



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95224 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АНТАЦИДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ПОРОШКОВІЙ ФОРМІ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗА-  
СІБ, ЩО ЇЇ ВМІЩУЄ, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) a200706189

(22) 04.06.2007

(24) 25.07.2011

(31) P 20060102333

(32) 05.06.2006

(33) AR

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ЛОС МАРІО АТІЛІО, AR

(73) ЛАБОРАТОРІОС БАГО С.А., AR

(56) WO 2004/089340A1 21.10.2004

WO 2005/007117 A1 27.01.2005

WO 98/23272 A1 04.06.1998

(57) 1. Антацидна фармацевтична композиція для швидкої й тривалої нейтралізації кислотності шлунка із захисною дією відносно слизової оболонки шлунка, у формі порошку для одержання, шляхом диспергування в воді, фармацевтичного розчину або суспензії для перорального застосування, яка **відрізняється** тим, що містить:

- альгінат натрію,
- антацидний розчинний агент або комбінацію антацидів,

- інгібітор протонного насоса,
- розріджувач і підсолоджувачі, де:

а) від 20 до 30 % альгінату натрію, присутнього у композиції разом із сумарною кількістю інгібітора протонного насоса, гомогенно розподілені по поверхні всього розчинного антацидного агента або комбінації антацидів композиції; і

б) інша кількість альгінату натрію, присутнього у композиції, має вологість менше 2 %.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що час дисперсії у воді переважно становить менше 2 хвилин.

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що залишкова вологість фармацевтичної композиції становить менше 2 %, і переважно менше 0,7 %.

4. Композиція за п. 1 або 3, яка **відрізняється** тим, що альгінат натрію, вибраний для даної композиції, має вміст води менше 2 %, після висушування.

2

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що інгібітор протонного насоса, гомогенно розподілений із частиною альгінату натрію по поверхні розчинного антацидного агента або комбінації антацидів, залишається стабільним при рН шлунка щонайменше 30 хвилин.

6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вміст альгінату натрію становить від 100 до 500 мг, переважно 250 мг, на дозовану одиницю.

7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що розчинні антациди або комбінація антацидів присутні в кількості від 100 до 2000 мг на дозовану одиницю.

8. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить від 10 до 80 мг інгібітора протонного насоса.

9. Композиція за п. 5 або 8, яка **відрізняється** тим, що інгібітор протонного насоса являє собою омепразол, езомепразол, пантопрозол або лансопрозол, або їхні відповідні солі.

10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що антацидний агент вибраний із групи, що складається з бікарбонату натрію або бікарбонату калію і їхніх сумішей, асоціацій бікарбонату і карбонату натрію, бікарбонату натрію, зв'язаного з карбонатом кальцію і магнію, бікарбонату натрію й гідроксиду кальцію або алюмінію.

11. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгінату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 20 мг омепразолу.

12. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгінату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 30 мг омепразолу.

13. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгінату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 40 мг омепразолу.

14. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить

(13) C2

(11) 95224

(19) UA

250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 15 мг ланзопразолу.

15. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента й 30 мг ланзопразолу.

16. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 20 мг езомепразолу.

17. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 40 мг езомепразолу.

18. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 20 мг пантопразолу.

19. Композиція за будь-яким з пп. 6-10, яка **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця містить 250 мг альгілату натрію, 1680 мг бікарбонату натрію як антацидного агента і 40 мг пантопразолу.

20. Фармацевтичний препарат у вигляді порошку або в однократній, або в багаторазовій дозі, який **відрізняється** тим, що кожна дозована одиниця, що вводиться, містить від 3 до 10 г композиції за будь-яким з пп. 1-19, переважно 5 г.

21. Фармацевтичний препарат за п. 20, який **відрізняється** тим, що кожна 5-грамова разова доза гранулята для пероральної суспензії містить від 5

до 10 % альгілату натрію, 33,6 % бікарбонату натрію й від 0,4 до 0,8 % інгібітора протонного насоса.

22. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-20, який **відрізняється** тим, що включає:

(а) перемішування всієї кількості розчинного антацидного агента або комбінації антацидів композиції, всієї кількості інгібітора протонного насоса і від 20 % до 30 % альгілату натрію, який має нормальну вологість від 8 % до 15 %, властиву альгілату до одержання гомогенної суміші при кімнатній температурі в придатному грануляторі;

(b) просочування суміші інгредієнтів водою в тому ж грануляторі, потім додавання всієї маси води, що становить менше 10 % від загальної маси всієї фармацевтичної композиції;

(c) висушування одержаної в такий спосіб суміші при нормальному тиску під вакуумом або в киплячому шарі при температурі нижче 50 °C до одержання залишкової вологості менше 2 %;

(d) у гранулят, одержаний на описаній вище стадії (c), вводять альгілат натрію композиції, що залишився, попередньо висушений при 70 °C і під вакуумом до вологості менше 2 % і інгредієнти складу, також просіяні, і з вологістю менше 2 %, і перемішують протягом 30 хвилин;

(e) перевіряють, щоб залишкова вологість композиції становила менше 2 %, переважно менше 0,7 %, і нарешті

(f) розділяють на дози й упаковують.

Даний винахід належить до фармацевтичної композиції для перорального застосування й способу її одержання, яка містить альгілат натрію, інгібітор протонного насоса й один або декілька розчинних або частково розчинних антацидів для лікування підвищеної кислотності і має швидкопроявлявану або тривалу терапевтичну активність.

Підвищена кислотність має місце при різних патологічних станах травного тракту. У кожному випадку вона проявляється власною інтенсивністю, тривалістю й характеристиками. Підвищена кислотність має місце при виразці шлунка, гастро-езофагальному рефлюксі, ерозивному езофагіті, патологічній гіперсекреції, такий як синдром Золлінгера-Еллісона, ерозіях дванадцятипалої кишки або виразках шлунка, пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних лікарських засобів, інфікуванням *Helicobacter pylori*, стресовими виразками [Dollery, Colin et al.; Therapeutic Drugs Vol. 2; Edic. Churchill Livingstone, UK, 1991], вживанням речовин, шкідливих для травного апарату (наприклад, кава, алкоголь і подібне).

Підвищена кислотність, викликана аномальною або надмірною продукцією кислоти, у результаті приводить до запалення шлунка або гастриту. Це також приводить до залучення в патологічний процес стравоходу, коли відбувається рефлюкс зі шлунка в стравохід.

Було показано, що численні лікарські засоби є ефективними для регуляції або пригнічення під-

вищеної кислотності як симптому. Такі лікарські засоби мають конкретні характеристики відносно дії, ефективності й тривалості дії.

Так, наприклад:

1. Антациди:

головним чином являють собою розчинні або слабозрозчинні неорганічні солі, окремо або в комбінації. Серед них: карбонат кальцію й магнію, бікарбонат натрію, гідроксид алюмінію, фосфат алюмінію й подібне.

Після їхнього надходження у шлунок вони відразу ж нейтралізують кислотність шлунка. Вони діють *in situ* і не мають потреби в попередній абсорбції.

Вони демонструють негайний терапевтичний ефект, хоча є лікарськими засобами короточасної дії.

2. Альгінова кислота і її натрієві й магнієві солі:

Показано, що альгінова кислота і її солі асоціюються з бікарбонатом натрію й калію, після надходження в середовище шлунка вони утворюють в'язку суспензію (або гель), здійснюючи захисну дію на слизову оболонку шлунка. Так, наприклад: [Mandel K.G.; Daggy B. P.; Brodie D.A.; Jacoby, H.L., 2000. Оглядова стаття: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment. Pharmacol. Ther. 14 669-690].

Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. Man Tang, Peter

Dettmar, Hannah Batchelor - International Journal of Pharmaceutics 292 (2005)-169-177.

В усьому світі також відомий ряд комерційно доступних альгінатних продуктів для терапевтичного застосування. Таким чином, наприклад, в MIMS (Monthly Index of Medical Specialities) Великобританії згадуються деякі фармацевтичні продукти, що містять альгінат натрію й бікарбонат калію (Gaviscon Advance) для лікування печії, езофагального рефлюксу й диспепсії, Liquid Gaviscon, що містить альгінат натрію, бікарбонат натрію й карбонат кальцію. Існує також композиція, утворена альгінатом натрію й магнію (Gaviscon Infant).

### 3. Антагоністи $H_2$ гістамінових рецепторів:

Вони зменшують продукцію гістаміну, який стимулює утворення кислоти в шлунку, внаслідок селективної блокади  $H_2$  рецепторів.

У порівнянні з антацидами попереднього рівня техніки, вони мають більш тривалий ефект і тривалість дії (від 6 до 12 годин) [Goodman в Oilman. Las bases farmacologicas de la terapeutica; Vol I, pag. 1025, X Edicion, Me. Graw Hill, 2003].

Кращими прикладами є: циметидин, нізатидин, фамотидин і ранітидин.

### 4. Інгібітори протонного насоса:

Це найсучасніша фармакологічна група для цього виду лікування. Вони діють селективно й специфічно, блокуючи фермент  $H^+ - K^+ - AT$ Фазу парієтальних клітин шлунка. Вони викликають помітне зниження продукції кислоти парієтальними клітинами шлунка.

Так, наприклад, у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки, пероральне введення 20 мг омепразолу утримує рН шлунка на значенні 3 або більше протягом 17 годин.

Максимальний ефект досягається протягом 4 днів лікування.

Кращі приклади являють собою: омепразол, ланзопразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол і подібне.

Застосування кожної з вищевказаних альтернатив пов'язане зі специфічними характеристиками й тяжкістю патологічного стану, що викликає підвищену кислотність.

Антациди й альгіати продемонстрували негайний ефект, оскільки вони діють у шлунку й не мають потреби в попередній абсорбції. Регуляція підвищеної кислотності відбувається швидко, але має коротку тривалість.

З іншого боку, інгібітори протонного насоса не здійснюють негайної дії. Їх ефективність є тривалою, оскільки вони обов'язково повинні абсорбуватися для прояву їхньої активності. Так, наприклад, абсорбція омепразолу відбувається в тонкій кишці й завершується до 3-6 годин.

Такий механізм дії викликає деякі технічні незручності для створення фармацевтичної композиції. Оскільки:

а) щоб досягти кишечника, омепразолу необхідно, натще, щонайменше від 20 до 30 хвилин,

б) також йому необхідний додатковий час для кишкової абсорбції,

с) оскільки в кислому середовищі він є майже нерозчинною речовиною, під час знаходження в середовищі шлунка, він легко руйнується до того,

як він досягне кишечника і, отже, він повинен бути обов'язково захищений від зазначеної кислотності шлунка.

Низька стабільність омепразолу в кислому середовищі була документально зафіксована в багатьох публікаціях з 1985 (Pilbrant and Cederberg SCAND. J GASTROENTEROLOGY (1985), 20 (Suppl. 108) - p. 113-120) (Lindberg Per et al. J MED. CHEM (1986), 29 p. 1327-1329). Його період напівжиття у воді й при рН 4 становить менше 10 хвилин, становлячи приблизно 14 годин при рН близько 7.

Були досліджені численні альтернативи для одержання стабільних фармацевтичних форм, головним чином для рішення 2 найбільш важливих проблем (рН і вологовміст), що впливають на стабільність омепразолу. Так, наприклад:

- У патенті GB № 2189698 (1987) описується одержання пероральної форми омепразолу, яка характеризується наявністю ядра, утвореного активним компонентом (омепразолом) з основною діючою речовиною, й зазначене ядро покрите одним або декількома захисними шарами, які є водорозчинними, і зовнішнім шаром кишковорозчинного покриття. Процес одержання й одержані продукти показали відповідну стійкість до шлункового соку й гарну стабільність активного компонента, вони зберігають омепразол у шлунковому соку, а також при зберіганні протягом тривалого періоду часу.

- Phillips J. et al. описали спосіб одержання суспензії омепразолу з використанням бікарбонату натрію і ароматизованих для дітей [Phillips J et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress - related mucosal damage. Crit. Care Med 1996; 24:1793-800].

- Раніше, в 1997 Quercia R. et al., продемонстрували можливість одержання суспензії для негайного прийому з 2 мг/мл омепразолу для перорального застосування, яка є стабільною протягом 14 днів при 24 °C, з капсул, що містять гранули омепразолу з кишковорозчинним покриттям і розчину бікарбонату натрію [Quercia R. et al. - Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid Vol. 54, Aug. 15, 1997, Am. J. Health Syst. Pharm. p. 1833].

В WO 2005/007117 A<sub>2</sub> (2005) описується порошкоподібна композиція для суспензії, що містить щонайменше розчинний антацид, інгібітор протонного насоса й суспендуєчий агент, переважно ксантанову камедь. У цьому патенті відзначається важливість розміру частинок інгібітора протонного насоса й присутності суспендуєчого агента в композиції для одержання гарної суспендуєчої здатності. Також відзначається, що присутність антацидів у композиції збільшує значення рН шлунково-кишкового соку, таким чином, сповільнюючи руйнування інгібітора протонного насоса в середовищі шлунка.

В EP 0813428 B<sub>1</sub> (2002) описується таблетована композиція з множини частинок, що містить інгібітор протонного насоса поряд з альгінатом і один або декілька антацидних засобів. Інгібітор протонного насоса знаходиться у вигляді пелетів з кишково-розчинним покриттям. Це робить необ-

хідним додавання попередньої й особливої промислової стадії для одержання зазначених пелетів.

Згадані вище способи одержання й більшість описаних у літературі різних умов потрібні були для забезпечення стабільності й ефективності інгібітора протонного насоса. Наприклад: попереднє одержання кишково-розчинних пелетів, мікронізація інгібітора, додавання суспендуючих агентів, додавання основних речовин до пелетів і т. д. Для всіх них потрібні виробничі процеси й додаткове обладнання (мікронізатори, киплячий шар, сушильний апарат і т. д.) і, головним чином, значно більш тривалий час, ніж необхідний з існуючими в цей час способами одержання вищевказаних фармацевтичних форм.

Для одержання фармацевтичних форм, призначених для перорального введення, у композиції за даним винаходом (альгінат натрію, розчинний антацид і інгібітор протонного насоса) використовується тільки звичайне промислове обладнання.

Даний винахід належить до нової композиції для перорального застосування й способу її одержання, яка містить альгінат натрію, інгібітор протонного насоса й один або декілька розчинних або частково розчинних антацидів, для лікування підвищеної кислотності, і має негайну або тривалу дію.

Антацид і альгінат натрію цієї композиції швидко нейтралізують підвищену кислотність, діючи безпосередньо в травному тракті без необхідності попередньої абсорбції. Інгібітор протонного насоса, попередньо абсорбуючись на кишечнику рівні, дає можливість цій фармацевтичній композиції здійснювати тривалу регуляцію підвищеної кислотності.

Спосіб одержання композиції, об'єкт даного винаходу, головним чином характеризується 3 елементами, що мають практичне значення. Серед них:

1. Здійснення вологої грануляції інгібітора протонного насоса з усією кількістю антациду або агентів цієї композиції, з іншими інгредієнтами композиції й до 30 % альгінату натрію, присутнього у композиції, потім просушування насухо.

Метою цієї стадії є забезпечення найкращої стабільності інгібітора протонного насоса шляхом гомогенного розподілу зазначеного інгібітора й частини альгінату композиції (або внутрішнього альгінату) по поверхні антацидного агента.

2. Після цього перемішування зазначеної вище суміші з усією кількістю альгінату натрію, присутнього у композиції, і іншими її інгредієнтами.

Щоб сприяти швидкому розподілу альгінату натрію композиції, що залишився (або зовнішнього альгінату), і швидко збільшити в'язкість розчину або суспензії при перемішуванні композиції з водою до вживання.

3. Застосування як зовнішнього альгінату натрію, особливо альгінату натрію, що характеризується низькою молекулярною масою, зернистою структурою й попередньо висушеного до вологості менше 2 %, щоб сприяти швидкому утворенню гомогенної суспензії всіх інгредієнтів композиції

після відновлення водою або іншим напоєм. Переважно менше 2 хвилин.

Вибір інгредієнтів композиції й способу одержання показали, що вони дозволяють одержувати композиції для перорального прийому з відповідними фармацевтичними характеристиками й характеристиками стабільності.

Інші переваги й характеристики винаходу стануть очевидними з нижченаведеного опису, де повністю без обмежень описані деякі кращі варіанти здійснення з посиланням на прикладені креслення.

Фіг. А: Негранульована суміш:

Бікарбонат натрію - альгінат натрію й омепразол.

Фіг. В: Грануляція водою відповідно до даного винаходу: бікарбонату натрію - альгінату натрію й омепразолу.

Електронний мікроскоп: Товарний знак Philips 505 SEM.

Візуалізатор: ADDA.

Зразки встановлювали на тонку смугу графіту із золотим шаром (15 нм).

Фіг. С: Дія одиничної дози гранулята, що містить 20 мг омепразолу.

У раніше одержану суспензію у воді одиничної дози, що містить 20 мг омепразолу, вводили також водний розчин, який містить 2,5 міліеквівалентів соляної кислоти й у який додавали 1,0 н соляну кислоту кожні 2 хвилини до загальної кількості 20 міліеквівалентів за 30 хвилин. Спостерігалось, що рН зберігалось вище 6,0 протягом перших 25 хвилин і близько 6,0 30 хвилин.

Промислове одержання фармацевтичної композиції у формі порошку призначене для готування, шляхом розчинення у воді, розчину або суспензії, здатної швидко нейтралізувати підвищену кислотність шлунка, що має тривалу антацидну активність й визначену захисну здатність відносно слизової оболонки шлунка, вимагає присутності різних інгредієнтів зі специфічними функціями й для цього визначеними.

У даному винаході потрібна присутність у фармацевтичній композиції:

1. Антациду, розчинного або частково розчинного у воді:

переважними є бікарбонат натрію або калію, суміші бікарбонату й карбонату натрію, бікарбонат натрію, зв'язаний карбонатом кальцію й магнію, бікарбонат натрію й кальцію й гідроксид алюмінію.

2. Альгінової кислоти або її натрієвих або магнієвих солей.

3. Інгібітора протонного насоса:

кращими серед них є омепразол, езопрепазол, лансопразол, пантопразол і рабепразол.

4. Крім того, ексципієнтів, цукру, сполучного, ароматизатора, підсолоджувача й подібного.

Ароматизатори, використовувані в даному винаході, можуть бути у вигляді порошку або з нанесеним покриттям (Наприклад: Торговельної марки Dugagome від фірми FIRMENICH або подібні). Експериментально було показано, що тільки суміші інгредієнтів композиції не достатньо для одержання придатного й стабільного фармацевтичного продукту.

Тільки стадія перемішування інгредієнтів приводить до одержання неправильних композицій. В основному вони характеризуються:

1. Утворенням осадів внаслідок нерівномірної геліфікації альгінової кислоти або її солей.
2. Низькою плинністю порошку під час стадій поділу на дози й упакування продукту.
3. Недостатньою однорідністю компонентів у кожній лікарській формі.
4. Нерівномірним розподілом інгібітора протонного насоса в антацидній композиції.
5. Нерівномірною стабільністю інгібітора протонного насоса в кислому середовищі при відновленні фармацевтичної композиції водою перед її введенням.

В основному фармацевтичні форми, одержані при відновленні водою або іншими напоями, не є гомогенними. Отже, вони не придатні для терапевтичного застосування.

Несподівано було виявлено й експериментально показано, що можливо одержати відповідним чином, з декількома інгредієнтами, відновлювані порошкоподібні фармацевтичні форми, за допомогою об'єкта даного винаходу. Цей спосіб є оригінальним, і для його здійснення потрібні різні стадії. Ці стадії являють собою:

А) Вологу грануляцію, яка включає в себе:

1) перемішування 100 % інгібітора протонного насоса в грануляторі Колета або в аналогічному пристрої, разом з альгінатом натрію не більше 30 % композиції, 100 % бікарбонату композиції, 100 % манітолу композиції з максимальною швидкістю протягом 3 циклів по 4 хвилини кожний при кімнатній температурі;

2) одержану в результаті вологу суміш в тому ж грануляторі (наприклад, Колета) при мінімальній швидкості, додаючи воду перистальтичним насосом за 1 хвилину, потім змішували протягом 2 хвилин при максимальній швидкості; використовуючи сумарний процентний вміст по масі води не більше 10 % від загальної маси фармацевтичної композиції.

В) Висушування вищевказаної суміші в киплячому шарі, під вакуумом або при нормальному тиску:

- при температурі нижче 50 °C і до одержання залишкової вологості 2 %. Переважно менше 0,7 %.

С) Здрібнювання й гомогенізацію вищевказаного сухого гранулята:

- використовуючи обладнання Quadro Comill з конусоподібним ситом 991 мікронів. Швидкість 2400 об./хв. у сухому приміщенні.

Д) У цей же час, змішування інгредієнтів препарату, що залишилися:

- у барабанному змішувачі двоконусного типу (Розмір 2) при 60 об./хв. протягом 30 хвилин у сухому приміщенні. Кінцева вологість внаслідок втрати при сушінні не повинна перевищувати 1,5 %.

Е) На закінчення:

а) після проведення вологої грануляції (А), сушіння (В), подрібнювання й гомогенізації (С) і змішування з інгредієнтами (D), що залишилися;

б) розділити на дози й упакувати у відповідний матеріал;

с) визначити наступне: вміст активних речовин, однорідність компонентів фармацевтичної композиції й залишкову вологість.

Прикладені фотографії електронної мікроскопії дозволяють спостерігати розходження в гомогенізації й розподілі між:

- фізичною сумішшю інгредієнтів (альгінат натрію, омепразол і бікарбонат натрію) (Фіг. А), і

- одержаним гранулятом (і з тими ж інгредієнтами) за допомогою вищевказаного способу (Фіг. В).

Поділ на дози й упакування композиції, об'єкта даного винаходу, можна здійснити рівною мірою на:

- одиниці дози для однократного прийому, або також на

- одиниці дози для багаторазового прийому.

В упакуваннях по 50-100 або 200 грамів герметично закритих і із приєднаним пристроєм для дозування порошку.

Відповідні 10, 20 або 40 одиницям дози.

Одним помітним і несподіваним аспектом, завдяки практичним результатам, був вибір альгінату натрію для використання в даному винаході.

Альгінова кислота і її натрієва сіль є лінійними співполімерами  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -D-мануронової кислоти й  $\alpha$ -L-гулуринової кислоти. Вони можуть мати різноманітні морфологічні структури й молекулярні маси. Молекулярна маса може знаходитися в діапазоні від 20000 до 200000. Такі характеристики надають їм особливі властивості.

Не прив'язуючись до теорії, альгінат натрію, використовуваний у цьому винаході, характеризується тим, що має низький відсоток вологості, до 2 %, у результаті висушування, до включення в препарат. Переважно 0,7 %.

Більшість комерційних альгінатів і альгінових кислот мають високу вологість (від 8 до 15 %) і вони прямо не придатні для використання в композиції за даним винаходом.

Крім того, вміст альгінату натрію фармацевтичної композиції повинен бути нижче 20 % від загальної маси композиції. Переважно від 2 до 10 % від її загальної маси. Альгінат натрію, доданий у композицію, крім його терапевтичної активності, надає композиції наступні технічні характеристики:

1) У процесі грануляції наявність до 30 % від загальної кількості альгінату натрію композиції діє як сполучне й значно поліпшує плавність суміші під час стадій фракціонування й упакування фармацевтичного продукту.

Сполучна здатність альгінатів добре відома й широко описана в технічній літературі. Наприклад: [Sakr AM, Elsabbagh HM, Shalaby AH, Effect of the technique of incorporating sodium alginate on its binding and/or disintegrating effectiveness in sulfathiazole tablets - PHARMIND. (1978); 40 (10); 1080-1086].

2) Також під час вологої грануляції він сприяє гомогенному розподілу інгібітора протонного насоса по бікарбонату натрію й манітолу.

Для грануляції не є необхідним (хоча це зручно, у силу практичного аспекту) використовувати альгінат натрію низької вологості.

3) Друга фракція альгінату натрію, що міститься в композиції, переважно повинна бути низької вологості, що забезпечує 3 суттєві помітні характеристики:

а) Швидке розчинення без утворення грудок або осаду під час відновлення порошку у воді. Практичне застосування фармацевтичної форми для перорального введення.

б) Швидке збільшення в'язкості розчину або суспензії, відновленої водою. Сприяння гомогенному розподілу інгібітора протонного насоса, що зв'язується із кристалами гранулята.

с) Швидка дисперсія альгінату натрію (називаючого "зовнішнім»), який був включений після вологої грануляції, також сприяє антацидній активності цієї речовини й захисту слизової оболонки шлунка.

Іншим несподіваним і експериментально продемонстрованим аспектом було те, що волога грануляція не руйнувала інгібітор протонного насоса, присутній у цьому грануляті. Навіть у присутності води й при температурі до 50 °C при нормальному тиску протягом порівняно тривалого часу сушіння. Можливо внаслідок утворення захисного лужного мікрооточення, створюваного бікарбонатом натрію й альгінатом натрію в безпосередньому контакті з таким інгібітором протонного насоса. Цей захист був показаний і згаданий в розділі Приклади.

Опосередковано було показано, що ця композиція, внаслідок її природи, захищає інгібітор протонного насоса від рН шлунка після прийому продукту протягом часу, необхідного й достатнього для досягнення початкового відділу кишечника, де рН середовища відповідає хімічній стабільності зазначеного інгібітора.

Таким чином, наприклад:

Експериментальним шляхом було виявлено й це описано в розділі Приклади, що композиція за даним винаходом належним чином забезпечує поглинання до 20 мекв. соляної кислоти протягом 30 хвилин (імітоване середовище шлунка).

Також було показано й описано в розділі Приклади, що порошкоподібна композиція має прийнятну фармацевтичну стабільність і придатна для використання людиною у вигляді суспензій, приготовлених для негайного прийому.

Було виявлено, що композиція за даним винаходом демонструє наступні загальні характеристики й переваги:

1) При включенні в одиничну дозу у воді об'ємом від 30 до 100 мл при перемішуванні вона утворює швидкодіючу й гомогенну суспензію.

2) Альгінат натрію низької молекулярної маси, переважно гранулярний і попередньо висушений до вмісту вологості менше 2 %, є швидко й практично диспергованим. Він не відстоюється й сприяє утворенню гомогенної суспензії інгібітора протонного насоса й інших інгредієнтів.

3) При додаванні композиції в імітоване середовище шлунка:

а) рН більше 6 досягається менше ніж через 2 хвилини,

б) коли після цього вводять 0,1 н соляну кислоту, по 0,66 мекв./хвилину до 20 мекв., рН утримується близько 6 приблизно протягом 30 хвилин, цього часу необхідно й достатньо для того, щоб інгібітор протонного насоса досяг початкового відділу тонкої кишки, як визначено в наведеному нижче розділі.

Приклади.

- Фіг. С

4) Стабільність інгібітора протонного насоса є відповідною, становлячи через 30 хвилин більше 95 %, а також 99 %.

5) Додавання альгінату натрію з вищевказаними характеристиками надає деяку універсальність складу:

а) дозволяє змінювати вміст інгібітора протонного насоса й інших інгредієнтів композиції без зміни як його фізико-хімічних характеристик, так і його стабільності.

б) він забезпечує, як зазначено вище, 2 функції в композиції:

- додавання альгінату натрію до 30 % під час вологої грануляції діє як сполучне й поліпшує плинність і однорідність компонентів композиції, і, можливо, поряд з бікарбонатом натрію, що присутній при вологій грануляції, він захищає інгібітор протонного насоса;

- доданий після цього інший альгінат натрію, діє як гелеутворювальний агент, антацид і протектор слизової оболонки шлунка.

6) Одержані в такий спосіб фармацевтичні форми, відновлені водою або іншими напоями, є гомогенними й, отже, придатні для терапевтичного застосування у людей.

7) З такими ж композиціями можна одержувати фармацевтичні форми: однократну дозу й багаторазову дозу.

Універсальність способу одержання дозволяє одержувати композиції однократної й багаторазової дози з різним необхідним вмістом інгібітора протонного насоса, через терапевтичні міркування або внаслідок віку пацієнта, для якого призначений цей продукт.

Наступні приклади, не будучи обмежувачими, демонструють на практиці композиції й практичні форми одержання.

Приклад 1: Гранулят у пакетиках з однократною дозою для пероральної суспензії застосування інкапсульованих ароматизаторів (Е1)

Склад

Кожний пакетик містить:

омепразол	20 мг
альгінат натрію	50 мг
маніт	50 мг
бікарбонат натрію	1680 мг
безводний кукурудзяний крохмаль	160 мг
сухий альгінат натрію	200 мг
інкапсульований полуничний ароматизатор	75 мг
інкапсульований банановий ароматизатор	75 мг
сукралозу	40 мг
кристалічний цукор q.s.	5000 мг

Стадія I: Волога грануляція

Гранулят готовили в кількості, достатній для 600 пакетиків:

омепразол	12 г
бікарбонат натрію	1008 г
маніт	30 г
альгінат натрію	30 г
дистильована вода (гранулююча рідина)	160 мг

Речовини, що гранулюють, поміщали в гранулятор Колета (омепразол, бікарбонат натрію, манітол і альгінат натрію).

Проводили 3 серії перемішувань по 4 хвилини кожна при максимальній швидкості.

Через перистальтичний насос додавали дистильовану воду протягом 1 хвилини, гранулювали при мінімальній швидкості й наприкінці один цикл перемішування проводили з максимальною швидкістю.

Стадія II: Висушування, подрібнювання й гомогенізація гранулята

Одержаний вологий гранулят сушили в киплячому шарі при 50 °C протягом 3 годин до залишкової вологості, яка визначається втратою при сушінні, що становить від 0,5 до 1,5 %.

Сухий гранулят подрібнювали й гомогенізували в подрібнювачі Quadro Comill Mill (сито: 991 мікрон, швидкість: 2400 об./хв.).

Одержаний у такий спосіб гранулят демонстрував наступний приблизний розподіл розміру частинок:

затримано на ситі 30 (600 мікрон) менше 1 %;

затримано на ситі 140 (100 мікрон) більше 95 %.

Стадія III: Перемішування з іншими інгредієнтами композиції

Сухий альгінат натрію: 100 грамів альгінату натрію спочатку сушили при 70 °C під вакуумом до одержання залишкової вологості менше 2 %.

Сухий гранулят омепазолу (маса 1080 г), одержаний на стадії II, наведеній вище, перемішували з наступними інгредієнтами композиції:

збезводнений альгінат натрію	120 г
кукурудзяний крохмаль	96 г
інкапсульований полуничний ароматизатор	15 г
інкапсульований банановий ароматизатор	15 г
сукралоза	24 г
цукор	1650 г

У змішувачі двоконусного типу протягом 30 хвилин при 60 об./хв. Поділ на дози (у пакетики для однократної дози) і остаточне упакування проводили на обладнанні Rovena з використанням придатної фольги: потрібна фольга (папір-алюміній-поліетилен)

маса вмісту пакетика 5 г,

вологість 0,5-1,5 %,

активність води 0,4-0,6 % гідроскоп Rotronic BT,

приблизний розподіл частинок за розміром: затримано на ситі 30 (600 мікрон) менше 1 %; затримано на ситі 140 (100 мікрон) більше 95 %.

Дисперсія вмісту пакетика (5 г) приблизно в 30 мл води була швидкою, гомогенною й займала менше 2 хвилин. Мала гарний смак.

Приклад 2:

Гранулят у пакетиках з однократною дозою з використанням неінкапсульованих ароматизаторів (Наприклад: полуниця-банан) (E2)

Використовували стадії й інгредієнти, зазначені в Прикладі 1, за винятком того, що ароматизатори не були інкапсульовані. Було приготовлено 600 пакетиків.

Випробування:

A) Відповідність проміжним продуктам, одержаним відповідно до прикладів 1 і 2, і зі стадії i (волога грануляція) і стадії ii (висушування, подрібнювання й гомогенізація)

A1 аналіз: вміст омепазолу в гранулах, одержаних відповідно до прикладу 1 і прикладу 2

Умови:

рухома фаза: ацетонітрил:фосфатний буфер pH 7,2 (35,65),

температура 25 °C,

швидкість потоку 1 мл/хв.,

тиск 1400 фунт/кв. дюйм,

довжина хвилі 300 нм.

	Середня площа	Коефіцієнт впливу
Зразок 1 *	8918,7	0,000175
Зразок 2	9791,4	

\* Омепазол

	Середня площа	% омепазолу	Маса (г)
E1	9149,92	100,72	1,81
E2	8976,12	99,42	1,8

E1: Гранулят омепазолу прик. 1.

E2: Гранулят омепазолу прик. 2.

Зразки поміщали в 25 мл мірну колбу, і об'єм доводили розріджувачем\*.

Піддавали обробці ультразвуком у приладі Test-Eab протягом 15 хвилин, залишали охолоджуватися, а потім перемішували магнітною мішалкою протягом 15 хвилин.

Одну частину фільтрували через нейлоновий фільтр (0,45 мкм), а 2 в 10 розведеннях попередньо одержували за допомогою розріджувача\*.

\* Розріджувач: 0,01M борат натрію-ацетонітрил (3:1).

A2: Стабільність гранулятів з омепазолом

Одержані в прикладах 1 і 2

Зразки обох гранулятів поміщали в пляшки карамельних кольорів у термостат при 60 °C на 15 днів.

Вміст омепазолу визначали за допомогою ВЕРХ.

Умови:

рухома фаза: ацетонітрил:фосфатний буфер pH 7,2 (35,65),

температура 25 °C,

швидкість потоку 1 мл/хв.,

тиск 1400 фунт/кв. дюйм,

довжина хвилі 300 нм.

Зразок	% омепразолу (нульова точка часу)	% омепразолу (15 днів)
Пр. 1 Гранулят	99,6	100,1
Пр. 2 Гранулят	98,3	94,8

Було видно, що в умовах вологої грануляції, подальшого сушіння при 50 °C і зберіганні при 60 °C/15 днів, стабільність омепразолу й фізичні характеристики композиції були задовільними.

В) Відповідність кінцевому продукту (гранулят у пакетиках з однократною дозою для пероральної суспензії), одержаному відповідно до стадій I, II і III, описаних в прикладах 1 і 2).

В 1: Аналіз гранулятів у пакетиках з однократною дозою для пероральної суспензії:

рухома фаза: ацетонітрил:фосфатний буфер pH 7,2 (35,65),  
температура 25 °C,  
швидкість потоку 1 мл/хв.,  
тиск 1400 фунт/кв. дюйм,  
довжина хвилі 300 нм.

	Середня площа	Коефіцієнт впливу
Зразок 1*	5743,2	0,000418
Зразок 2	5351,7	

\*Омепразол

	Середня площа	% омепразолу	Маса (г)
Приклад 1	4914,8171	102,14	5,11
Приклад 2	5109,0681	101,22	5,36

Пр. 1: Пакетик з однократною дозою з інкапсульованими ароматизаторами (полуниця-банан).

Пр. 2: Пакетик з однократною дозою з неінкапсульованими ароматизаторами (полуниця-банан).

Зразки поміщали в мірну колбу об'ємом 100 мл і додавали 50 мл розріджувача\*.

Піддавали дії ультразвуку протягом 15 хвилин, прохолоджували й доводили об'єм розріджувачем. Магнітно перемішували протягом 15 хвилин, а потім фільтрували через нейлоновий фільтр 0,45 мкм.

\*Розріджувач: 0,01M борат натрію-ацетонітрил (3:1).

В 2: Однорідність вмісту омепразолу в гранулах у пакетиках з однократною дозою для пероральної суспензії:

Вміст омепразолу визначали відповідно до вищевказаних умов.

Результати являли собою наступне:

Зразок	Середня площа	Маса	% омепразолу
M1	4786,85	4,9886	99,1
M2	4793,07	4,9442	100,1
M3	4846,00	5,0436	99,2
M4	4970,81	5,1499	99,7
M5	4700,41	4,8969	99,5
M6	4686,01	4,8263	100,2
M7	4736,74	5,0025	97,8
M8	4588,87	5,2330	90,5
M9	4627,41	4,8709	98,1
M10	4700,63	4,9078	98,9

у середньому 98,34 %;  
коефіцієнт варіації 2,89

M1-M10: Відповідають пакетикам з однократною дозою гранулята, що містить порошкоподібні ароматизатори, які не мають покриття.

Було відзначено, що фармацевтична композиція, одержана за допомогою вищеписаних процедур, має однорідний вміст омепразолу.

В 3: Дія однократної дози гранулята в пакетиках для пероральної суспензії, що містить 20 мг омепразолу, в імітованому середовищі шлунка

а) Весь уміст одного пакетика (5 г), розведений водою, додавали до 250 мл 0,01 н HCl. Кожні 2 хвилини (загальна тривалість 30 хвилин), додавали 0,1 н соляну кислоту до одержання 20 мекв. HCl, безупинно вимірюючи pH.

Було відзначено, що за 30 хвилин pH становить близько 6, і це дозволяє зберігати стабільність інгібітора протонного насоса (омепразолу).

На Фіг. 3: Зміна pH спостерігалася в імітованому середовищі шлунка після додавання композиції й протягом 30 хвилин додавання 0,1 н соляної кислоти.

б) Через 30 хвилин зразки екстрагували з досліджуваного розчину й визначали вміст омепразолу (Метод: ВЕРХ відповідно до Прикладу II-C). Вміст був стабільним (99 % вихідної кількості омепразолу, присутнього в пакетиках).

Приклад 3:

Однократна доза гранулята в пакетиках для пероральної суспензії, що містить, відповідно, 30 і 40 мг омепразолу

	(а)	(в)
омепразол	30мг	40 мг
бікарбонат натрію	1680 мг	1680 мг
альгінат натрію	50 мг	50 мг
збезводнений альгінат натрію	200 мг	200 мг
безводний кукурудзяний крохмаль	160 мг	160 мг
маніт	50 мг	50 мг
сукралоза	40 мг	40 мг
коректор гіркого смаку	4мг	4мг
цукор q.s.	5000 мг	5000 мг
ароматизатор лаим-лимон	150 мг	150мг



ароматизатор апельсин-лимон	****	150 мг
-----------------------------	------	--------

Було приготовлено 600 пакетиків кожної концентрації (30 і 40 мг омепразолу) і перевірено відповідно до Прикладу 1 і 2 (стадії I, II і III).

Приклад 4:

Грануляти в пакетиках з однократною дозою, приготовлені для пероральної суспензії відповідно

до продукту, зазначеного у Прикладах 1 і 2, містили наступні інгібітори протонного насоса: лантопразол, езомепразол і пантопразол.

Композиції для пакетиків з однократною дозою для кожного інгібітора протонного насоса підсумовані в наступній таблиці:

композиція		2	3	4	5	6	7	8	9
пантопразол		****	****	20	****	****	40	****	****
лантопразол		20	****	****	30	****	****	15	****
езомепразол		****	20	****	****	20	****	****	40
бікарбонат натрію	1680	1680	1680	1680	1680	1680	1680	1680	1680
альгінат натрію	50	50	50	50	50	50	50	50	50
збезводнений альгінат натрію	200	200	200	200	200	200	200	200	200
сухий кукурудзяний крохмаль	160	160	160	160	160	160	160	160	160
маніт	50	50	50	50	50	50	50	50	50
сукралоза	40	40	40	40	40	40	40	40	40
цукор q.s.	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
лайм-лимон	150	150	150	****	****	****	****	****	****
апельсин-лимон	****	****	****	75+75	75+75	75+75	****	****	****
банан-полунипл	****	****	****	****	****	****	75+75	75+75	75+75

У всіх випадках у суспензії був гарний і свіжий смак

Приклад 5:

Вони були одержані відповідно до стадій, зазначених в прикладах 1, 2 і 4 для композицій багаторазової дози.

Зазначені композиції або грануляти, одержані відповідно до зазначеного вище, упаковували в блоки (скло, поліетилен високої щільності) і герметично закривали. Переважно з нарізним закриттям.

У кожному випадку додавали:

а) один пакетик з вологопоглинальною речовиною (Силікагель) для запобігання вмісту від вологості, що приєднується під час упакування;

б) одне пристосування для дозування порошку, що дозволяє пацієнтові відміряти дозу відпові-

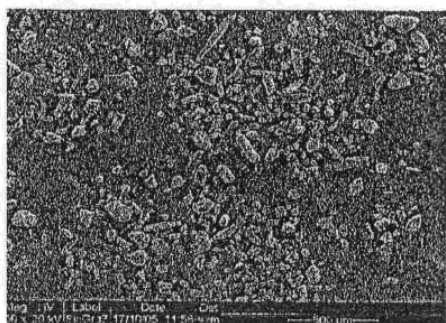
дно до медичного призначення гранулята для пероральної суспензії відповідно до дозування, установленого в кожному випадку (2,5 або 5,0 грамів).

При відновленні водою грануляти багаторазових доз мали відповідний смак і стабільність у часі.

Приклад 6:

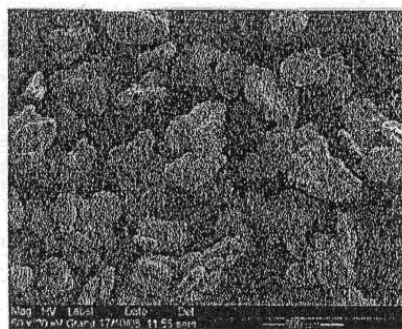
Використовували стадії, зазначені в Прикладі 1, замінюючи бікарбонат натрію (1680 мг) композиції на однорідну суміш, що складається з бікарбонату натрію (800 мг), бікарбонату калію (700 мг) і безводного карбонату натрію (150 мг).

Було одержано 600 одиниць гранулята для перорального застосування, і упаковано в блоки на один прийом.



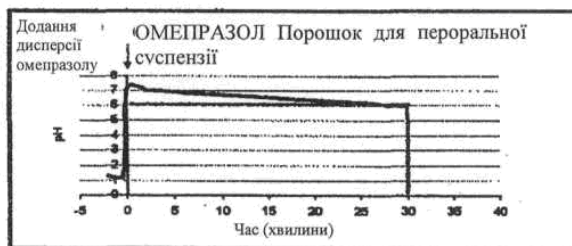
Фіг. А

Суміш без грануляції:  
Бікарбонату натрію – альгілату натрію  
і омепразолу



Фіг. В

Гранулювання водою:  
Бікарбонату натрію – альгілату натрію  
і омепразолу



Фіг. С

Дія однократної дози грануляту,  
яка містить 20 мг омепразолу