

(11) Patent numeris: **3699**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 33/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP1683**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **SU 4202525, 1987 04 29**

(31,32,33) Prioritetas: **8610572, 1986 04 30, GB**

(72) Išradėjas:

Kurt Ingmar Loevgren, SE

Aake Gunnar Pilbrant, SE

Mitsuru Yasumura, JP

Satoshi Morigaki, JP

Minoru Oda, JP

Naohiro Ohishi, JP

(73) Patent savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Peroraliai vartojamas vaistinis preparatas

(57) Referatas:

Vaistinis preparatas, turintis omeprazolį kartu su šarminiai reaguojančiu junginiu arba omeprazolio šarminę druską drauge su šarminiu junginiu, sudarančius šerdinę dalį, vieną ar daugiau priešapvalkalinių sluoksnių, susidedančių iš inertiškai reaguojančių junginių, kurie tirpsta arba greitai dezintegruoja vandenyje, arba iš polimerinių, vandenyje tirpių filminių junginių ir laisvai pasirinktų pH-buferinių šarminių junginių, ir enterinį apvalkalą, o taip pat šio preparato paruošimas ir panaudojimas virškinimo trakto ligų gydymui.

Šis išradimas apie naują stabilų peroraliai vartojamą vaistinį preparatą, savo sudėtyje turintį omeprazolį, apie tokio preparato gamybos būdą ir apie skrandžio sulčių sekrecijos poveikio būdą apsaugant virškinimo trakto ląsteles preparato naudojimo metu.

Pavyzdžiui, pagal EP-AI-0 005 129 omeprazolis, 5-metoksi-2 (((4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil)sulfinil-1H-benzimidazolas, žinomas kaip stiprus skrandžio sulčių sekrecijos slopintojas. Omeprazolis pasižymi stipriu skrandžio sulčių sekreciją slopinančiu veikimu (Lancet, Nov 27, 1982, p. 1223-1224) ir gali būti naudojamas skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų gydymui. Tačiau omeprazolis yra jautrus rūgšties ir neutralios terpės skaldančiam ir transformuojančiam poveikiui. Omeprazolio pusės išlikimo trukmė vadeniniuose tirpaluose, kurių $\text{pH} < 4$, yra trumpesnė nei 10 minučių. Taip pat, ir esant neutraliam pH , preparatas greitai suskyla, pvz., jei $\text{pH} = 7$, omeprazolio pusės išlikimo trukmė yra apie 14 val., kai tuo tarpu aukštesnio pH sąlygomis jo tvarumas tirpale geresnis (Pilbrant and Cederberg, Scand, J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120). Kietoje fazėje jo patvarumo profilis panašus. Rūgštiniai reaguojantys junginiai katalizuoja omeprazolio skilimą, o mišinyje su šarminiais junginiais omeprazolis yra stabilizuojamas. Omeprazolio patvarumą taip pat veikia drėgmė ir organiniai tirpikliai.

Iš to, kas pasakyta apie omeprazolio tvarumo ypatumus, aišku, kad omeprazolio dozuota vaistų forma, skirta peroraliniam vartojimui, turi būti apsaugota nuo sąlyčio su rūgščiomis skrandžio sultimis tam, kad vaistai pasiektų plonąją žarną nesuskilę.

Žmonių farmakologiniai tyrimai parodė, kad omeprazolio išsilaisvinimo iš dozuotos vaistų formos greitis įta-

koja jo rezorbcijos ir virškinimo trakto į kraujotakos sistemą greitį ir kiekį (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120). Pilnai įsisavinama dozuota vaistų forma privalo greitai
5 išlaisvinti veiklųjį vaistą artimoje virškinimo trakto dalyje.

Tam, kad būtų gauta omeprazolio dozuota vaistų forma, kurioje omeprazolis būtų apsaugotas nuo sąlyčio su
10 rūgščiomis skrandžio sultimis, šerdinė vaisto dalis turi būti apvilкта. Tačiau įprasti enteriniai dengiantys sluoksniai yra padaryti iš rūgščių junginių. Jeigu omeprazolis bus padengtas tokiu tradiciniu apvalkalu, jis bus greitai suskaldytas dėl tiesioginio ar
15 netiesioginio sąlyčio su rūgštiniais junginiais; preparatas pakeis spalvą ir, laikui bėgant, praras ir patį omeprazolį.

Tam, kad padidėtų preparato patvarumas, jo šerdinė dalis, turinti omeprazolį, privalo taip pat turėti ir
20 šarminiai reaguojantį komponentą. Kuomet tokia šarminė šerdis padengiama apvalkalu, susidedančiu iš įprasto dengiančio polimero, tokio, kaip, pavyzdžiui, celiuliozės acetato ftalatas, tuomet artimojoje plonosios
25 žarnos dalyje apvalkalas ištirpta, o veiklus vaistas lieka pagrindinėje - šerdinėje vaisto dalyje. Šiuo atveju kol dozuota vaistų forma bus skrandyje prieš ją palikdama ir išeidama į plonąją žarną, dalis skrandžio sulčių vandens difunduos per apvalkalą į šerdinę vaisto
30 dalį. Difundavęs skrandžio sulčių vanduo ištirpins dalį vaisto šerdinės dalies, esančios arčiau enterinio dengiančio sluoksnio ir tokiu būdu, viduje dozuotos vaistų formos už enterinio apvalkalo susidarys šarminis tirpalas. Šis šarminis tirpalas sąveikaus su enteriniu
35 sluoksniu ir eventualiai galės jį ištirpinti.

Apie enteriniu sluoksniu padengtą omeprazolio dozuotą vaistų formą buvo pranešta Pilbrant and Cederberg, minėtame Scand J. Gastroenterology 1985, 20 (suppl. 108) p.113-120. Straipsnyje aprašoma įprastu būdu enteriniu sluoksniu padengta dozuota vaistų forma ir teigiama, kad pastaroji pasižymi priimtinu laikymo stabilumu klinikinių tyrimų tikslui. Vėliau buvo išaiškinta, kad šios dozuotos vaistų formos patvarumas nepakankamas ilgo saugojimo sąlygomis, o tai būtina komercinei dozuotai vaistų formai.

Pagaminus įprastą dozuotą vaistų formą, omeprazolio stabilumas yra nepatenkinamas, ypač tai liečia jo atsparumą drėgmei. Todėl buvo pritaikytas specialus drėgmei atsparus įpakavimas tam, kad šis trūkumas būtų sumažintas. Tačiau ir tai patenkinamai neišsprendžia problemų, susijusių su šiuolaikine distribucijos sistema ir veda prie kainos didėjimo. Esant tokioms aplinkybėms, iškilo poreikis sukurti didesnio patvarumo peroraliniai vartojimo omeprazolio preparatą.

DE-AI-3046 559 aprašytas dozuotos vaistų formos padengimo būdas. Pirmiausia, dozuota vaistų forma dengiama vandenyje netirpiu sluoksniu, turinčiu mikrokristalinę celiuliozę, ir po to antruoju enteriniu dengiančiu sluoksniu tam, kad ši dozuota vaistų forma išlaisvintų veiklųjį vaistą gaubtinėje žarnoje. Šis paruošimo būdas neduos norimo omeprazolio išlaisvinimo plonojoje žarnoje.

US-A-2 540 979 aprašo peroraliai vartojamą enteriniu sluoksniu padengtą dozuotą vaistų formą, kurioje enterinis dengimas kombinuojamas su antru ir/ar pirmu dengimu vandenyje netirpiu "vaškiniu" sluoksniu. Šis paruošimo būdas netaikytinas šerdimis, turinčioms omeprazolį, kadangi tokios medžiagos kaip celiuliozės acetato

ftalatas (CAF) tiesioginis sąlytis su omeprazoliu iššaukia pastarojo degradaciją ir spalvos pakitimą.

- 5 DE-B2-23 36 218 aprašo dializės membranos, susidedančios iš 1 ar daugiau įprastų dengimo polimerų ir 1 ar daugiau netirpių celiuliozės darinių mišinio, paruošimo būdą. Tokia membrana neapsaugos omeprazolio nuo skrandžio sulčių poveikio.
- 10 DE-AI-I 204 363 aprašo trisluoksnį dengimą. Pirmas sluoksnis tirpsta skrandžio sultyse, bet netirpsta plonosios žarnos sultyse. Antrasis yra tirpus vandenyje nepriklausomai nuo pH, ir trečiasis yra enterinis sluoksnis. Panaudojus šį paruošimo būdą arba būdą, 15 aprašytą DE-AI-I 617 615, gaunama dozuota vaistų forma, netirpstanti skrandžio sultyse ir lėtai tirpstanti plonosios žarnos sultyse. Toks paruošimo būdas negali būti panaudotas omeprazoliui, kadangi šiuo atveju būtina, kad vaistas greitai išsilaisvintų plonojoje žarnoje.
- 20 DE-AI-12 04 363 aprašo trisluoksnį dengimą, kurio pasekmėje veiklusis vaistas išsilaisvina klubinėje žarnoje, o tai nėra šio išdarimo tikslas.
- 25 GB-A-I 485 676 aprašo preparato, pradedančio putoti plonojoje žarnoje, gavimo būdą padengiant enteriniu sluoksniu šerdinę dalį, turinčią veikliąją medžiagą ir putojančią sistemą tokią, kaip karbonato ir/ar bikarbonato druskos ir vaistiniu požiūriu priimtinos 30 rūgšties derinys. Šis paruošimo būdas negali būti panaudotas omeprazolio vaistų formai, kadangi rūgšties sąlytis su omeprazoliu šerdyje iššauks omeprazolio skilimą.
- 35 WO 85/03436 aprašo vaistinį preparatą, kurio šerdyje esanti veiklioji medžiaga yra sumaišyta su buferiniais komponentais tokiais, kaip pavyzdžiui, natrio dihid-

rogenfosfatas. Tam, kad būtų išlaikytas pastovus pH ir pastovus difuzijos greitis, tokia šerdis dengiama pirmuoju sluoksniu, kontroliuojančiu difuziją. Šis paruošimo būdas negali būti panaudotas omeprazoliui, kadangi būtinas jo greitas išsilaisvinimas plonojoje žarnoje. Tiesioginis šerdinės dalies dengimas enteriniu sluoksniu taip pat neigiamai veiktų dozuotų vaistų formų, turinčių omeprazolį, vaisto laikymo stabilumą.

Šio išradimo tikslas - paruošti enteriniu sluoksniu padengtą omeprazolio dozuotą vaistų formą, kuri netirptų rūgščioje terpėje ir greitai ištirptų neutralioje terpėje ir kuri būtų patvari ilgai saugant. Naudoja dozuotą vaistų forma apibūdinama sekančiais. Šerdis, turinti omeprazolį, sumaišytą su šarminiais junginiais, arba omeprazolio šarminę druską, laisvai sumaišytą su šarminiais junginiais, yra dengiama 2 ar daugiau sluoksnių. Pirmas sluoksnius/iai yra tirpus/ūs vandenyje arba greitai jame dezintegruoja ir susideda iš nerūgštinių, kitaip tariant inertinių, vaistiniu požiūriu priimtinių medžiagų. Šis/šie pirmas sluoksnius/iai skiria šarminę šerdies medžiagą nuo išorinio sluoksnio, kuri yra enterinis apvalkalas. Galiausiai enteriniu sluoksniu padengta dozuota vaistų forma specialiai apdorojama tam, kad joje sumažėtų vandens kiekis ir tokiu būdu padidėtų vaisto patvarumas ilgai saugant.

Išradimo detalus aprašymas

30 Šerdinė dalis

Omeprazolis sumaišomas su inertinėmis, geriau vandenyje tirpiomis laisvai pasirinktomis vaistinėmis sudedamosiomis dalimis taip, kad gautųsi norima omeprazolio koncentracija, ir su šarminiai reguojančia arba inertine vaistiniu požiūriu priimtina medžiaga (ar medžiagomis), sukuriančia $\text{pH} < 8$, tuomet, kuomet mišinio da-

leles absorbuoja vandenį arba mažas vandens kiekis pridedamas prie mišinio. Tokias medžiagas galima išsirinkti iš šių (ir ne tik šių) medžiagų tarpo, kaip antai: natrio, kalio, kalcio, magnio ir aliuminio fosforo rūgšties, angliarūgšties, citrinos rūgšties, ar kitos tinkamos silpnos neorganinės ar organinės rūgšties druskos; taip pat iš medžiagų, naudojamų ruošiant priešrūgštinius preparatus - aliuminio, kalcio, magnio hidroksidai, magnio oksidas ar sudėtingos medžiagos tokios, kaip $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{Mg} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ arba panašūs junginiai; organinės pH-buferinės medžiagos tokios, kaip trihidroksimetilaminometanas ar panašios, vaistiniu požiūriu priimtinos pH-buferinės medžiagos. Miltelių mišinyje stabilizuojanti didelį pH galima pasiekti panaudojus šarminiai reaguojančias omeprazolio druskas kaip antai: natrio, kalio, magnio, kalcio ir t.t. - druskas, kurios aprašytos, pvz., EP-A2-124 495, naudojant jas vienas arba mišinyje su prieš tai aprašyta kuria nors buferine medžiaga.

Panaudojus įprastas vaistų ruošimo procedūras, miltelių mišinys yra formuojamas į mažus rutulėlius - žirnelius, tabletes, kietos ar minkštos želatinos kapsules. Šie žirneliai, tabletės ar kapsulės tolimesnėje ruošimo eigoje naudojamos kaip vaisto šerdinė dalis.

Skiriantis sluoksnis

Šarminiai reaguojanti omeprazolio šerdinė dalis turi būti atskirta nuo enterinio dengiančio sluoksnio (apvalkalo) polimero(u), turinčio laisvas karboksilines grupes, kurios antraip gali iššaukti omeprazolio skilimą dengimo metu arba laikant. Šis priešapvalkalėlinis sluoksnis, toliau vadinamas skiriamuoju sluoksniu, taip pat tarnauja ir kaip pH-buferinė zona, kurioje vandenilio jonai difunduojami iš išorės link šarminės šer-

dies, gali reaguoti du hidroksilo jonais, difunduojančiais iš šarminės šerdies link paviršiaus. pH-buferinės savybės gali būti sustiprintos įterpiant į sluoksnį junginius, parinktus iš tos grupės junginių, kurie paprastai vartojami priešrūgštinei sudėčiai, kaip pvz., magnio oksidas, hidroksidas ar karbonatas, aliuminio ar kalcio hidroksidas, karbonatas ar silikatas, sudėtingi aliuminio/magnio junginiai, tokie, kaip, pavyzdžiui, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ arba panašūs junginiai; arba kiti vaistiniu požiūriu priimtini pH-buferiniai junginiai tokie kaip, pvz., fosforinės, citrininės ar kitos atitinkamos silpnos neorganinės ar organinės rūgšties natrio, kalio, kalcio, magnio ir aliuminio druskos.

Skiriantis sluoksnis susideda iš 1 ar daugiau vandenyje tirpių inertinių sluoksnių, turinčių laisvai pasirinktus pH-buferinius junginius.

Skiriantis sluoksnis(iai) naudojamas šerdims-žirneliams ar tabletėms, dengiant jas įprastais būdais naudojant tam tikslui atitinkamas vonias ar vilgomo guolio aparatą ir vandenį ir/ar kitą organinį tirpiklį apvalkaliniam tirpalui. Medžiaga skiriančiam sluoksniui parenkama iš vaistiniu požiūriu priimtinių vandenyje tirpių inertiškų junginių ar polimerų, naudojamų filmų dangai tokių, kaip, pvz., cukrus, polietilenglikolis, polivinilpirolidonas, polivinilalkoholis, hidroksipropilceliuliozė, hidroksipropil metilceliuliozė, polivinil acetal dietilaminoacetatas ar pan. Skiriančio sluoksnio storis - ne mažiau 2 μm , mažiems sferiniams žirneliams pageidautina ne mažiau 4 μm , o tabletėms - ne mažiau 10 μm . Tabletes galima dengti ir kitu būdu panaudojant sauso dengimo techniką. Pirmiausia tabletė su omeprazoliu suspaudžiama kaip aukščiau aprašyta. Sluoksnis apie tabletę prispaudžiamas panaudojus atitinkamą tabletavimo mašiną. Išorinis, skiriamasis sluoks-

nis, susideda iš vaistiniu požiūriu priimtinių vandenyje tirpių arba jame greitai dezintegruojančių, suteikiančių tabletėms formą, medžiagų. Skiriantis sluoksnis yra ne mažiau 1 mm storio. Įprastiniai nuspalvintojai, pigmentai, titanio dioksidas, talkas ir kiti priedai taip pat gali įeiti į skiriančio sluoksnio sudėtį.

Želatininių kapsulių atveju pati kapsulė tarnauja skiriančiu sluoksniu.

Enterinis dengiantis sluoksnis

Pusiau padengtos šerdys dengiamos enteriniu dengiančiu sluoksniu panaudojant įprastus dengimo būdus tokius, kaip, pvz., dengimas vonioje arba vilgomame guolyje polimerais, ištirpintais vandenyje ir/ar organiniuose tirpikliuose, arba jų lateksinėmis suspensijomis. Enteriniam dengiančiam sluoksniui galima naudoti tokius polimerus, kaip, pavyzdžiui, celiuliozės acetato ftalatas, hidropropil metilceliuliozės ftalatas, karboksimetilceliuliozė, kopolimerizuoti metakrilinė rūgštis/metakrilinės rūgšties metil esteriai tokie, kaip, pavyzdžiui, junginiai, žinomi prekybiniais vardais: Eudragit® L 12, 5 arba Eudragit® L 100 (Rohm Pharma) arba panašūs junginiai, naudojami enteriniam dengimui. Enteriniam dengiančiam sluoksniui galima taip pat panaudoti dispersijos polimerus, pvz., Aquateric® (FMC Corporation), Eudragit® L100-55 (Rohm Pharma), Coating CE 5142 (BASF). Enterinis dengiantis sluoksnis savo sudėtyje gali turėti kokias nors vaistiniu požiūriu tinkamas lipdančias medžiagas, kaip, pavyzdžiui, cetanolis, triacetinas, citrininės rūgšties esteriai tokie, kaip, pavyzdžiui, žinomi prekybiniu vardu Citroflex® (Pfizer), ftalinės rūgšties esteriai, dibutil sukcinatas ar pan. medžiagos. Lipdančių medžiagų kiekis paprastai optimizuojamas kiekvienam enterinio dengiančio sluoksnio polimerui(ams) ir paprastai sudaro nuo 1 iki

20% viso šio sluoksnio polimerų kiekio. Į enterinio dengiančio sluoksnio sudėtį gali įeiti dispersantai, tokie, kaip talkas, spalvintojai ir pigmentai.

5 Tokiu būdu, pagal išradimą, specialus preparatas susideda iš šerdinės dalies, turinčios omeprazolį, sumaišytą su šarminiai reguojančiais junginiais, arba šerdies, kurią sudaro omeprazolio šarminė druska, sumaišyta su koku nors šarminiai reguojančiu junginiu.

10 Šarminiai reaguojanti šerdinės dalies medžiaga ir/ar veiklaus ingrediento, omeprazolio, šarminė druska padidina omeprazolio patvarumą. Šerdys, suspenduotos vandenyje, sudaro tirpalą ar suspensiją, kurios pH didesnis negu tirpalo, kuriame ištirpinamas polimeras, naudojamas enteriniam dengiančiam sluoksniui.

15 Šerdis padengiama inertiniu vandenyje tirpstančiu ar greitai dezintegruojančiu sluoksniu, turinčiu pH-buferinę medžiagą, kuri atskiria šarminę šerdinę dalį nuo enterinio dengiančio sluoksnio (apvalkalo). Be šio skiriančio sluoksnio preparato atsparumas skrandžio sulčių poveikiui būtų per menkas ir taip pat laikymo stabilumas būtų nepriimtinais trumpas. Pusiau apvilкта dozuota vaistų forma galiausiai padengiama enteriniu dengiančiu sluoksniu (apvalkalu), suteikiančiu dozuotai

20 vaistų formai netirpumą rūgščioje terpėje, ir greitą skilimą/tirpumą neutralioje ar šarminėje terpėje, tokioje, kokia, pavyzdžiui, yra artimoje plonosios žarnos dalyje, t. y. toje vietoje, kur norima, kad įvyktų jos tirpsmas.

30

Galutinė dozuota vaistų forma

Galutinė dozuota vaistų forma yra arba enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilкта tabletė arba kapsulė, arba

35 enteriniu sluoksniu padengtų žirnelių atveju, žirneliai paskirstyti į kietos želatinos kapsules arba žirneliai suformuoti į tabletes. Norint užtikrinti patvarumą

ilgalaikio laikymo sąlygomis, labai svarbu, kad vandens kiekis galutinėje vaistų formoje su omeprazoliu (enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilktos tabletės, kapsulės ar žirneliai) būtų labai mažas 1,5 % svorio. Kaip pasekmė viso to, galutinis įpakavimas, turintis kietos želatinos kapsulės, įdarytas enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilktais žirneliais, turėtų turėti taip pat džiovinančias medžiagas, kurios sumažintų želatininio kiauto vandens kiekį iki to lygio, kai enteriniu sluoksniu padengtų žirnelių, įdarytų į kapsules, vandens kiekis neviršytų 1,5 % svorio.

Paruošimo eiga

Peroraliai vartojamos dozuotos vaistų formos gamybos procesas sudaro tolimesnį išradimo aspektą. Pagaminus šerdinę dalį, pastaroji padengiama skiriančiu sluoksniu ir po to enteriniu dengiančiu sluoksniu. Dengiama kaip aprašyta aukščiau.

20

Pagal išradimą, preparatas ypač tinka skrandžio sulčių sekrecijos slopinimui ir/ar virškinimo trakto ląstelių apsauginiam aspektui. Jis vartojamas nuo 1 ir kelių kartų per dieną. Įprasta veiklios medžiagos paros dozė svyruoja ir priklauso nuo įvairių faktorių, tokių kaip ligonio individualus poreikis, gydymo ir ligos pobūdis. Apskritai, omeprazolio paros dozė gali svyruoti nuo 1 iki 400 mg. Esant tokioms sąlygoms, gydymo būdas naudojant naujo peroraliai vartojamo preparato dozuotą vaistų formą sudaro tolimesnį išradimo aspektą.

30

Išradimas detalčiai aprašomas sekančiuose pavyzdžiuose:

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

5 Įvertintas įvairių magnio junginių efektas enteriniu
dengiančiu sluoksniu apvilktų tablečių formai. Pir-
miausia buvo paruoštos įprastais būdais tablečių šer-
dinės dalys tokios sudėties, kuri nurodyta 1 lentelėje,
o po to jos buvo padengtos skiriančiu ir enteriniu
10 sluoksniais tokios sudėties, kuri nurodyta 2 lentelėje.

1 lentelė. Tabletės šerdinės dalies sudėtis (mg.)

[illegible]

2 lentelė. Dengiančių sluoksnių sudėtis (mg)

Sudėties Nr.	I	II	III	IV
Skiriantis sluoksnis (vidinis)				
Hidroksipropil celiuliozė	-	2,0	2,0	2,0
Magnio hidroksidas	-	-	0,3	-
Sintetinis hidrotalcitas	-	-	-	0,3
Skiriantis sluoksnis (išorinis):				
Hidroksipropil celiuliozė	-	2,0	2,0	2,0
Enterinis dengiantis sluoksnis:				
Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	7,0	7,0	7,0	7,0
Cetilo alkoholis	0,5	0,5	0,5	0,5

5 Tokios sudėties tabletės buvo laikomos atvirai taip vadinamose pagreitiniose sąlygose, t. y. 40°C ir 75% santykinės drėgmės, ir stebimi jų išvaizdos pokyčiai praėjus tam tikram laikotarpiui. 6 mėnesių laikymas tokiose sąlygose prilygsta 3 metų laikymui normaliose sąlygose. Tai reiškia, kad pakankamai didelis patvarumas, kurio pakanka praktiniam naudojimui, gali būti užtikrintas, jeigu vaistas lieka nepakitęs apie 1 savaitę esant tokioms sąlygoms. Rezultatai apibendrinti 3 lentelėje.

15 **3 lentelė.** Stabilizuojantis efektas (Preparato išvaizda)

Dengiantis sluoksnis		Šerdinės dalies medžiaga						
		1	2	3	4	5	6	7
I	Pradžioje	C	A	A	A	A	A	A
	60°C, po 7 dienų	E	D	C	C	C	C	D

3 lentelė (tęsinys)

	1	2	3	4	5	6	7
40°C, 75% SD; po 7 dienų	F	E	B	B	B	B	E
II Pradžioje	A	A	A	A	A	A	A
60°C, po 7 dienų	E	B	A	A	A	A	C
40°C, 75% SD; po 7 dienų	E	D	A	A	A	A	D
III Pradžioje	A	A	A	A	A	A	A
60°C, po 15 dienų	B	A	A	A	A	A	A
40°C, po 30 dienų	A	A	A	A	A	A	A
40°C, 75% SD; Po 15 dienų	B	A	A	A	A	A	A
IV Pradžioje	A	A	A	A	A	A	A
60°C, po 15 dienų	B	A	A	A	A	A	A
40°C, po 30 dienų	A	A	A	A	A	A	A
40°C, 75% SD; po 15 dienų	B	A	A	A	A	A	A

5 A: balta. B: balta ir vietomis ruda, C: vos vos ruda, D: šviesiai ruda, E: ruda, F: tamsiai ruda.

10 Kaip matyti iš 3 lentelės, žymus stabilizuojantis efektas pasiekiamas tuomet, kuomet į vidinio skiriančio sluoksnio sudėtį įeina magnio junginys.

15 Visi pavyzdžiai, lentelėje įvertinti kaip A (balta) nebuvo pakeitę spalvos netgi iškilusio paviršiaus vietoje. Pavyzdžiui, įvertinti B (balta su vietomis ruda) buvo nepakeitę išvaizdos, tik iškilusio paviršiaus vietose spalva buvo pakitusi.

4 lentelėje pateikti omeprazolio patvarumo išbandymo rezultatai, panaudojant preparatą, pagamintą pagal 1 pa-

vyzdžio sudėti 4-IV. Gaminys buvo laikomas uždarytame stikliniame buteliuke kambario temperatūroje nurodytą laikotarpį. Matome, kad buvo gauti neįprasto patvarumo preparatai.

5

4 lentelė. Omeprazolio preparatų, apvilktų enteriniu dengiančiu sluoksniu, patvarumas (sudėties Nr. 4-IV tabletės)

Laikymo periodas	Išvaizda	Omeprazolio kiekis (%)
Bandymo pradžioje	balta	100,0
1 metai kambario temperatūroje	balta	99,9
2 metai kambario temperatūroje	balta	100,0

10

2 pavyzdys

Nepadengti žirneliai

I	Matitolio milteliai	16150 g
	Bevandenė laktozė	800 g
	Hidroksipropil celiuliozė	600 g
	Mikrokristalinė celiuliozė	400 g
II	Omeprazolis	2000 g
	Natrio lauril sulfatas	50 g
	Dinatrio hidrogenfosfatas	80 g
	Distiliuotas vanduo	4400 g

15

Sausi ingredientai (I) sumaišomi mikseriu. Pridedamas granuliacinis skystis (II), turintis omeprazolį suspensinėje būklėje, ir masė šlapiai sumaišoma iki tam tikros konsistencijos. Šlapia masė spaudžiama per eks-

20

truderį ir formuojami žirneliai. Žirneliai džiovinami ir suskirstomi pagal tinkamus dydžius.

Pusiau apvilkti žirneliai

5

III	[	Nepadengti omeprazolio žirneliai	6000 g
		Hidroksipropil metilceliuliozė	240 g
		Distiliuotas vanduo	4800 g

Polimerinis tirpalas (III) išpurškiamas ant nepadengtų žirnelių vilgomo guolio aparate. Purkštuvai įtaisomi virš vilgomo guolio.

10

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

IV	[	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
		Hidropropil metilceliuliozės ftalatas	57 g
		Cetilo alkoholis	3 g
		Acetonas	540 g
		Etanolis	231 g

Polimerinis tirpalas (IV) išpurškiamas ant pusiau apvilktų žirnelių vilgomo guolio aparate, virš kurio įtaisyti purkštuvai. Išdžiovintu iki 0,5% vandens enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai įdaromi į kietos želatinos kapsules po 225 mg, atitinkančių 20 mg omeprazolio. Po 30 kapsulių supakuojama į konteinerius su džiovinančia medžiaga.

20

3 pavyzdys

Šis pavyzdys parodo, kad pusiauapvilkimui galima panaudoti įvairius polimerus, pvz., hidroksipropil metilceliuliozę, hidroksipropilceliuliozę, polivinilpirolidoną, polietilenglikolį, polivinil alkoholius.

25

Nepadengti žirneliai

I	[	Manitolio milteliai	1620 g
		Bevandenė laktozė	80 g
		Hidroksipropilceliuliozė	60 g
		Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
II	[	Omeprazolis	200 g
		Natrio lauril sulfatas	1,0 g
		Dinatrio hidrogenfosfatas	9,3 g
		Distiliuotas vanduo	515 g

5

Nepadengti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

Pusiau apvilkti žirneliai

10

III	[	Nepadengti omeprazolio žirneliai	500 g
		Polivinilpirolidonas	20 g
		Etanolis	400 g

Pusiau apvilkti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

15

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

IV	[	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
		Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	45 g
		Cetilo alkoholis	5 g
		Acetonas	219 g
		Etanolis	680 g

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

4 pavyzdys

5

Nepadengti žirneliai

I	[	Manitolio milteliai	1610 g
		Bevandenė laktozė	80 g
		Hidroksipropil celiuliozė	60 g
		Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
II	[	Omeprazolis	200 g
		Pluroninis F68	10 g
		Dinatrio hidrogenfosfatas	24 g
		Distiliuotas vanduo	450 g

10 Nepadengti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

Pusiau apvilkti žirneliai

III	[	Nepadengti žirneliai	500 g
		Polivinilpirolidonas	30 g
		Etanolis	400 g

15

Pusiau apvilkti žirneliai ruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
IV	[Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	45 g
	Cetilo alkoholis	5 g
	Metileno chloridas	371 g
	[Etanolis	680 g

5 Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

5 pavyzdys

10 Šis pavyzdys parodo, kad enterinio dengiančio sluoksniu paruošimui galima panaudoti įvairius polimerus, pvz., celiuliozės acetatftalata, polivinilacetata/vinil alkoholio ftalata, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalata, poli-(metakrilinės rūgšties/metakrilinės rūgšties metil esterius), poli-(akrilinės rūgšties/metakrilinės rūgšties metil esterius). Polimerus galima naudoti be arba

15 su formą suteikiančiomis medžiagomis, pvz., polietilenglikoliu, triacetinu, dimetilpoliziloksanu. Citroflex®, cetilo alkoholiu, stearilo alkoholiu, dietil ftalatu.

20 Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai taip pat gali būti ruošiami panaudojant vandenines polimerų dispersijas, pvz., Aquareric® (FMC Corporation), Eudragit® L 100-55, Coating CE 5142 (BASF).

25 **Nepadengti žirneliai**

I	[Laktozės milteliai	277 g
	Bevandenė laktozė	118 g
	Hidroksipropil celiuliozė	25 g
	[Koloidinis silicis	25 g

II	[	Omeprazolis	50 g
		Natrio lauril sulfatas	5 g
		Dinatrio hidrogenfosfatas	0,1 g
		Distiliuotas vanduo	170 g

Nepadengti žirneliai paruošiami kaip aukščiau aprašyta.

5 **Pusiau apvilkti žirneliai**

Nepadengti žirneliai pusiau apvelkami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

10 **Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai**

III	[	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
		Eudragit L 100	45 g
		Stearilo alkoholis	4,5 g
		Etanolis	1320 g

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai paruošiami kaip aukščiau aprašyta.

15

6 pavyzdys

Sudėtis su omeprazolio natrio druska.

20 **Nepadengti žirneliai**

I	[	Omeprazolio natrio druska	339 g
		Manitolio milteliai	2422 g
		Bevandenė laktozė	120 g
		Hidroksipropil celiuliozė	90 g
		Mikrokristalinė celiuliozė	60 g

II	[	Natrio lauril sulfatas	7 g
		Distiliuotas vanduo	650 g

Preparatas ruošiamas kaip aprašyta 2 pavyzdyje su ta išimtimi, kad omeprazolio natrio druska dedama drauge į mišinį I su kitais ingredientais.

Pusiau apvilkti žirneliai

III	[	Nepadengti žirneliai	500 g
		Hidroksipropil metilceliuliozė	20 g
		Aluminio hidroksidas/magnio karbonatas	4 g
		Distiliuotas vanduo	400 g

IV	[	Žirneliai, pusiau apvilkti III sudėtimi	500 g
		Hidroksipropil metilceliuliozė	20 g
		Distiliuotas vanduo	400 g

10

Nepadengti žirneliai padengti dviem priešapvalkaliniais sluoksniais, III ir IV vilgomo guolio aparate ankščiau aprašyta eiga.

15 **Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai**

V	[	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
		Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	57 g
		Cetilo alkoholis	3 g
		Acetonas	540 g
		Etanolis	231 g

Enteriniu dengiančiu sluoksniu žirneliai apvelkami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

7 ir 8 pavyzdžiai

5

Sudėtis su omeprazolio magnio druska

Nepadengti žirneliai

		Pavyzdžio Nr.	
		7	8
I	Omeprazolio magnio druska	222 g	222 g
	Manitolio milteliai	1673 g	1473 g
	Mikrokristalinė celiuliozė	100 g	100 g
	Magnio hidroksidas	-	200 g
II	Natrio lauril sulfatas	5 g	5 g
	Distiliuotas vanduo	500 g	375 g

10

Preparatas paruošiamas kaip aprašyta 2 pavyzdyje su ta išimtimi, kad omeprazolio magnio druska maišoma mišinyje I drauge su kitais ingredientais.

15

Pusiau apvilkti žirneliai

		Pavyzdys 7 ir 8
III	Nepadengti žirneliai	500 g
	Hidroksipropil metilceliuliozė	20 g
	Distiliuotas vanduo	400 g

Žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

20

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

		<u>Pavyzdys 7 ir 8</u>
IV	Pusiau apvilkti žirneliai	500 g
	Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	57 g
	Cetilo alkoholis	3 g
	Acetonas	540 g
	Etanolis	231 g

5 Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

9 ir 10 pavyzdžiai

10 Tablečių gamyba

Tabletės šerdinė dalis

		<u>Pavyzdžio Nr.</u>	
		9	10
I	Omeprazolis	400 g	-
	Omeprazolio natrio druska, atitinkanti 400 g omeprazolio	-	426 g
	Bevandenė laktozė	1420 g	1409 g
	Polivinilpirolidonas, kryžmai sukabintas	100 g	100 g
	Bevadenis natrio karbonatas	15 g	-
II	Metilceliuliozė	12 g	12 g
	Distiliuotas vanduo	200 g	100 g
	Magnio stearatas	30 g	30 g

- I miltelių stropiai homogenizuojamas ir II tirpalu granuliuojamas. Šlapia masė džiovinama vilgomo guolio sausintojuje įpučiamu +50°C oru 30 min. Išdžiovintas mišinys išspaudžiamas pro 0,5 mm dydžio rėčio akis.
- 5 Sumaišius su magnio stearatu granulatas tabletuojamas tabletavimo mašinoje naudojant 6 mm dydžio plyšius. Tabletės svoris - 100 mg.

Dengimas priešapvalkaliniais sluoksniais

- 10 Omeprazolio tabletės dengiamos apie 10% jų svorio hidroksipropil metilceliulioze iš vandeninio tirpalo panaudojant perforuoto dengimo vonios aparatą.
- 15 Omeprazolio natrio druskos tabletės dengiamos priešapvalkaliniu sluoksniu panaudojant sauso dengimo būdą. Tabletinio granuliato sudėtis

Bevandenė laktozė	4000 g
Polivinilpirolidonas (PVP)	180 g
Etanolis 95%	420 g
Magnio stearatas	42 g

- 20 Jis ruošiamas šiuo būdu. Laktozė granuliuojama PVP tirpalu etanolyje ir išdžiovinama. Po to pridedamas sumaišant magnio stearatas.

- 25 Panaudojus Manestry Dry Cota[®] tabletavimo mašiną 9 pav. 9 dydžio tablečių šerdinės dalys sausai padengiamos granulato mase. Dengtų tablečių svoris 475 mg. Kiekviena tabletė turi 20 mg omeprazolio.

Apvilkimas enteriniu dengiančiu sluoksniu

- 30 Pusiau apvilktos tabletės dengiamos enteriniu sluoksniu naudojant tą patį dengimo tirpalą:

Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	1500 g
Cetilo alkoholis	105 g
Metileno chloridas	15000 g
Izopropanolis	15000 g
Distiliuotas vanduo	3150 g

Dengimui naudojamas perforuoto dengimo vonios aparatas. Apytikriai 1 kg dengimo tirpalo išnaudojama 1 kg tablečių.

5

PALYGINAMIEJI PAVYZDŽIAI

I, II ir III pavyzdžiai

- 10 Šie pavyzdžiai rodo, kad panaudota buferinė druska turi reikšmės enteriniu sluoksniu apvilktų žirnelių sa-
- vybėms, jeigu pastarieji nepadengti priešapvalkaliniu sluoksniu. Reikalingas didelis buferinės druskos kiekis tam, kad būtų gautas didesnis išlikimo trukmės pro-
- 15 duktas. Tuo pat metu tokio tipo žirneliai pasižymi mažu atsparumu rūgštims. Palyginkime taip pat su 4 pavyzdžiu, aprašytu aukščiau.

Nepadengti žirneliai

20

		Pavyzdžio Nr.		
		I	II	III
I	Manitolio milteliai	1610 g	1610 g	1610 g
	Bevandenė laktozė	80 g	80 g	80 g
	Hidroksipropil celiuliozė	60 g	60 g	60 g
	Mikrokristalinė celiuliozė	40 g	40 g	40 g

I

II	[	Omeprazolis	200 g	200 g	200 g
		Pluronic F68	10 g	10 g	10 g
		Dinatrio hidrogenfosfatas	2 g	8 g	24 g
		Distiliuotas vanduo	450 g	450 g	450 g

Nepadengti žirneliai paruošiami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

5

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

		Nepadengti žirneliai	500 g
III	[	Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	45 g
		Cetilo alkoholis	5 g
		Metileno chloridas	371 g
		Etanolis	680 g

Žirneliai apvelkami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

10

IV pavyzdys

Sudėtis tokia pati, kuri nurodyta aukščiau 6 pavyzdyje, tačiau nenaudojamas priešapvalkalinis sluoksnis.

15

Nepadengti žirneliai

I	[	Omeprazolio natrio druska	339 g
		Manitolio milteliai	2422 g
		Bevandenė laktozė	120 g
		Hidroksipropil celiuliozė	90 g
		Mikrokristalinė celiuliozė	60 g

II	[	Natrio lauril sulfatas	7 g
		Distiliuotas vanduo	650 g

Preparatas paruošiamas kaip aprašyta 6 pavyzdyje.

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai

5

III	[	Nepadengti žirneliai	500 g
		Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	57 g
		Cetilo alkoholis	3 g
		Acetonas	540 g
		Etanolis	231 g

Žirneliai apvelkami kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

V pavyzdys

10

Sudėtis tokia pati, kokia nurodyta aukščiau 8 pavyzdyje, tačiau nenaudojamas priešapvalkalinis sluoksnis.

Nepadengti žirneliai

15

I	[	Omeprazolio magnio druska	222 g
		Manitolio milteliai	1473 g
		Mikrokristalinė celiuliozė	100 g
		Magnio hidroksidas	200 g
II	[	Natrio lauril sulfatas	5 g
		Distiliuotas vanduo	375 g

Preparatas paruošiamas kaip aprašyta 8 pavyzdyje.

Enteriniu dengiančiu sluoksniu padengti žirneliai

	Nepadengti žirneliai	500 g
III	[Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	57 g
	Cetilo alkoholis	3 g
	Acetonas	540 g
	Etanolis	231 g

Žirneliai apvelkami kaip aprašyta aukščiau 2 pavyzdyje.

5

Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilktų žirnelių savybės

Atlikti šie tyrimai su preparatais, paruoštais pagal 2-8 pavyzdžius ir I-V palyginamuosius pavyzdžius.

10

Atsparumas rūgštims

Preparatai patikrinti šiuo būdu, paruoštu pagal aukščiau nurodytas sudėtis, nardinami į skrandžio skystį USP (be fermentų), 37°C sukant 100 aps./min. Po 2 valandų nustatomas išlikęs omeprazolio kiekis.

15

Ištirpimo buferiniame tirpale greitis

20

Tam, kad būtų nustatytas tirpimo plonojoje žarnoje greitis, nurodytų sudėčių preparatai buvo nardinami į buferinį tirpalą. Buferinis tirpalas 37°C USP tirpinimo aparate Nr. 2, sukant 100 aps./min. Po 10 ar 30 min. nustatomas ištirpusio omeprazolio kiekis. Tyrimų duomenys pateikti 5 lentelėje.

25

5 lentelė

Nr.	Pavyzdžio Omeprazolio kiekis mg/g	Atsparumas rūgš- tims, intaktinio omeprazolio kie- kis (%) po 2 val.	(%) ištirpusios omeprazo- lio kiekis skirtingose pH ir po 10 ar 30 min.		
			%	pH	min.
2	89,2	95	100	6,8	10
3	90,0	96	91	6,0	10
4	88,0	89	x)		
5	82,0	93	70	7,5	30
6	81,3	87	93	6,8	10
7	91,0	95	xx)		
8	89,0	98	xx)		
I	93,0	97	x)		
II	92,0	94	x)		
III	94,0	58	x)		
IV	86,5	4			
V	91,0	93	xx)		

5 x) Šios sudėties preparato stabilumas tirtas laikant jį
buteliuose su džiovinančia įranga. Po 1 mėnesio laikymo
+50°C sąlygomis preparatas, paruoštas pagal 4 pavyzdžio
sudėtį, liko praktiškai intaktinis, jo fizikocheminės
savybės nepakito. Žirneliai, paruošti pagal I ir II
10 pavyzdį, parudavo ir suskilo, kai tuo tarpu žirneliai,
paruošti pagal III pavyzdį, liko pradinės baltos
spalvos.

15 xx) Preparatai, paruošti pagal 7 pavyzdyje pateiktą su-
dėtį, buvo balti ir nepakeitė spalvos dengimo metu.
Enteriniu dengiančiu sluoksniu apvilkti žirneliai, pa-
ruošti pagal V pavyzdį, pagal kuri šerdys, paruoštos
pagal 8 pavyzdį, buvo dengiamos enteriniu apvalkalu

tiesiogiai be skiriančio sluoksnio, pakeitė spalvą jau dengimo metu.

Tolimesnis palyginamasis testas (išbandymas)

5

Šis pavyzdys rodo drėgmės kiekio poveikio preparatų, paruoštų pagal šio išradimo aprašymą, laikymo stabilumui.

- 10 Omeprazolio žirnelių, paruoštų pagal išradimą, stabilumas palygintas su omeprazolio žirnelių, turinčių didesnę vandens kiekį, stabilumu. Omeprazolio žirneliai, paruošti pagal išradimą, turėjo 1 % vandens. Dvi kitos porcijos paruoštos pagal tą pačią sudėtį tik
- 15 turėjo skirtingą kiekį - atitinkamai 2 % ir 5 %. Trijų variantų preparatai supakuoti į konteinerius be džiovinančios medžiagos ir laikyti 1 mėnesį +50°C temperatūroje. Po to konteineriai atidaryti ir įvertintas omeprazolio kiekis (pagal HPLC). Preparatas, paruoštas
- 20 pagal išradime nurodytas sudėtis, turėjo išlaikęs 98,5 % pradinio omeprazolio kiekio. Tuo tarpu preparatai, turėję atitinkamai 2 % ir 5 % vandens, visiškai suskilo ir turėjo tik liekamuosius omeprazolio pėdsakus.

25 **DISKUSIJA - APTARIMAS**

- Iš duomenų, pateiktų 5 lentelėje, galima matyti, kad omeprazolio preparatai, turintys atsparumą rūgštims, gali būti ruošiami naudojant įprastą dengimo būdą
- 30 (žiūr. pvz., I, II ir V pavyzdžius). Tačiau akivaizdžiai matyti, kad išvardintų preparatų laikymo patvarumus yra nepriimtinas, kadangi jie pakeičia spalvą, o tai rodo omeprazolio skilimą, laikymo didesnės temperatūros sąlygomis per trumpą laikotarpį (I ir II pavyzdžiai) arba netgi jau paties dengimo metu (V pavyzdys).
- 35

Jeigu šarminių medžiagų kiekis šerdinėje dalyje padidinamas iki to lygio, kuomet omeprazolio laikymo stabilumas tampa priimtinas (III pavyzdys) arba, jeigu šerdims naudota šarminiai reaguojanti omeprazolio druska (IV pavyzdys), tuomet jeigu nepanaudojamas pagal išradimą siūlomas skiriantis sluoksnis, preparato atsparumas rūgštims tampa nepriimtinais mažas, veiklioji medžiaga suskyla jau skrandyje ir neturi poveikio skrandžio sulčių sekrecijai.

10

Kuomet preparatas paruošiamas pagal išradimą, pavyzdžiui, 4 pavyzdys, gaunamas geras preparato atsparumas skrandžio sultims ir taip pat geras laikymo patvarumas. Šis rezultatas visai priešingas tam, kuris gaunamas ruošiant pagal I, II ir III pavyzdžius, kuomet pasiekama tik arba priimtino atsparumo rūgštims, arba priimtino patvarumo, bet ne abiejų drauge. Panašų vaizdą galima matyti lyginant pagal išradimą paruoštus 7 ir 8 pavyzdžius su V pavyzdžio preparatu, kuriame nėra skiriamąjo sluoksnio. 7 pavyzdžio preparatas skiriasi nuo 8 pavyzdžio preparato tuo, kad pastarojo šerdinėje dalyje yra įterptas magnio hidroksidas, panaudotas kaip buferinė medžiaga. Tai pagerina atsparumą rūgštims ir taip pat laikymo stabilumą, kas ir matyti lyginant 8 pavyzdį su 7-ju.

25

Tolimesnis palyginamasis išmėginimas rodo mažo vandens kiekio preparate reikšmę.

30

Tam, kad būtų paruoštas peroraliai vartojamo omeprazolio vaistinis preparatas, pasižymintis geru patvarumu ilgo laikymo sąlygomis ir taip pat patvarumu būnant skrandyje, gaminta sekančiu būdu.

35

a) Šerdinė dalis ruošinama sumaišius omeprazolį drauge su šarminiai reaguojančiu junginiu ar junginiais,

arba sumaišius omeprazolio šarminiai reaguojančių druską su šarminiai reaguojančiu junginiu.

- 5 b) Šerdinė dalis yra dengiama vienu ar daugiau inertiniais, vandenyje tirpiaais arba jame greitai dezintegruojančiais sluoksniais, kurie atskiria šarminiai reaguojančią šerdinę dalį nuo enterinio apvalkalo. Priešapvalkalinis sluoksnis gali turėti pH-buferinius junginius.

10

Biofarmaciniai tyrimai

12 sveikų jaunų savanorių vyrų panaudojo pagal 2 pavyzdį paruoštas kietos želatinos kapsules sekančiu būdu:

15

Savanoriai atėjo rytą į laboratoriją, nevalgę nuo vakaro 10 val. Iš jų paimtas kraujo mėginys. Duota išgerti 1 omeprazolio kapsulę drauge su 150 ml krano vandens. Dienos bėgyje imti kraujo mėginiai. Kito bandymo metu tie patys savanoriai išgėrė 20 mg omeprazolio, pateikto mikronizuoto omeprazolio natrio bikarbonato vandeniniame tirpale suspensijos forma. Tam, kad omeprazolio skilimas skrandyje būtų minimaliai sumažintas, prieš gerinant preparatą savanoriai išgėrė natrio bikarbonato tirpalo, ir gėrė jį dar 4 kartus kas 10 min. po to, kai išgėrė vaistus. Omeprazolio koncentracija kraujo plazmoje išmatuota didelio slėgio skystinės chromatografijos būdu (Persson, Lagerstrom and Grundevik, Scand J. Gastroenterol 1985, 20, (suppl. 108), 71-77. Duomenys pateikti 6 lentelėje.

30

6 lentelė

35 Omeprazolio koncentracijos ($\mu\text{mol/l}$ plazmoje peroraliai suvartojus 20 mg vienkartinę omeprazolio dozę, pateiktą kietos želatinos kapsulėse, paruoštose pagal 2 pavyzdį,

arba kaip mikronizuoto omeprazolio suspensiją natrio bikarbonato tirpale.

Laikas (min.)	kapsulės	suspensija
10		0,84
20		0,90
30	0,03	0,84
45		0,64
60	0,22	0,44
90	0,36	0,24
120	0,39	0,13
150	0,29	
180	0,20	0,04
210	0,10	
240	0,05	0,01
300	0,02	0
360	0,01	
420	0	

- 5 Nors koncentracijų plazmoje pikai yra skirtingu metu, tačiau šios dvi sudėtys yra bioekvivalentinės. Kapsulių santykinio bioįsisavinimo vidurkis palyginus su suspensiniu buvo 85 % + 23 % (S.D.). Palyginta skaičiuojant bendrą totalinę individualų koncentracijų kiekį laiko kreivių atžvilgiu.

- 10 Tokiu būdu, paruošus kapsules pagal išradimą, galima gauti preparatą tokio paties bioįsisavinimo kaip suspensijos, turinčios tą patį mikronizuotos veikliosios medžiagos kiekį. Tačiau reikia pastebėti, kad kuomet vartojama suspensija, ligonis turi taip pat dažnai vartoti natrio bikarbonato tirpalą idant sumažintų omeprazolio preabsorbcinį skilimą skrandyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peroraliai vartojamas vaistinis preparatas, turintis savo sudėtyje omeprazolį kaip veikliąją medžiagą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis sudarytas iš
5 šerdinės dalies, turinčios omeprazolį kartu su šarminiai reaguojančiu junginiu, arba omeprazolio šarminę druską sumaišytą su šarminiai reaguojančiu junginiu, ir ant tos šerdinės dalies uždėtų vieno ar daugiau
10 inertiškai reaguojančių priešapvalkalinių sluoksnių, susidedančių iš tabletinių medžiagų, kurios yra tirpios vandenyje arba greitai jame dezintegruoja, arba polimerinių, vandenyje tirpių filminių junginių, sumaišytų su pH-buferiniais šarminiais junginiais, ir skiriančių
15 šarminiai reaguojančią šerdinę dalį nuo enterinio apvalkalo.
2. Preparatas pagal 1 punktą, kurio priešapvalkalinis sluoksnis, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
20 susideda iš vienos ar daugiau magnio oksido, magnio hidroksido ar sudėtingų medžiagų $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ arba $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, kur n -nesveikas skaičius, mažesnis už 2.
- 25 3. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo pusiauapvilkimas susideda iš 2 ar daugiau sluoksnių.
- 30 4. Preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo pusiauapvilkimui naudojama hidroksipropil metilceliuliozė, hidroksipropil celiuliozė arba polivinilpirolidonas.
- 35 5. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo šarminė šerdinė dalis susideda iš omeprazolio ir pH-buferinio šarminio junginio, sukuriančio omeprazolio mikroaplinką, kurios pH 7-12.

6. Preparatas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad šarminiai junginiai susideda iš vieno ar dau-
giau magnio oksido, hidroksido ar karbonato, aliuminio
hidroksido, aliuminio, kalcio, natrio ar kalio karbo-
5 nato, fosfato ar citrato, sudėtingų aliuminio/magnio
junginių $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ arba $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$,
kur n nėra sveikas skaičius ir mažesnis už 2.
7. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
10 tuo, kad šarminė šerdinė dalis susideda iš tokių ome-
prazolių šarminių druskų, kaip natrio, kalio, magnio,
kalcio ar amonio druska.
8. Preparatas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad šarminėje šerdinėje dalyje omeprazolio šarminė
druska yra sumaišyta su inertiniu šarminiu junginiu.
9. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
20 tuo, kad enterinis dengiantis sluoksnis susideda iš
hidroksipropil metilceliuliozės ftalato, celiuliozės ace-
tatftalato, ko-polimerizuotų metakrilinės rūgšties/me-
takrilinės rūgšties metil esterio arba polivinil ace-
tatftalato, bei laisvai pasirinktos formą suteikiančios
medžiagos.
25
10. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad vandens kiekis galutinėje dozuotoje
vaistų formoje, turinčioje omeprazolį, neviršija 1,5%
svorio.
30
11. Peroraliai vartojamo farmacinio preparato, turinčio
omeprazolį, paruošimas, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad šerdinės dalys, turinčios omeprazolį, sumai-
šytą su šarminiai reaguojančiu junginiu ar junginiais,
35 arba omeprazolio šarminę druską, sumaišytą su šarminiai
reaguojančiu junginiu ar junginiais, yra dengiamos
vienu ar daugiau inertiškai reaguojančių priešap-

valkalinių sluoksnių ir po to tokios pusiau apvilktos šerdys velkamos enteriniu dengiančiu sluoksniu.

5 12. Preparatas pagal 1 punktą, skirtas žmogui terapiniui efektyviu kiekiu virškinimo trakto ligoms gydyti.

10 13. Preparato panaudojimas pagal 1 punktą virškinimo trakto ligoms gydyti skirtų vaistų gamyboje.