водорозчинним або таким, що швидко руйнується у воді, роздільним шаром, а потім шаром ентросолюбільного покриття. У WO 96/01623 та WO 96/01624 описано таблетовані дозовані форми омепразолу та інших інгібіторів протонних насосів, в яких гранули з ентросолюбільним покриттям спресовані в багатоодиничну таблетовану дозовану форму. Важливо, щоб в цих таблетованих композиціях шар ентросолюбільного покриття міг протистояти стискувальним силам. Жодна з цих описаних раніше заявкою композицій не дає подовженого вивільнення ліків, яке призводить до подовженого профілю для плазми крові.

У WO 97/02020 описано дозовану форму пантопразолу разом з антибіотичною речовиною, ця форма має розташовану як проміжний шар сповільнюючу вивільнення мембрану, яка включає водонерозчинний плівкотвірний засіб як важливу складову дозованих форм. У WO 97/02021 описано той же тип дозованої форми для оберненого інгібітору протонних насосів у комбінації з антибіотичною речовиною. Полегшений шлях виробництва дозованих форм для подовженого вивільнення у порівнянні з тим, що включає застосування напівпроникних мембран, полягає в створенні дозованих форм, що включають матричний елемент. Деякі переваги таких матриць полягають, наприклад, в полегшеному способі обробки, головним чином, використанням загального гранульовального та таблетувального обладнання, а іноді також, з огляду на маніпуляції з розчинником, вираш в енергетичних витратах та часі виробництва тощо.

Використання таблеток з гідрофільною матрицею як основи для подовженого вивільнення ліків було спочатку описано на початку 60-х, див., наприклад, патент US 3065143. З 60-х походить і гідрофобна матриця як основа для таблеток для подовженого вивільнення ліків, наприклад, хінідин-дурели позначено 1963-м.

Дозовані форми для подовженого вивільнення, що містять в матриці різні ліки описані в попередньому рівні техніки. Однак, жодна з цих матричних дозованих форм сама по собі непридатна для інгібітору  $H^+K^+$ -АТФ-ази. Деякі дозовані форми для подовженого вивільнення з гідрофільною матрицею описано в літературі, наприклад, в J.Pharmaceutic. Science, vol. 84, №3, березень 1955. Кім описує дозовані форми, що містять теофілін чи гідрохлорид ділтіазему, патент US 5273758 описує дозовані форми, що містять, наприклад, фумарат клемастину, в EP 0249587 обговорено композиції фелодипіну. Дозовані форми, що містять похідні діазепіну, описано Franz et al. (1987) J.Contrail.Release 5:159-72. Дозовані форми, що містять гідрофобні матриці для подовженого вивільнення, описано, наприклад, Romero et al. International J.Pharmacy. (1991) 73:239-48.

Таблетки для подовженого вивільнення з додатковим шаром покриття також описано, наприклад, Romero et al. International J.Pharmaceutics. 91(1993) 151-6. Ліки представлено тартратом метопрололу та бенфлуорексом. Описані дозовані форми мають непронижне покриття, що перфороване для утворення отворів у середню частину таблетки, відкриваючи початкову поверхню для розчинення внутрішньої серцевини, тобто розчинення активного лікувального засобу.

Подальші ускладнені дозовані форми описано в патенті US 5178867. Вони мають серцевину, яка містить ліки і покрита напівпроникним бар'єром (що підтримує фізичну цілісність протягом часу існування дозованої форми), який має щонайменше один зроблений в ньому отвір, через який виходять розчинені ліки. Згадано також, що шар ентросолюбільного покриття можна застосовувати для обмеження виходу лікувального засобу в шлунку та забезпечення його вивільнення в тонкому кишечнику. Ця дозована форма набагато складніша для виробництва, ніж матричний елемент. Детального опису виготовленої дозованої форми, що містить сполуку інгібітору протонного насосу, тестування такої дозованої форми для переконання, що кислота з шлунку не проникає крізь напівпроникну мембрану, а також доказів, що активна речовина розподіляється у ділянці поглинання незміненою, нема.

Жодна з них дозованих форм не пропонує легкої у виробництві матричної дозованої форми, яка захищає таку речовину, як інгібітор протонного насосу, від розкладання, яке відбувається при контакті з таким кислотним середовищем, яке є у шлунку.

Тому згідно з винаходом запропоновано здатну до подовженого вивільнення композицію ентросолюбільного покриття, яка включає гідрофільну чи гідрофобну матрицю, в яку введено інгібітор  $H^+, K^+$ -АТФ-ази чи його одиничний енантіомер, або сіль інгібітору  $H^+, K^+$ -АТФ-ази чи його одиничного енантіомеру.

Згідно з винаходом запропоновано розчин для виготовлення спрощеним способом такої дозованої форми для подовженого вивільнення, що містить чутливий до кислоти інгібітор  $H^+X$ -АТФ-ази, як-то омепразол чи інший інгібітор протонного насосу. Окрема проблема полягає в тому, що фармацевтична дозована форма згідно з винаходом повинна задовольняти деякі вимоги відносно стійкості виробів з ентросолюбільним покриттям до шлункової кислоти з огляду на US Pharmacopeia (Ed.23). Така для забезпечення надійної доставки збереженого лікувального засобу до потрібної ділянки шлунково-кишкового тракту, де він може поглинатися.

Згідно з винаходом подовжений профіль для плазми забезпечено призначенням раз на добу дозованої форми з ентросолюбільним покриттям, яка вивільняє інгібітор протонного насосу протягом тривалого часу, переважно протягом мінімум 2, а максимум 12 годин. Тому повна доза повинна бути доставленою протягом 2, а максимум 12 годин. Терапевтичну дію омепразолу та інших подібних сполук можна посилити забезпеченням подовженого профілю для плазми за умови призначення такої дозованої форми раз на добу.

Представлені композиції для подовженого вивільнення виявляють поліпшену сприятливість для пацієнта відносно режиму прийому, що включає послідовний прийом двох чи більше одиничних доз протягом доби.

Дозовані форми згідно з винаходом, що виявляють подовжене вивільнення, представляють одиниці у формі таблеток з ентросолюбільним покриттям. Інакше, одиниці представляють гранули з ентросолюбільним покриттям, якими заповнені капсули, або які разом з наповнювачами для таблеток спресовані у багатократні одиничні таблетовані дозовані форми.

Окремі одиниці, тобто таблетки чи гранули, можна створити як:

матеріал серцевини, як варіант, нанесений на гранули підкладки гранули, який включає гідрофільну чи гідрофобну матрицю, в яку введено активний лікувальний засіб та, як варіант, фармацевтично прийнятний розріджувач, та

як варіант, оточуючий роздільний шар, а ще шар ентросолюбільного покриття.

Матеріал серцевини. Матеріал серцевини для одиниць, тобто таблеток чи окремих гранул, можна створити різними способами. Він може бути гомогенним чи гетерогенним.

Гомогенний матеріал серцевини. Якщо матеріал серцевини гомогенний, він має гомогенний розподіл активної речовини в матеріалі серцевини.

Активну речовину змішують з утворюючою гідрофільну чи гідрофобну матрицю речовиною та, як варіант, фармацевтично прийнятним розріджувачем. Матеріал серцевини повинен не мати домішок кислотних сполук. Тому гідрофільна чи гідрофобна матриця у комбінації з іншими матеріалами не повинна вступати у реакцію утворення кислоти в серцевині, що може пошкодити чутливий до кислоти інгібітор протонного насосу. Мікросередовище навкруги сполуки інгібітору протонного насосу повинно мати переважно рН не менше 7, краще - не менше 8, коли вода поглинається частками суміші або коли невелику кількість води додають до суміші.

Активну речовину можна змішувати з іншими компонентами для отримання кращих властивостей для обробки та придатної концентрації активної речовини у кінцевій суміші. Такі компоненти можуть бути зв'язуючими, ПАР, змашувальними, лужними добавками та іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами, поодиночі чи в суміші.

Вказаний матеріал серцевини можна виробляти прямим пресуванням суміші інгредієнтів або грануляцією інгредієнтів з наступним пресуванням сухого гранульованого матеріалу.

При прямому пресуванні інгібітори змішують та пресують на звичайному обладнанні для таблеток.

Для грануляції існує багато відомих з літератури способів грануляції, сухі способи типу валкового ущільнення (Chilsonator) та вологі способи, що використовують грануляційні розчини з добавкою зв'язуючого чи без нього. Варіантом вологого способу є грануляція розпиленням у псевдокиплячому шарі.

Для створення грануляційного розчину для грануляції можна використовувати органічні розчинники, водні розчини чи чисту воду. Кращою з огляду впливу на довкілля є чиста вода. Однак, для деяких використовуваних як гідрофільна матриця компонентів технічні властивості отриманих гранул можуть бути кращими за умови використання таких органічних розчинників, як спирти, що особливо відноситься до гідроксипропілметилцелюлози.

Для вологої грануляції компонентів гідрофобної матриці також краще використовувати як розчинники спирти. Як зв'язуючі в цих розчинах можна вибрати один чи більше з нижченаведених утворюючих матрицю полімерів.

В загальному плані активні інгредієнти разом з утворюючим матрицю полімером та, як варіант, фармацевтично прийнятним наповнювачем змішують та гранулюють. Сухі гранули змішують, як варіант, з

фармацевтично прийнятним наповнювачем та пресують у таблетки на звичайному обладнанні.

Розмір утворюючих серцевину матеріалів приблизно 2-14мм, переважно 3-9мм, у випадку препаратів для таблеток, та приблизно 0,1-4мм, переважно 0,1-2мм, у випадку препаратів для гранул.

Гетерогенний матеріал серцевини Альтернативно, матеріал серцевини може бути гетерогенним з внутрішньою зоною, наприклад, гранулою чи кулькою підкладки, що не містить активної речовини. Ці гранули чи кульки підкладки оточені шаром гідрофільної чи гідрофобної матриці, що містить активну речовину, та, як варіант, уведений у матрицю фармацевтично прийнятний наповнювач.

Гранули чи кульки підкладки можуть бути розчинними або нерозчинними. Як варіант, гранули чи кульки підкладки (внутрішня зона) можна покривати інертним шаром для утворення гладенької поверхні перед шаром, що містить активну речовину, а гідрофільну чи гідрофобну речовину, що розкладається, наносять на гранули чи кульки підкладки.

Нерозчинні гранули чи кульки підкладки можуть включати різні оксиди, целюлозу, органічні полімери та інші матеріали, поодинокі та в суміші. Водорозчинні гранули чи кульки підкладки можуть включати різні неорганічні солі, цукор, та інші матеріали, поодинокі та в суміші. Розмір затравок може бути приблизно 0,1-2 мм. Покриті матрицею з вмістом активної речовини гранули підкладки виробляють нашаруванням порошків чи розчинів/суспензій, використовуючи, наприклад, обладнання для гранулювання чи нанесення/нашарування розпиленням.

Фармацевтично прийнятні добавки. Зв'язуючі для гідрофільної матриці можна вибрати серед нижченаведених гідрофільних матриць, що розкладаються, а також з цукру, полівінілпіролідону, крохмалів та желатину.

Зв'язуючі для гідрофобної матриці можна вибрати серед нижченаведених гідрофобних матриць, що розкладаються.

Наведені серед нижченаведених компонентів добавки придатні як для гідрофільних так і гідрофобних матриць.

Придатні лужні добавки можна вибрати без обмеження серед таких речовин, як фосфати, карбонати, цитрати та солі інших придатних слабких органічних та неорганічних кислот натрію, калію, кальцію, магнію та алюмінію, співсаду гідроксиду алюмінію/гідрокарбонату натрію, таких речовин, які звичайно використовують як нейтралізуючі кислоти засоби, як гідроксиди кальцію, магнію та алюмінію, оксид магнію, чи такі композитні речовини, як  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_6\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  або подібні, такі органічні буферні речовини, як тригідроксиметиламінометан, такі основні амінокислоти, як аргінін, та їх солі, чи інші подібні фармацевтично прийнятні буферні речовини.

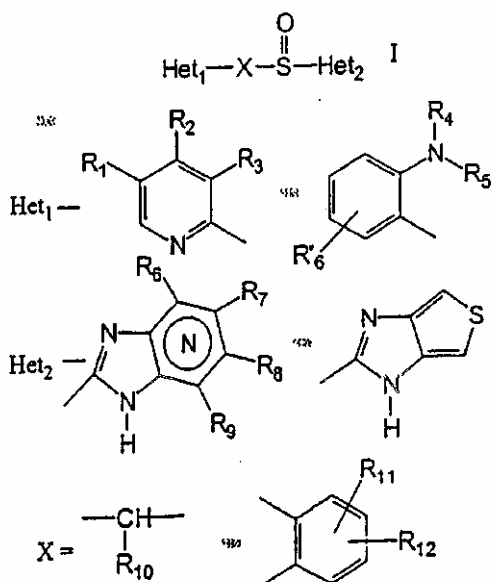
Придатні ПАР можна знайти в групі фармацевтично прийнятних неіоногенних ПАР, як-то полісорбат 80, або таких іоногенних ПАР, як наприклад, лаурилсульфат натрію.

Змашувальними засобами є, наприклад, стеарат магнію, стеарилфумарат натрію (Pruv™) та цетилпальмітат.

Наповнювачами є, наприклад, алюмосилікат натрію, лактоза, фосфат кальцію тощо. Засобами для ковзкості є, наприклад, тальк та аеросил.

Антиоксиданти можна додавати за потребою.

Активна речовина Потрібні для нових дозованих форм для подовженого вивільнення згідно з винаходом сполуки є сполуками загальної формули I, чи їх лужни и солями, одним з їх індивідуальних енантіомерів чи лужними солями одного з енантіомерів.



де

N в бензимидазольній групі означає, що один з атомів карбону кільця, який заміщено  $\text{R}_6$ - $\text{R}_9$ , як варіант, може бути заміненим атомом нітрогену без замісників,

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  та  $\text{R}_3$ , однакові чи різні вибрано з гідрогену, алкілу, алкоксилу, що як варіант, заміщено флуором, алкілтіогрупи, алкоксиалкоксилу, діалкіламіногрупи, піперидинілу, морфолінілу, галогену, фенілу та фенілалкоксилу,

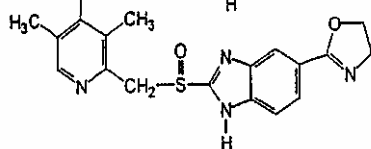
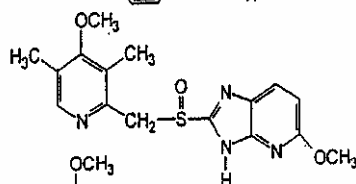
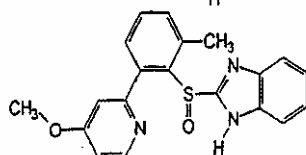
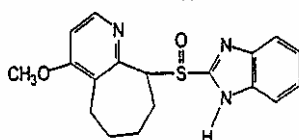
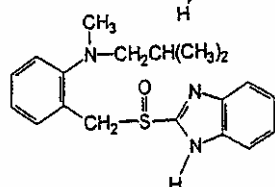
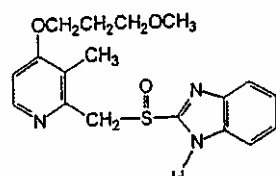
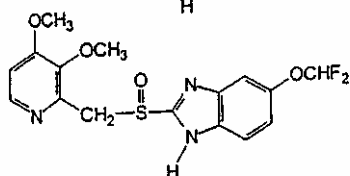
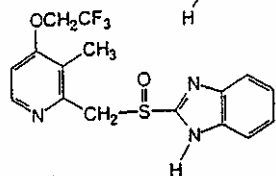
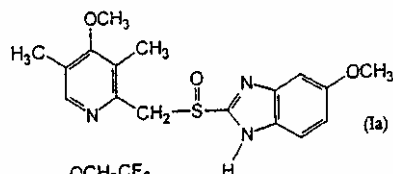
$\text{R}_4$  та  $\text{R}_5$ , однакові чи різні вибрано з гідрогену, алкілу та арилалкілу,

R<sub>6</sub> - гідроген, галоген, трифлуорметил, алкіл чи алкоксил,  
 R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub>, однакові чи різні вибрано з гідрогену, алкілу, алкоксилу, галогену, галогеналкоксилу, алкоксикарбонілу, оксазолінілу, трифлуоралкілу, або сусідні групи R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub> утворюють цикл, що може теж бути заміщеним,

R<sub>10</sub> - гідроген або разом з R<sub>3</sub> утворює алкіленовий ланцюг,

R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> однакові чи різні вибрано з гідрогену, галогену чи алкілу.

Прикладами конкретних потрібних сполуки формули I є



Придатні для використання в композиціях для подовженого вивільнення згідно з винаходом можна застосовувати у формі солей з лужними металами, як-то солі магнію, кальцію, натрію чи калію, переважно солі магнію. Сполуки можна також використовувати у формі одного з їх індивідуальних енантіомерів чи лужними солями одного з енантіомерів.

Кращими сполуками для пероральних фармацевтичних препаратів згідно з винаходом є омепразол, його магнієва сіль, або магнієва сіль (-)-енантіомеру омепразолу. Омепразол та споріднені сполуки, а також їх виготовлення описано в EP 5129, EP 124495, WO 95/01977, WO 94//27988, що надані як посилання.

Вищезгадані сполуки є сприйнятливими до розкладання/перетворення в кислому та нейтральному середовищі. Загалом, розкладання активних сполук каталізують сполуки з кислотними властивостями, а

стабілізують сполуки з лужними властивостями. Існують різні препарати з шаром ентросолюбильного покриття, які включають омепразол, а також інші інгібітори протонного насоса, що описані рівні техніки, наприклад, в US-A 4853230, WO 95/01783 та WO 96/01623. Головним чином останній описує різні способи виробництва для виготовлення кульок з шаром ентросолюбильного покриття, які включають омепразол та подібні сполуки. Ці патенти надані як посилання.

Гідрофільні матриці. Активну речовину, тобто лікувальний засіб, уводять в гідрофільний полімер, як варіант, разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами. Придатними гідрофільними полімерами є, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилгідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетиленоксиди, полівінілові спирти, трагакант та ксантан. Ці полімери можна застосовувати поодиночі чи у суміші один з одним.

Масова частка гідрофільного полімеру в матриці складає 15-80%, а гідрофільний полімер вибирають з вищезгаданих.

Найкращими полімерами в гідрофільній матриці є гідроксипропілметилцелюлоза чи поліетиленоксиди.

Наповнювачами матриці є такі, що надають гарних властивостей для таблетування, тобто алюмосилікат натрію, маніт чи фосфат кальцію (Emcompress™). Переважно, матриця містить вибраний з вищенаведеного гідрофільний полімер з масовою часткою 15-80% та алюмосилікат натрію чи фосфат кальцію (Emcompress™) з масовою часткою 10-60%.

Гідрофобна матриця. Активну речовину, тобто ліки, уводять у гідрофобну матрицю разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем. Гідрофобна матриця включає гідрофобізувальний засіб та/або гідрофобний полімер. Придатним матеріалом для гідрофобної матриці є, наприклад, такі гідрофобізувальні засоби, як цетанол, цетостеариловий спирт, цетилпальмітат, воски типу карнубського, парафін, стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, та середньо- чи довголанцюгові естери гліцерину, поодиночі чи в суміші. Прикладами гідрофобних полімерів є, наприклад, полівінілхлорид, етилцелюлоза, полівінілацетат та такі співполімери акрилової кислоти, як Eudragith™ RS та RL. Полімери можна використовувати поодиночі чи в суміші.

Як зв'язуючі для гідрофобної матриці можна використовувати гідрофільні чи гідрофобні полімери.

Важливо, щоб матриця включала щонайменше один компонент, який розчинний у такому середовищі, як в кишечнику. Цей компонент розчиняється і пористі отвори, що відкривають шлях для розчиняючої рідини та розчинених ліків. Цей розчинний компонент може бути самим лікувальним засобом, або таким розчинним компонентом, як цукор. Переважно, вміст розчинного компоненту характеризується масовою часткою не менше 2% та до 60%.

Переважно, матриця повинна містити вибрані з вищенаведеного гідрофобізувальний засіб чи гідрофобний полімер або будь-яку їх комбінацію з масовою часткою 10-80%.

Інша краща матриця включає як добавку слабкорозчинний чи малорозчинний компонент, в якості якого можна додати будь-що з нижченаведеного: алюмосилікат натрію, фосфат кальцію, аеросил, діоксид титану, карбонат магнію або іншу нейтральну чи лужну чи малорозчинну у воді сполуку. Слабкорозчинні визначені в Euroripian Pharmacopeia (Ed.3) під заголовком "General notices". Така матриця містить вибрані з вищенаведеного гідрофобізувальний засіб чи гідрофобний полімер або будь-яку їх комбінацію з масовою часткою 10-80%, а також слабкорозчинний чи малорозчинний компонент з масовою часткою 10-60%, в якості якого особливо придатний алюмосилікат натрію.

Кінцевий профіль розчинення можна іноді регулювати термічною обробкою елементу гідрофобної матриці протягом короткого часу при температурі розм'якшення гідрофобізувального засобу чи вище неї. Таку обробку найкраще проводити після завершення ентросолюбильного покриття.

Шар(и) ентросолюбильного покриття та роздільний шар(и). Перед нанесенням шару ентросолюбильного покриття на матеріал серцевини, кульку чи таблетку можна, як варіант, покривати одним чи більше роздільними шарами, що включають фармацевтичні наповнювачі, як варіант, з такими лужними сполуками, як наприклад, буферні сполуки. Такі роздільні шари відділяють активну речовину кульки чи таблетки від зовнішнього шару ентросолюбильного покриття.

Роздільний шар можна наносити способами покриття чи нашарування на придатному обладнанні, як-то покривальний піддон, покривальний гранулятор, центрифужний гранулятор у апараті псевдокиплячого шару (включаючи тип Wuster), використовуючи для покриття водні чи органічні розчинники. Альтернативно, покриття можна наносити способами порошкового покриття або покриття пресуванням.

Придатними матеріалами для є такі фармацевтично прийнятні сполуки, як наприклад, цукор, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, полівінілацетат, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза та інші, поодиночі чи у суміші. У роздільні шари можна також включати пластифікатори, барвники, пігменти, наповнювачі, засоби проти налипання та антистатики, як наприклад, стеарат магнію, діоксид титану, тальк, буферні речовини та інші добавки.

Коли на кульки чи таблетки наносять, як варіант, роздільний шар, він може мати різну товщину. Максимальна товщина роздільного шару обмежена звичайно тільки умовами обробки. Роздільний шар може слугувати дифузійним бар'єром, а може діяти як рН-буферна зона. Роздільний шар може, як варіант, посилювати хімічну стійкість активної речовини та/або фізичні властивості дозованої форми.

Наприкінці одиниці, тобто кульки чи таблетки одним чи більше шаром ентросолюбильного покриття, використовуючи придатні способи. Матеріал шару ентросолюбильного покриття можна диспергувати чи розчиняти у воді або у придатному органічному розчиннику. В якості шару ентросолюбильного покриття можна використовувати один чи більше полімерів, наприклад, дисперсії чи розчини співполімерів метакрилової кислоти, ацетат-фталату целюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози, ацетат-сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, полівінілацетат-фталату, ацетат-тримелітату целюлози, карбоксиметилетилцелюлози, шелаку чи інших придатних полімерів для шару ентросолюбильного покриття.

У шар ентросолюбільного покриття можна також включати такі добавки, як диспергувальні засоби, барвники, пігменти, додаткові полімери, наприклад, полі(етилакрилат, метилметакрилат), засоби проти налипання та спінювання. Для збільшення товщини плівки та послаблення дифузії кислого шлункового соку в чутливий до кислоти матеріал можна додавати інші сполуки. Шари ентросолюбільного покриття можуть мати товщину приблизно щонайменше 10мкм, переважно більше 20мкм. Максимальна товщина шару ентросолюбільного покриття обмежена звичайно тільки умовами обробки.

Шари ентросолюбільного покриття для отримання потрібних механічних властивостей можуть також містити фармацевтично прийнятні пластифікатори, якими є без обмеження, наприклад, тріацетин, естери лимонної кислоти, естери фталевої кислоти, дибутилсебацінат, цетиловий спирт, поліетиленгліколь, моноестери гліцерину, полісорбати чи інші пластифікатори або їх суміші. Кількість пластифікатору переважно оптимізують для кожної композиції з огляду на вибрані полімери, вибрані пластифікатори та кількість нанесеного вказаного полімеру.

Кінцева дозована форма Таблетку з ентросолюбільним покриттям або змішану, як варіант, з наповнювачами для таблеток кульку затарюють в оболонку чи пресують у багатоодичні таблетовані дозовані форми. Виготовлені таблетки з ентросолюбільним покриттям покривають, як варіант, плівкостворюючими засобами для одержання гладенької поверхні та крім того посилення стійкості таблетки протягом упаковки та транспортування. Такий шар покриття таблетки може крім того містити добавки типу засобів проти налипання, барвників та пігментів чи інші добавки для одержання таблетки гарного зовнішнього виду.

Дозовані форми згідно з винаходом придатні для перорального застосування. Доза залежить від природи та суворості лікуємої хвороби, і може також залежати від віку, маси тіла та індивідуальної чутливості пацієнта. Діти та пацієнти з захворюванням печінки, а також пацієнти при довготривалому лікуванні потребують доз, які дещо нижче середніх. При лікуванні інших захворювань використовуватимуться дози вище середніх. Дозовану форму можна також використовувати разом з іншими дозованими формами, що містять, наприклад, не стероїдні антизапальні ліки (NSAID), засоби для рухомості, антибактеріальні речовини та/або засіб для нейтралізації кислоти.

Одичну дозу інгібітору протонних насосів призначають щонайменше раз на добу. Пероральні фармацевтичні композиції підтримуватимуть подовжене вивільнення фармацевтичної речовини протягом 2-12 годин, переважно, 4-8 годин. Такий препарат для подовженого вивільнення може включати до 500мг речовини, переважно дози включають приблизно 5-100мг, а краще - приблизно 1-80мг.

Далі винахід детальніше описано необмежувальними прикладами.

Приклад 1. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-омепразол (приблизно 20мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-омепразол 45

Поліетиленоксид (M-4000000) Poliox®

WSR301 195

95% етанол 97

Порошки змішували у міксері, а потім додавали рівномірним струмом етанол. Масу сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змашувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток 235

Стеарилфумарат натрію (Pruv®) 1

Змішування проводили в міксері Kenwood, і суміш пресували в таблетки (діаметром 6мм) середньою масою 123мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали на окремих таблетках, використовуючи розчинювальний апарат USP №2, опоряджений стаціонарною корзиною та працюючий при 100об/хвил. і 37°C. Розчинювальним середовищем був фосфатний буфер з pH 6,8.

Отримані швидкості вивільнення (n=2) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години) Вивільнення (% від дози)

0,5 4-4

1 7-8

3 20-21

5 31-33

10 59-67

15 84-86

20 95-96

Виготовлені таблетки можна далі обробляти згідно прикладам 3 чи 4, тобто нанесенням на таблетку ентросолюбільного покриття.

Приклад 2. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 32мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол 300

Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз 80

95% етанол 356

Полівінілпіролідон K-90 40

Порошки змішували у міксері, а потім додавали рівномірним струмом етанол. Масу сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змашувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	380
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	4

Змішування проводили в міксері Kenwood, і суміш пресували в таблетки (діаметром 6мм) середньою масою 123мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Виготовлені таблетки можна далі обробляти згідно прикладам 3 чи 4, тобто нанесенням на таблетку ентросолюбільного покриття.

Приклад 3. Таблетки матриці з ентросолюбільним покриттям для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 32мг)

Таблетки з прикладу 2 спочатку покрили роздільним шаром на апараті з псевдокиплячим шаром з використанням покривальної суспензії складу (масові частини)

99,5% етанол	85
Очищена вода	85
Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз	10
Мікронізований тальк	2
Усього	182

Обробляли 200г таблеток, покриття продовжували доти, поки середня маса таблетки не досягла 182мг.

Покриті роздільним шаром таблетки на тому ж обладнанні, що для попереднього покриття покрили шаром ентросолюбільного покриття з використанням покривального розчину нижченаведеного складу (масові частини)

Фталат гідроксипропілметилцелюлози (HP-55®)	19
Цетанол	1
Ацетон	182
95% етанол	78
Усього	280

Обробляли 100г покритих роздільним шаром таблеток, покриття продовжували доти, поки середня маса таблетки не досягла 194мг.

Таблетки витримували в 0,1М HCl протягом 2 годин. Визначена величина стійкості до кислоти 98%.

Приклад 4. Таблетки матриці з етеросолюбільним покриттям для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 32мг)

Таблетки з прикладу 2 безпосередньо покрили шаром ентросолюбільного покриття на апараті з псевдокиплячим шаром використанням покривального розчину нижченаведеного складу (масові частини)

99,5% етанол	85
Очищена вода	85
Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз	10
Мікронізований тальк	2
Усього	182

Обробляли 100 г таблеток, покриття продовжували доти, поки середня маса таблетки не досягла 187мг.

Таблетки витримували в 0,1М HCl протягом 2 годин. Визначена величина стійкості до кислоти 99%.

Приклад 5. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 45мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	45
Поліетиленоксид (M-4000000) Poliox®	
WSR301	145
Алюмосилікат натрію	50
Пропілгалат	0,1
99,5% етанол	140

Порошки змішували у міксері, а потім додавали рівномірним струмом етанол. Масу сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змашувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	232
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	1

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 10мм) середньою масою 241мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали як в прикладі 1.

Отримані швидкості вивільнення (n=2) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години)	Вивільнення (% від дози)
2	16-16
4	29-29
6	41-42
8	53-54
10	65-66
12	76-78
14	88-88
12	95-96
18	100-100
20	109-109*

\*Дозу було вивільнено повністю.

Приклад 6. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 45мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	45
Поліетиленоксид (M-4000000) Poliox®	
WSR301	72,5
Поліетиленоксид (M-100000) Poliox®	
WSRN10	72,5
Алюмосилікат натрію	50
Пропілгалат	0,1
99,5% етанол	140

Порошки змішували і зволожували етанолом у міксері, а потім сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змащувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	234
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	1

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 10мм) середньою масою 241мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали як в прикладі 1.

Отримані швидкості вивільнення (n=2) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години)	Вивільнення (% від дози)
2	14-14
4	29-29
6	44-47
8	60-65
10	73-78
12	87-89
14	99-101
12	101-102*
18	101-102*

\*Дозу було вивільнено повністю.

Приклад 7. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 45мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	45
Поліетиленоксид (M-100000) Poliox®	
WSRN10	145
Алюмосилікат натрію	50
Пропілгалат	0,1
99,5% етанол	140

Порошки змішували і зволожували етанолом у міксері, а потім сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змащувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	229
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	1

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 10мм) середньою масою 24 мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали як в прикладі 1.

Отримані швидкості вивільнення (n=2) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години)	Вивільнення (% від дози)
2	67-68
4	107-110*
6	107-111*

\*Дозу було вивільнено повністю.

Приклад 8. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 45мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	80
Пдроксипропілметилцелюлоза 50спз	300
Полівінілпіролідон K-90	40
99,5% етанол	400

Полівінілпіролідон (PVP) розчиняли в етанолі, а інші два інгредієнти змішували і зволожували розчином PVP у міксері, а потім сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змащувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	412
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	4

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 9мм) середньою масою 265мг на однопуансонній машині для таблетування (Diaf).

Приклад 9. Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно



45мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	74
Гідроксипропілметилцелюлоза 50спз	210
Гідроксипропілметилцелюлоза 10000спз	90
Полівінілпіролідон K-90	40
99,5% етанол	400

Полівінілпіролідон (PVP) розчиняли в етанолі, а інші два інгредієнти змішували і зволожували розчином PVP у міксері, а потім сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змащувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	378
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	4

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 9мм) середньою масою 261мг на одноуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали у фосфатному буфері з рН 6,8 як в прикладі 1. Отримані швидкості вивільнення (п=6) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години)	Вивільнення (мін-макс) (% від дози)
1	8 (8-8)
2	16 (16-17)
3	26 (25-27)
4	35 (34-36)
6	54 (52-56)
8	72 (70-75)
10	86 (83-91)
12	92 (90-99)

Приклад 10 .Таблетки матриці для подовженого вивільнення, яка включає Mg-(S)-омепразол (приблизно 55мг)

Гранули для серцевин таблеток було виготовлено такого складу (масові частини)

Mg-(S)-омепразол	40
Полівініловий спирт, М 22000, ступінь гідролізу 97,5-99,5%	160
Полівінілпіролідон K-90	14
99,5% етанол	49

Полівінілпіролідон (PVP) розчиняли в етанолі, а інші два інгредієнти змішували і зволожували розчином PVP у міксері, а потім сушили в сушильній шафі при 50°C.

Після розмелювання на вібромліні через сито у 1,0мм отримані гранули змішували зі змащувальним засобом для таблеток у композицію складу (масові частини)

Гранули для серцевини таблеток	215
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	2

Інгредієнти змішували і суміш пресували в таблетки (діаметром 9мм) середньою масою 310мг на одноуансонній машині для таблетування (Diaf).

Швидкість розчинення визначали у фосфатному буфері з рН 6,8 як в прикладі 1. Отримані швидкості вивільнення (п=2) представлено у нижченаведеній таблиці

Час (години)	Вивільнення (мін-макс) (% від дози в таблетці)
1	8 (8-8)
2	16 (16-17)
4	26 (25-27)
6	35 (34-36)
8	54 (52-56)
10	72 (70-75)
12	86 (83-91)
14	92 (90-99)