

(19) **KG** (11) **221** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **A61K 9/52**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960544.1

(22) 16.09.1996

(31) 92/07249

(32) 16.06.1992

(33) FR

(86) PCT/FR 93/00582 (16.06.1993)

(46) 01.10.1997, Бюл. №1, 1998

(71) (73) Этифарм (ES)

(72) Патрис Дебрежа, Жерар Ледюк (FR)

(56) Патент EP №0247983, кл. A61K 31/44, 1987

(54) **Микрогранулы омепразола и способ их получения**

(57) Настоящее изобретение касается стабильных микрогранул омепразола, содержащих нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала, отличающихся тем, что они включают активный слой, состоящий из омепразола, разбавленного, фактически, равным количеством маннита. Описывается также способ получения таких композиций. 2 н.п. ф-лы, 2 табл.

Настоящее изобретение касается фармацевтических микрогранул омепразола, защищенных от воздействия желудочного сока, обладающих стабильностью в течение времени, отвечающего фармацевтическим требованиям, и способа получения таких гранул.

Омепразол или 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол, противоязвенное вещество, которое понижает желудочно-кишечную кислотную секрецию, хорошо известно и специально было описано в шведском патенте №7804231 (Aktiebolaget Haässle Pack).

Известно также, что омепразол обладает очень низкой растворимостью в воде, однако в щелочных растворах он, напротив, весьма растворим, и в кислой среде он быстро разлагается. Период его полураспада составляет десять минут в водных растворах с рН ниже 4, восемнадцать часов при рН, равном 6.5, и примерно 300 дней при рН = 11.

Поэтому при оральном приеме омепразола необходимо защищать такую фармацевтическую форму активного вещества, как желатиновые капсулы, таблетки или порошок от желудочного сока, чтобы предотвратить любой контакт активного вещества с

кислой средой до завершения его растворения в кишечнике, где омепразол должен всасываться, иными словами, пока pH окружающей среды не превысит 6.8.

Характеристики растворения оральных рецептур омепразола *in vitro* так же, как результаты биологической пригодности, полученные для человека с помощью этих оральных рецептур, состоящих из защищенных гранул, были описаны в *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (1985;20) (suppl. 108 : 113 - 120. Pilbran A., Cederberg C.).

Однако было обнаружено, что обычные кишечные гранулы не обладают достаточной стабильностью во времени для того, чтобы применять их в удовлетворительной фармацевтической форме (желатиновые капсулы или таблетки из микрогранул), так как быстро наблюдается разложение активной основы, если их помещают в обычные условия применения (комнатная температура 25°C, влажность между 40 и 75 %) с образованием вредных продуктов разложения таких, как описано, например, в *Asta Chemica Scandinavia*. 43 (1989). 536 - 548 (Arne Brändstrom и др.).

С целью преодоления этих недостатков специально было предложено (EP-A - 0247383, Hässle A-G)) смешивать надлежащее количество омепразола и щелочной соли натрия, калия, кальция, магния или аммония с массой покрывающих производных целлюлозы и дезинтегрирующих агентов с целью получения путем экструзии зерен, состав которых является буферным и pH которого находится в щелочной области между 7 и 12.

Затем микрогранулы, полученные таким образом, обычно защищают от воздействия желудочного сока, чтобы они соответствовали стандартам растворения и сопротивления воздействию желудочного сока, определенным для оптимального орального приема продукта, т.е. растворение более, чем 75 % через 30 мин в водной среде с pH = 6.8 и сопротивление воздействию желудочного сока более 85 % через 2 ч в среде с pH = 1.2.

Тем не менее, этот метод получения имеет ряд существенных недостатков, как с технической, так и с экономической точки зрения. Первым из них является необходимость приготовления композиций, продуктов и смесей с риском общей токсичности и нестабильности в процессе получения. Кроме того, необходимо применение специальной и дорогостоящей аппаратуры, что повышает цену активной основы и приводит к стоимости конечного продукта чрезмерно высокой для широкомасштабного применения его во всем мире, причем дневная стоимость лечения, связанного с применением такого продукта, является более значительной, чем стоимость лечения с применением соли висмута и метронидазола или макролида, действующих в качестве противокислотных агентов и агентов, разрушающих *Helicobacter pylori* (ответственных за большинство желудочно-кишечных язв).

Настоящее изобретение устраняет эти недостатки. Оно касается новых стабильных микрогранул омепразола, защищающих его от воздействия желудочного сока и способа их получения в благоприятных экономических условиях.

В соответствии с изобретением омепразол используют в виде порошка, разбавленного практически равным количеством маннита до получения однородной стабильной суспензии, и обеспечения большой равномерности содержания омепразола при нанесении на нейтральные зерна, состоящие из смеси сахара и крахмала.

Настоящее изобретение касается стабильных микрогранул омепразола, отличающихся тем, что они содержат нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала, покрытую активным слоем, содержащим омепразол, разбавленный фактически равным количеством маннита, и внешний слой, защищающий от воздействия желудочного сока.

Разбавленный порошок в соответствии с изобретением означает смесь порошка омепразола, порошка маннита, лаурилсульфата натрия и карбоксиметилкрахмала.

Предпочтительно, смешанные порошки имеют фактически одинаковый размер частиц, который составляет менее 100 микрон.

Фактически равные количества означают, что массовое соотношение порошок омепразола/порошок маннита составляет около 1.0, т.е. между 0.9 и 1.2.

Нейтральные сердцевинки, состоящие из сахара и крахмала в массовом соотношении: 4 части на 1 часть порошка омепразола, имеют средний диаметр между 0.7 и 0.9 мм.

Слой активной основы или активный слой, нанесенный на нейтральные крупинки, предпочтительно будет иметь толщину приблизительно между 100 и 300 мкм (0.1 и 0.3 мм).

Для обеспечения высокой стабильности активной основы в течение хранения микрогранул в соответствии с изобретением влажность активного слоя составляет меньше 1 %, предпочтительно меньше 0.5 %.

В соответствии с изобретением внешний слой включает слой, состоящий из маннита и связующего, изолирующий сердцевину, на которую нанесен омепразол, от поверхностного слоя, предназначенного для защиты активного ядра от воздействия желудочного сока.

Предпочтительно, в качестве связующего агента используют гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), тогда как слой, оказывающий сопротивление воздействию желудочного сока, включает фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦФ) или анионные сополимеры метакриловой кислоты и талька.

С целью удовлетворения критериям растворения микрогранул омепразола *in vitro*, в соответствии с которыми, по меньшей мере, 75 % омепразола должно быть растворено через 30 мин, если микрогранулы помещены в водную среду с pH = 6.8 при температуре 37°C, исходную смесь омепразола и маннита обрабатывают примерно 10 % карбоксиметилкрахмала (Explotab®, поставляется компанией Mendell) с целью полного разложения гранул при pH=6.8 и примерно 5 % поверхностно-активного вещества, такого как лаурил-сульфат натрия, который облегчает растворение омепразола в среде кишечника.

Более того, обладающие высокой вязкостью, порядка 15 сантипуаз (15×10^{-3} Па•с) растворы гидроксипропилметилцеллюлозы (Pharmacoat®, поставляется компанией Shinetsu), применяемой в виде растворов в смеси, по меньшей мере, 80 % этанола и не более 20 % воды, например, в смеси 10 частей воды на 90 частей 95° этанола, и используемые в малых количествах с целью ограничить, насколько это возможно, содержание растворителя и воды в гранулах при получении активных гранул, применяют в качестве связующих растворов для нанесения активного слоя на нейтральную сердцевину и затем дополнительной маннитовой защиты.

При получении гранул омепразола после предварительной обработки гранул активного омепразола и маннита путем напыления 33 %- го сиропа сахарозы в смеси 44/56 по массе воды и этанола с образованием промежуточного слоя наносят покрытие, устойчивое к воздействию желудочного сока, состоящее из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (марки HP 50R, поставляемая компанией Shinetsu) в виде 7.5 % раствора в смеси 80/20 по массе ацетона и 95° этанола, причем общая масса сахарозы в сахарном сиропе составляет 25 % от массы конечного покрытия, защищающего от воздействия желудочного сока. Этот внешний слой может содержать тальк в качестве средства, придающего скольжение.

В течение всех стадий нанесения покрытий температуру гранул поддерживать между 32 и 38°C; между всеми стадиями проводят сушку так, чтобы содержание растворителей и воды было минимальным, причем конечное содержание воды составляет менее 1 %, а этанола - менее 2000 ч. на млн.

Другие признаки и преимущества этого изобретения станут очевидными в свете следующих примеров.

Пример 1.

Способ получения микрогранул, содержащих 8.41 мас. % омепразола.

Все указанные количества выражены в килограммах сухой массы конечного количества, равного 237.80 кг микрогранул с содержанием омепразола 84.1 мг на грамм микрогранул.

Композиция

Нейтральные крупинки из сахара и крахмала	80.00
Активный слой:	
Омепразол	20.00
Маннит	20.00
Карбоксиметилкрахмал (КМК)	4.00
Лаурилсульфат натрия	2.00
Дополнительный защитный слой:	
Маннит	50.00
Сахароза	8.00
ГПМЦ, 15 сантипуаз	3.20
Слой, оказывающий сопротивление желудочному соку ГПМЦФ	32.00
Тальк	18.60
	237.80

Способ в соответствии с изобретением состоит в том, что 20 кг омепразола разбавляют 20 кг маннита в присутствии 4 кг КМК и 2 кг лаурилсульфата натрия, и полученную сухую смесь связывают с 80 кг нейтральных зерен из сахара и крахмала с диаметром между 0.7 и 0.9 мм с помощью 4 %-го раствора ГПМЦ (1.6 кг) в смеси воды (20 частей) и 95° этанола (80 частей) во вращающейся турбине с плоским наклонным дном, защищают полученные таким образом активные зерна с помощью 50 кг маннита, наносимого остальным раствором ГПМЦ (т.е. 1.6 кг) с последующей обработкой полученных таким образом гранул 33 %-ным сахарным сиропом (8 кг сахарозы), состоящим из 44 частей воды на 56 частей 95° этанола, и, наконец, наносят покрытие, защищающее от воздействия желудочного сока, с помощью загрузки 32 кг ГПМЦФ в виде 7.5 % раствора в смеси 80 частей 95° этанола на 20 частей ацетона.

Полученные таким образом гранулы оказывают сопротивление воздействию желудочного сока более чем на 85 % в среде с pH 1.2, так как через 2 ч при температуре 37°C количество не высвобожденного омепразола в этой среде составляет 91.7 %. В водной среде pH = 6.8 растворение гранул через 30 мин показывает содержание омепразола 92 %, т.е. количество, большее, чем 75 %, что является минимальным приемлемым стандартом.

К концу 12 и 24 месяцев соответствующие величины сопротивления воздействию желудочного сока составляют 92.1 % и 92.8 %, а растворение при pH 6.8 происходит на 91.4 % и 93.8 % при тех же условиях работы.

Более того, очень бледно-бежевый цвет микрогранул, хранимых в желатиновых капсулах при комнатной температуре и влажности внешней среды 60 % в стеклянных бутылках, закрытых предохранительными пробками и содержащих осушитель, остается постоянным в течение, по меньшей мере, 24 месяцев.

Пример 2:

Испытание стабильности

Исследование стабильности омепразола было проведено на 4 партиях желатиновых капсул, заключающих в себе микрогранулы в соответствии с изобретением, и на 1 партию микрогранул. Ниже представлены данные об исследованных партиях образцов, условиях хранения, методах анализа и результаты,

1. Исследованные партии образцов.

Желатиновые капсулы с омепразолом C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3 и C458-2-4
Микрогранулы омепразола UQM 001-3

Партии	Дата получения	Время хранения (месяцев)
C458-1-2	июнь 1983	36
C458-1-6	февраль 1984	36
C45 8-2-3	сентябрь 1984	24
C458-2-4	октябрь 1984	24
UQM 001-3	октябрь 1990	3

2. Условия хранения.

- 25°C - относительная влажность 60 %
- 30°C - относительная влажность 30-40 %, 60 %
- 37°C - относительная влажность 20-30 %, 90 %
- 50°C - относительная влажность 80 % -холодильник

3. Анализ образцов а. Желатиновые капсулы

Образец раствора.

А – для количественного определения омепразола помещали содержимое 5-желатиновых капсул в мерную колбу емкостью 250 мл, затем вносили 200 мл метанольно-водного (95/5) раствора аммиака и перемешивали магнитной мешалкой в течение 30 мин. Доводили объем до метки тем же растворителем. Фильтровали и разбавляли 10 мл фильтрата в мерной колбе емкостью 100 мл 30 мл дихлорметана и доводили объем до метки раствором метанол/водный раствор аммиака/дихлорметан (24/1/75).

В – для определения продуктов разложения растворяли содержимое двух желатиновых капсул в 8 мл метанольно-водного (95/5) раствора аммиака при перемешивании магнитной мешалкой в течение 30 мин. Фильтровали и разбавляли 2.5 мл фильтрата 100 мл дихлорметана. Вкалывание в хроматограф осуществляли немедленно.

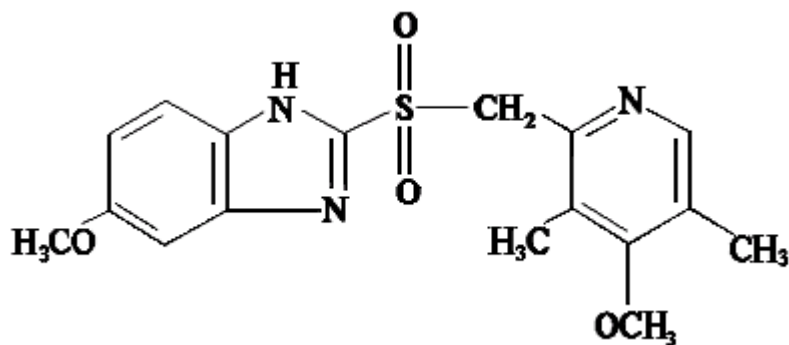
Оборудование и условия

- Прибор для высокоэффективной жидкостной хроматографии ВЭЖХ, снабженный У.Ф. детектором.
- Фор-колонка с диоксидом кремния 7 мкм, длиной 15 мм и внутренним диаметром 3.2 мм (Brownlee или эквивалентная).
- Колонка с 5 мкм Lichrosorb Si 60 длиной 124 мм и внутренним диаметром 4мм (Hibar Merck или эквивалентная).
- Скорость потока: 1 мл/мин.
- Показания снимают при 280 нм
- Вкалывание: 40 мл.

Исследование системы

После достижения стабильности базовой линии систему исследуют следующим образом:

Растворяют 5 мг стандартного омепразола и 5 мг соответствующего сульфона Н 168/66 (формула которого приведена ниже) в 100 мл подвижной фазы. Вводят 40 мл несколько раз, пока не будет получено постоянного времени удерживания (разница между двумя вкалываниями < 1 %).



Время удерживания омепразола составляет 10 мин, а время удерживания сульфона Н 168/66 - 8 мин.

В. Микрогранулы

Определение содержания омепразола в микрогранулах

Содержание омепразола в микрогранулах определяют с помощью ультрафиолетовой спектрометрии после разделения путем высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Реагенты

- Ацетонитрил для ВЭЖХ (например, Carloerba №412409).
- Двуосновной фосфат натрия (Na_2HPO_4).
- Одноосновной фосфат натрия ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).
- Дистиллированная вода.
- Рассматриваемое вещество: омепразол.

Оборудование

- Аппарат для жидкостной хроматографии с У.Ф. - детектором (280 Нм);
- 2 колонки из нержавеющей стали в наборе:
- фор-колонка: длина 1.5 см - внутренний 3.2 мм - размер частиц 7 мкм;
- колонка: длина -12.5 см – внутренний 4 мм - размер частиц 5 мкм.
- Стационарная фаза: Lichrosorb RP 18.
- Система вкалывания: для количества 20 мл (например, автоматический инжектор Wispr 712).
- Интегратор: Perkin Elmer LCI 100 или Water 645 с модулем данных.

Испытание сопротивления воздействию желудочного сока и растворения.

Микрогранулы перемешивали в течение 2 ч 30 мин в подходящей среде при постоянной температуре ($37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$) в аппарате для растворения.

Оборудование

Аппарат, используемый для растворения - это лопастной аппарат, описанный в Европейской фармакопее.

Применяемый ход процесса: 500 мл буферного раствора с рН 1.2. Добавление 400 мл буферного раствора с рН 7.6.

Буферные растворы

Буферный раствор I: Буферный раствор с кислой средой.

Вводят 2 г хлорида натрия и 7 мл концентрированной (37 %) соляной кислоты в мерную колбу объемом 1 л. Доводят объем до метки очищенной водой. Перемешивают до растворения. Значение рН этого раствора должно быть 1.2 ± 0.05 .

Буферный раствор II: Буферный раствор с рН 7.6 (для добавления)

0.235 М раствор двухосновного фосфата натрия (Na_2HPO_4). Готовят 1 л раствора для 2 сосудов.

4. Результаты и обсуждение

Результаты суммированы в следующих таблицах.

При определении содержания примесей во всех партиях образцов были обнаружены две основные примеси. В таблицах результатов они обозначены как 1 и 1'.

Желатиновые капсулы обладают высокой стабильностью в холодильнике и при

температуре 25°C вплоть до времени хранения 36 месяцев. Концентрация всех примесей - ниже 0.50 %.

Содержание примесей несколько возрастает с повышением температуры и влажности и может оказаться достаточным, чтобы вызвать окрашивание гранул.

Микрогранулы, хранимые в большом объеме, обладают высокой стабильностью в течение 3 месяцев при комнатной температуре и относительной влажности 55-65 %, при температуре 30°C и относительной влажности 30-40 %, при температуре 37°C и относительной влажности 20-30 % и в течение месяца при температуре 37°C и относительной влажности 90 %.

Срок действия.

В свете полученных результатов характерные свойства сохраняются в течение 36 месяцев при условии, что температура в течение этого времени не превышает 25°C.

Характеристики

1. Внешний вид	Твердые желатиновые капсулы, содержащие гранулы от не совсем белого до более или менее бежевого цвета без посторонних частиц.
2. Средняя масса	Примерно 235 мг $\pm$ 10 %
3. Содержание омепразола	18.0-22.0 мг/ желатиновую капсулу
4. Сопротивление воздействию кислой среды	(90-110 %) > 85 %
5. Степень высвобождения при pH 6.8	> 75 %
6. Продукты разложения	Общее содержание 2.0 %, содержание индивидуального продукта < 0.5 %.

Несомненно, квалифицированный в этой области специалист сможет воплотить изобретение в виде микрогранул, изменяя, в частности, аппаратное оформление стадии покрытия, например, применяя псевдооживленный слой вместо турбин с плоским днищем, описанных выше, или с помощью метакриловых полимеров, используемых в качестве материалов, защищающих от воздействия желудочного сока (например, эудрагит Eudragit® L 100-55 или L 30 D компания Rohm and Hass), или используя другие полимеры, оказывающие сопротивление воздействию желудочного сока, не отступая от контекста и сферы действия настоящего изобретения.

С другой стороны, изобретение не предназначено для получения микрогранул с помощью обычных приемов экструзии, уже описанных в предыдущих публикациях; эти приемы требуют применения омепразола в растворе, в массе, содержащей растворители и воду, которых избегают в данном способе, с целью преодоления последствий нестабильности омепразола в таких условиях.

А: Время хранения (месяцы)

В: Условия хранения - °C - относительная влажность

С: Внешний вид

Д: Разложение (мин)

Е: Содержание омепразола /мг/жел./

Таблица

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С 458-1-2 (Содержание примесь I)

A		B	c	D	E	I, %	F I', %	Другие, %
0			a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	7	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
	50	60	c	7	19.4	<0.5	<0.5	<0.3
12	25	60	a	5	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2

Продолжение таблицы 1

18	25	60	a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	7	20.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	25	60	a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.3
36	25	60	b	6	19.9	<0.5	<0.5	<0.3
Холодильник			a	6	20.8	<0.5	<0.5	<0.2

a = белый; b = окрашенный, соответствует; c = окрашенный, не соответствует.

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С458-1-6

A		B	C	D	E	I, %	F I', %	Другие, %
0			a	5	19.4	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	19.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	6	19.5	<0.5	<0.5	<0.2
	50	60	c	7	18.7	<0.5	<0.5	<0.4
12	25	60	a	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	5	19.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	5	19.1	<0.5	<0.5	<0.3
24	25	60	a	6	19.0	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	6	19.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	холодильник		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
36	холодильник		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2

a = белый; b = окрашенный, соответствует; c = окрашенный, не соответствует.

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С45 8-2-3

A		B	C	D	E	I, %	F, I', %	Другие, %
0			a	<5	21.2	<0.5	<0.5	<0.2
6	холодильник		a	<5	20.9	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	21.1	<0.5	<0.5	<0.2
12	холодильник		a	5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	<5	20.7	<0.5	<0.5	<0.2

18	холодильник		a	<5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.2
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2

a = белый;

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С458-2-4

A		B	C	D	E	I, %	F I', %	Другие, %
0			a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	<5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
12	25	60	a	5	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
24	холодильник		a	5	20.0	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.2

a = белый; b = окрашенный, соответствует.

Микрогранулы омепразола, UQM 001-3

A: Время хранения (месяцы)

B: Условия хранения - °C - относительная влажность

C: Внешний вид

D: Содержание омепразола (мг/г)

E: Испытание сопротивления воздействию желудочного сока

F: Испытание растворения - %

Содержание примеси I'

A	B		C	D	E	F
0			a	78.0	95.9	95.0
1	25	55-65	a	80.0	93.9	94.0
	30	30-40	a	81.2	94.4	95.0
	37	20-40	a	80.4	97.0	97.0
	37	90	a	77.6	97.5	100.0
3	25	56-65	a	81.4	91.6	92.0
	30	30-40	a	79.1	95.7	96.0
	37	20-40	a	80.2	92.0	93.0
	37	90	c	41.9	-	-

a= белый; c = окрашенный, не соответствует.

Формула изобретения

1. Микрогранулы омепразола с полимерным покрытием, устойчивым к воздействию желудочного сока, содержащие нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала с полимерным коллоидным слоем, и активный слой омепразола в сочетании с маннитом и полимерным покрытием, отличающиеся тем, что соотношение омепразола и маннита активного слоя равно 1:1.

2. Микрогранулы по п. 1, отличающиеся тем, что активный слой омепразола дополнительно содержит 10 % мас. карбоксиметилкрахмала.

3. Микрогранулы по п. 2, отличающиеся тем, что активная часть дополнительно содержит 5 % мас. поверхностно-активного вещества типа лаурилсульфата натрия.

4. Микрогранулы по пп. 1 - 3, отличающиеся тем, что активная часть дополнительно содержит слой из маннита, нанесенный с помощью связующего полимерного вещества с высокой вязкостью типа гидроксипропилметилцеллюлозы.

5. Способ получения микрогрануломеопразола с полимерным покрытием, устойчивым к воздействию желудочного сока, путем смешения омепразола и маннита в

присутствии полимерного коллоидного связующего, после чего данную смесь наносят на нейтральные зерна из сахара и крахмала, затем наносят полимерный защитный слой с последующим нанесением полимерного слоя, устойчивого к воздействию желудочного сока, после чего полученные хлопья экстрагируют, сушат и калибруют, отличающийся тем, что нанесение омепразола и маннита на нейтральные ядра осуществляют в сухом виде с помощью раствора полимерного связующего типа гидроксипропилметилцеллюлозы с высокой вязкостью в смеси 80 % мас. этанола и 20 % мас. воды.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что после нанесения омепразола и маннита с помощью полимерного связующего дополнительно наносят инертное покрытие из маннита.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что нанесение каждого слоя сухой смеси сопровождают сушкой в температурном интервале от 35 до 40°C в течение времени, дающем возможность снизить содержание воды в активных микрогранулах до 1 % мас., а содержания в них этанола – до 2000 ч. на млн.

8. Способ по пп. 5, 7, отличающийся тем, что используют нейтральные микрогранулы размером от 0.7 до 0.9 мм.

9. Способ по пп. 5 - 8, отличающийся тем, что нанесение омепразола с маннитом и полимерного слоя, защищающего от воздействия желудочного сока, осуществляют в турбине с плоским дном.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Кожомкулова Г.А.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03