

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65028 B1**

(51) Int. Cl.

C 07 D 235/28 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/22 (2006.01)

A 61 K 9/26 (2006.01)

A 61 K 9/52 (2006.01)

A 61 K 31/4184 (2006.01)

A 61 K 31/4427 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104620
(22) Заявено на 17.07.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 17.12.1998

Приоритетни данни

(31) 9704869-8 (32) 22.12.1997 (33) SE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2001
(45) Отпечатано на 29.12.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.2006
(56) Информационни източници:
EP 0005129; EP 0124495
WO1994/027988; EP 1747726
EP 0166287; GB 2163747
(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ASTRAZENECAB, S-151 85,
SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):
Per-Gunnar Karehill
Per Johan Lundberg, Moelndal (SE)

(74) Представител по индустриална собственост:
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/SE1998/002368, 17.12.1998

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO1999/032091, 01.07.1999

(54) ОРАЛНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗИРАНА ФОРМА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до ентросолвентна фармацевтична дозирана форма с удължено освобождаване на H^+ , K^+ - АТРазе инхибитор, даваща разширен профил на плазмена концентрация на инхибитор H^+ , K^+ - АТРазе. Разширеният профил на плазмата се получава от фармацевтичен състав, който съдържа ядро от хидрофилна или хидрофобна матрица и H^+ , K^+ - АТРазе инхибитор и, по избор, фармацевтично приемливи ексципиенти. Дозираната форма може да бъде прилагана веднъж дневно.

20 претенции

BG 65028 B1

(54) ОРАЛНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗИРАНА ФОРМА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до нови фармацевтични дозирани форми, които съдържат инхибитор на протонна помпа, т.е. H^+ , K^+ -ATPase инхибитор. Новите дозирани форми са ентросолвентно покрити рецептури, които осигуряват удължено и непрекъснато освобождаване на инхибитора H^+ , K^+ -ATPase в тънките и/или дебелите черва, при което се получава разширен профил на кръвната плазма. Съставите включват хидрофилна, или хидрофобна матрица, в резултат, на което се постига удължено освобождаване на инхибитора H^+ , K^+ -ATPase, за предпочитане минимално за 2 и максимално за 12 h. Освен това, настоящото изобретение се отнася до производството на такива фармацевтични рецептури с удължено освобождаване и тяхното използване в медицината.

Предшестващо състояние на техниката

Киселинно неустойчиви H^+ , K^+ -ATPase инхибитори също назовани като стомашни инхибитори на протонна помпа са, например съединения, известни под генеричните наименования омепразол, лансопрозол, пантопрозол, рабепразол и леминопрозол. Някои от тези съединения са разкрити в EP-A1-0005129, EP-A1-124495, WO 1994/027988, EP-A1-1747726, EP-A1-166287 и GB 2163747.

Тези фармацевтични субстанции са полезни за инхибиране на стомашна киселинна секреция при бозайници, включително хора, чрез контролиране на стомашна киселинна секреция при крайния етап на секреторния път на киселината и така намаляват базална и стимулирана секреция на стомашна киселина независимо от дразнителите. В най-общ смисъл, те могат да се използват за предпазване и лечение на болести, свързани със стомашни киселини при бозайници и хора, включващи обратно стичане по хранопровода, гастрити, дуоденити, язва на стомаха, язва на дванадесетопръстника и синдрома на Zollinger-Ellison.

Освен това, те могат да бъдат използвани

за лечение на други стомашно-чревни нарушения, където е желан инхибиторен ефект на стомашна киселина, например при пациенти на NSAID терапия, при пациенти с Non Ulcer Dispepsia и при пациенти със симптоматично заболяване при обратно стичане при стомах-хранопровод (GORD). Те също могат да бъдат използвани при пациенти в ситуации на полагане на интензивни грижи, при пациенти с акутен стомашно-чревен кръвоизлив, пред- и постоперативно състояние за предотвратяване аспирация на стомашна киселина и да предпазват образуване на язви при стрес и да лекуват. Освен това, те могат да бъдат полезни при лечението на псо-риазис също при лечението на инфекции с Helicobacter и заболявания, свързани с тях.

Терапевтичният контрол на секрецията на стомашна киселина е основно правило при всички тези заболявания, но степента и продължителността на инхибиране на киселина, изисквани за оптимален клиничен ефект не е напълно разбран.

Беше предложено от заявителя в WO 1997/048380 (публикувана на 24 декември, 1997, т. е. след приоритетната дата на сегашната заявка), че режима на прилагане, при който се получават нива на кръвна плазма, разпростиращи от 2 до 12 h (чрез няколко средства) дава по-голяма фракция от протеините помпи, която да бъде инхибирана. Така, удължено ниво на кръвна плазма ще даде по-ефективно инхибиране на кисела секреция, получавайки се подобрена ефективност при GORD, по-бързо излекуване на язва на стомаха и подобро премахване на H. Pylori. Настоящото изобретение осигурява фармацевтични дозирани форми, които достигат такива удължени плазмени нива чрез удължено освобождаване на лекарството.

Фармацевтична дозирана форма, включваща омепразол, или някой друг инхибитор на протонна помпа най-добре се защитава от контакт с киселинен стомашен сок чрез ентросолвентен слой. В US 4,786,505 и US 4,853,230 са описани такива ентросолвентни препарати. Тези препарати имат ядро, включващо алкална сол на лекарството, или ядро, включващо лекарството заедно с алкално реагиращо съединение, ядрото е обвито с водоразтворим, или бързо разпадащ се разделящ слой във вода и след това с ентросолвентен слой. WO 1996/001623 и WO

1996/001624 описват таблетирани дозирани форми от омепразол и други инхибитори на протонна помпа, където се пресоват пелети с ентérosолвентен слой в многократно единица таблетирани дозирани форма. Съществено е, че в тези таблетирани рецептури ентérosолвентният слой може да издържи на силите на натиск. Някои от тези, преди описани рецептури от заявителя не дават удължено освобождаване на лекарството, при което да се получава разширен профил на кръвна плазма.

WO 1997/002020 описва дозирани форма за пантопризол заедно с антибиотична субстанция, която дозирани форма има мембрана, поставена като междинен слой, която забавя освобождаването. Мембраната включва водонепропусклив агент, образуващ филм като важна характеристика на дозираните форми. WO 1997/002021 описва същия тип дозирани форма за обратим (реверсибилен) инхибитор на протонна помпа в комбинация с антибиотична субстанция.

Улеснен начин да се получат дозирани форми с удължено освобождаване сравнен с прилагане на полупропусклива мембрана е да се направи дозирани форма, включваща матрична единица. Някои преимущества на такива матрици, например са по-лесни методи на обработване главно чрез използването на обикновено съоръжение за гранулиране и таблетирани и понякога също с оглед регулиране на разтворителни, енергия и намаляване време на производство и др.

Използването на хидрофилни матрични таблетки като принцип за удължено освобождаване на лекарство първо беше описано в началото на 60-те години, виж например US патент 3,065,143. Също хидрофобната матрична таблетка за удължено освобождаване води началото си от 60-те години, например хинидин дурели бяха на пазара през 1963.

В предшестващото ниво на техника бяха описани дозирани форми с удължено освобождаване, включващи различни лекарства. Обаче, нито една от тези матрични дозирани форми, като такава, не е подходяща за H⁺, K⁺-ATPase инхибитор.

В литературата са описани някои хидрофилни матрични дозирани форми с удължено освобождаване, например: В *Journal of Pharmaceutical Science* vol. 84, No. 3, March 1995, където

Kim описва дозирани форми, включващи теофиллин, или дилтиазем хидрохлорид. US патент 5,273,758 описва дозирани форми, включващи, например клемастин фумарат. EP 0249587 разглежда състави на база фелодипин. Дозирани форми, включващи бензодиазепиново производно, са описани от Franz et al. in *Journal of Controlled Release* 1987, 5, 159-72.

Дозирани форми, включващи хидрофобна матрица с удължено освобождаване бяха описани, например от Romero et al. in *International Journal of Pharmacy* 1991, 73, 239-48.

Таблети с удължено освобождаване с допълнителен покриващ слой също бяха описани, например от Sangalli et al. in *International Journal of Pharmaceutics*, 91 (1993), 151-6. Лекарствата дадени за пример са метопролол тартарат и бенфлуорекс. Описаната дозирани форма има непроницаемо покритие, което е перфорирано да достигне до отвор в средата на таблетката, излагайки изходна повърхностна площ за разтварянето на вътрешното ядро, т. е. разтваряне на активно лекарство.

В US патент 5,178,867 се описва твърде усложнена дозирани форма. Дозираните форми имат ядро, включващо лекарство, чието ядро беше покрито с полупроницаема преграда (поддържаща физическата му цялост по време на действието на дозираната форма), имаща най-малко един отвор, направен през нея като изход за разтвореното лекарство. Също се споменава, че може да бъде приложен ентérosолвентен слой за ограничаване достъпа на лекарство в стомаха и за осигуряване освобождаване на лекарство в тънките черва. Тази дозирани форма се получава много по-сложно, отколкото единица на матрица. Няма подробно описание на получена дозирани форма, включваща съединение на инхибитор на протонна помпа, и изпитване на такава дозирани форма да потвърди, че никаква кисела стомашна течност не прониква през полупроницаемата мембрана, и че активната субстанция се доставя интактна до мястото на абсорбция.

Нито една от тези дозирани форми не осигурява лесна за получаване дозирани форма на матрица, която да защити киселинно чувствителна субстанция като инхибитор на протонна помпа срещу разпадане, което настъпва при контакт с кисела среда, като тази, установена в стомаха.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до ентeросолвeнтeн състав със качества на удължено освобождаване, включващ хидрофилна, или хидрофобна матрица, в която е въведен H^+ , K^+ -ATPase инхибитор, или един единичен негов енантиомер, или алкална сол на H^+ , K^+ -ATPase инхибитора, или един от неговите единични енантиомери.

Настоящото изобретение предоставя решение на проблема, получавайки по опростен начин такива дозиращи форми с удължено освобождаване, включващи киселинно чувствителен H^+ , K^+ -Pase инхибитор, като омепразол или друг инхибитор на протонна помпа. Специфичен проблем е, че фармацевтичните дозиращи форми съгласно настоящото изобретение трябва да изпълняват определено изискване свързано с устойчивост на стомашна киселина за ентeросолвeнтeни препарати, точно определено в US Pharmacopeia (Edition 23). Като такава дозиращата форма трябва да бъде защитена чрез ентeросолвeнтeно покритие, за да се осигури безопасно доставяне на интактното лекарство до точното място в гастро-чревния канал, където то може да бъде абсорбирано. Разширеният профил на плазмата се осигурява чрез прилагане един път дневно на ентeросолвeнтeната дозираща форма, която отделя инхибитора на протонна помпа по време на удължен период от време, за предпочитане при минимален период от 2 h и максимален период от 12 h. Така, пълната доза ще бъде набавена в рамките на 2 h или максимален период от 12 h. Терапевтичният ефект на омепразол и подобни субстанции може да бъде подобрен чрез осигуряване на разширен порфил на плазма и чрез осигуряване на такава дозираща форма при прилагане един път дневно.

Настоящите състави с удължено освобождаване показват подобрена поносимост от пациента по време на режима на прилагане, включващ последователно прилагане на две или повече единици дози през деня.

Подробно описание на изобретението

Дозиращите форми, даващи удължено освобождаване, съгласно настоящото изобретение, са единици във формата на ентeросолвeнтeно пок-

рити таблетки. Алтернативно, единиците са ентeросолвeнтeно покрити пелети, които се поставят в капсула, или заедно с таблетни ексципиенти, пресовани в многократно единица таблетирани дозираща форма.

Отделните единици, т.е. таблетки, или пелети могат да бъдат направени като ядро, по избор наслоено върху зърно/сфера, ядрото включва хидрофилна, или хидрофобна матрица, съдържаща активното лекарство и по избор фармацевтично приемливи ексципиенти и по избор, обграждащ разделящ слой, и накрая ентeросолвeнтeн слой.

Ядро

Ядрото за единиците, т.е. таблетките, или отделните пелети може да бъде устроено въз основа на различни принципи. Ядрото може да бъде хомогенно, или хетерогенно.

1) Хомогенно ядро

Ако ядрото е хомогенно активната субстанция се разпределя хомогенно напълно в ядрото.

Активната субстанция се смесва със субстанции, образуващи хидрофилна, или хидрофобна матрица и по избор фармацевтично приемливи ексципиенти. Ядрото не трябва да съдържа кисела субстанция. Така, хидрофилната, или хидрофобната матрица в комбинация с друг материал в ядрото не трябва да създава кисела реакция в ядрото, която може да бъде вредна за съединението на киселинно чувствителния инхибитор на протонна помпа. Микросредата около съединението на инхибитора на протонна помпа, за предпочитане, трябва да има pH не по-малко от pH=7, най-добре не по-малко от pH=8, когато се абсорбира вода към частиците на сместа, или когато към сместа се добавя вода в малко количество.

Активната субстанция може да бъде смесена с допълнителни компоненти да се получат предпочитани технологични свойства и подходяща концентрация на активната субстанция в крайната смес. Такива компоненти могат да бъдат свързващи вещества, повърхностно активни вещества, мазилни вещества, плъзгащи вещества, пълнители, алкални добавки, или други фармацевтично приемливи ingredienti, самостоятелно, или в смеси.

Такова ядро може да бъде получено, или чрез директно пресоване на смесените ингре-

диенти, или чрез гранулиране на ingredientите последвано от пресоване на изсушения гранулиран материал.

При директно пресоване, ingredientите се смесват и пресоват чрез използване на обикновено съоръжение за таблетирание.

За гранулирането има многобройни алтернативи от методи за гранулиране, които се споменават в литературата, сухи методи като пресоване с валци (Chilsonator) и мокри методи, използвайки гранулиращи разтвори с и без добавянето на свързващи вещества. Вариант на мокрите методи е да се извърши пулверизационно гранулиране в кипящ слой.

За мокрите гранулиращи методи могат да бъдат използвани, или органични разтворители, водни разтвори, или чиста вода да се получат гранулиращите разтвори. Предпочита се чиста вода, имайки предвид съображения, свързани с околната среда. Обаче, за някои от материалите, използвани като компоненти на хидрофилни матрици, техническите характеристики на получените гранули могат да бъдат по-добри, когато се използват органични разтворители, като алкохоли, това специално трябва да се отбележи за хидроксипропил метилцелулози.

За гранулиране на компонентите на хидрофобните матрици също се предпочита да се използват алкохолни разтвори при методи на макро гранулиране. В тези разтвори могат да бъдат избрани като свързващи вещества един, или повече от полимерите, изброени по-долу така и полимери, формиращи матрица.

Като общо правило, активните ingredientи заедно с полимерите, образуващи матрица и по избор фармацевтично приемливи ексципиенти се смесват и гранулират. Изсушени гранули, по избор се смесват с фармацевтично приемливи ексципиенти и след това се пресоват до таблетки, използвайки обикновено съоръжение.

Размерът на формулираните ядра приблизително е между 2 и 14 mm, за предпочитане между 3 и 9 mm за получаване на таблетка и между 0.1 и 4 mm, за предпочитане между 0.1 и 2 mm за получаване на пелета.

II) Хетерогенно ядро

Алтернативно, ядрото може да бъде хетерогенно с вътрешна зона, например зърно, или сфера, несъдържаща активната субстанция. Това зърно, или сфера е заобиколено от слой хид-

рофилна, или хидрофобна матрица, съдържаща активната субстанция и по избор в матрицата се въвеждат фармацевтично приемливи ексципиенти.

Зърното, или сферата могат да бъдат разтворими, или неразтворими. По избор, зърното, или сферата (вътрешна зона) могат да бъдат покрити с инертен слой, за да се получи гладка повърхност преди слоят, съдържащ активна субстанция и хидрофилна, или хидрофобна, разяждаща субстанция (и) да се наслои върху зърното/сферата.

Неразтворими зърна/сфери могат да съдържат различни оксиди, целулози, органични полимери и други материали, самостоятелно, или в смеси. Водоразтворими зърна/сфери могат да съдържат различни неорганични соли, захари и други материали, самостоятелно, или в смеси. Размерът на зърната може да варира приблизително между 0.1 и 2 mm. Зърната, наслоени с матрицата, съдържаща активната субстанция, се получават или чрез прахово наслояване, или чрез наслояване разтвор/суспензия, използвайки, например гранулятор, или съоръжение за покряване чрез пулверизиране.

Фармацевтично приемливи добавки

За хидрофилна матрица могат да бъдат избрани свързващи вещества сред хидрофилните разяждащи матрици, споменати по-долу и допълнително от захари, поливинил пиролонидин, нишестета и желатин.

За хидрофобна матрица могат да бъдат избрани свързващи вещества сред хидрофобните разяждащи матрици, споменати по-долу.

За хидрофилна също както и за хидрофобна матрица са подходящи добавки, изброени сред следните компоненти.

Подходящи алкални добавки могат да бъдат избрани, но неограничени, сред субстанции като натриеви, калиеви, калциеви, магнезиеви и алуминиеви соли на фосфорната киселина, въглена киселина, лимонена киселина, или други подходящи слаби неорганични, или органични киселини; съпреципитат на алуминиев хидроксид/натриев бикарбонат; субстанции нормално, използвани в противокиселинни препарати, като алуминиев, калциев и магнезиев хидроксид; магнезиев оксид, или съставни субстанции, като Al_2O_3 , $6MgO.CO_2.12H_2O$, $(Mg_3Al_2(OH)_6CO_3.4H_2O)$, $MgO.Al_2O_3.2SiO_2.nH_2O$, или подобни съединения, органични pH-буфериращи субстанции,

като трихидроксиметиламинометан, основни аминокиселини, като трихидроксиметиламинометан, основни аминокиселини като аргинин и техните соли, или други подобни фармацевтично приемливи рН-буфериращи субстанции.

Подходящи повърхностно активни вещества са намерени в групите на фармацевтично приемливи нейонни повърхностно активни вещества, като полусорбат 80, или йонни повърхностно активни вещества, например като натриев лаурил сулфат.

Мазилните вещества, например са магнезиев стеарат, натриев стеарил фумарат (Pruv™) и цетил палмитат.

Пълнители, например са натриев алуминиев силикат, лактоза, калциев сулфат и други.

Плъзгащите вещества, например са талк и аерозил.

Когато е подходящо могат да бъдат добавени антиокислителни.

Активна субстанция

Съединения от значение за новите дозиращи форми с удължено освобождаване, съгласно настоящото изобретение, са съединения с общата формула I, тяхна алкална сол, един от техните единични енантиомери, или алкална сол на един от енантиомерите.

където

N в бензимидазоловата част означава, че един от въглеродните атоми в пръстена, заместен с R₆-R₉, по избор може да бъде заменен за азотен атом без заместители;

R₁, R₂ и R₃ са еднакви, или различни и избрани от водород, алкил, алкокси по избор заместени с флуор, алкилтио, алкоксиалкокси, диалкиламино, пиперидино, морфолино, халоген, фенил и фенилалкокси;

R₄ и R₅ са еднакви, или различни от водород, алкил и арилалкил;

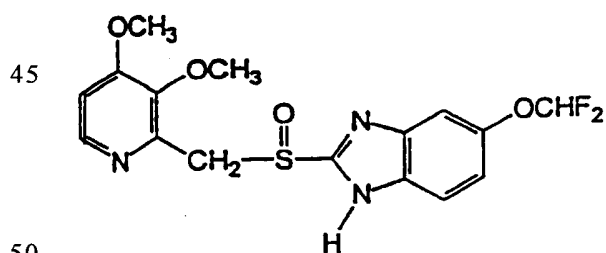
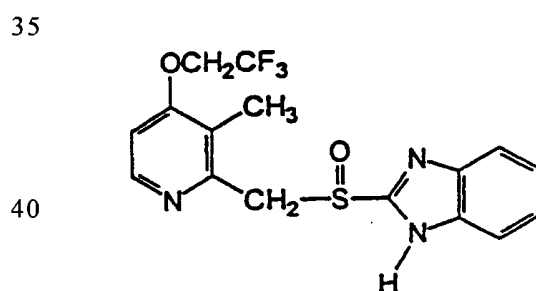
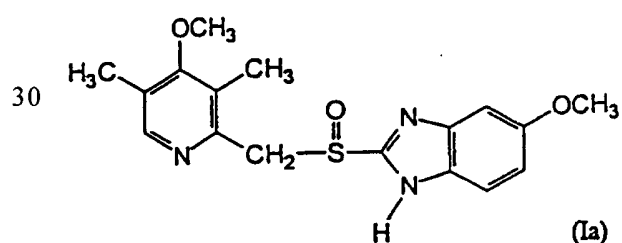
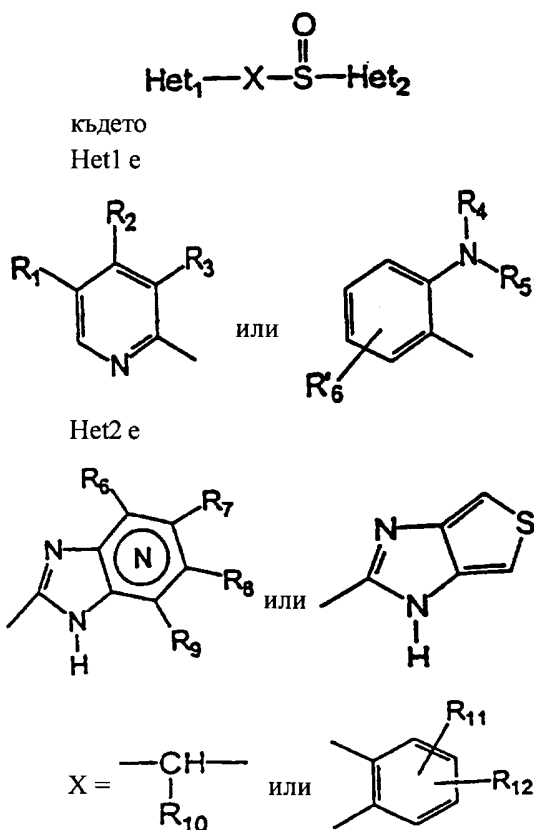
R₆ е водород, халоген, трифлуорометил, алкил, или алкокси;

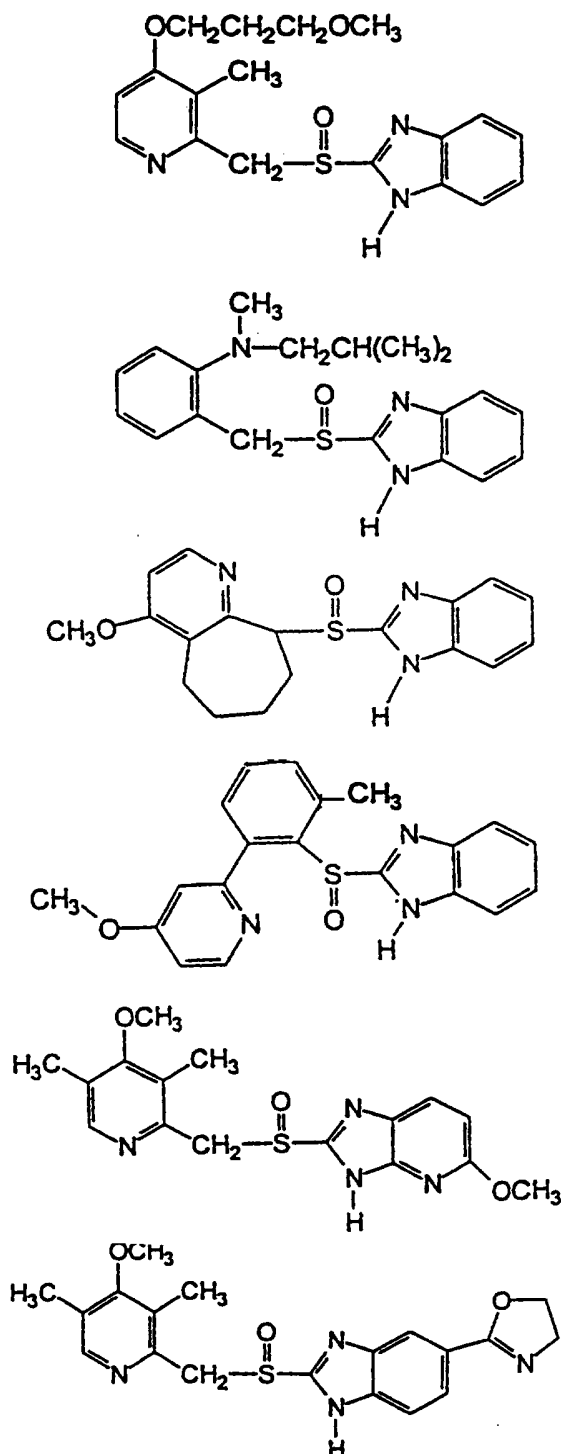
R₆-R₉ са еднакви, или различни и избрани от водород, алкил, алкокси, халоген, халоалкокси, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, оксазолин, трифлуороалкил, или съседни групи R₆-R₉ образуват циклични структури, които могат допълнително да бъдат заместени;

R₁₀ е водород, или образува алкиленова верига заедно с R₃ и

R₁₁ и R₁₂ са еднакви, или различни и избрани от водород, халоген, или алкил.

Примери на съединения със специално значение съгласно формула I са





Съединението, подходящо да бъде използвано в съставите с удължено освобождаване съгласно настоящото изобретение, може да бъде използвано в неутрална форма, или във формата на алкална сол, така например солите на Mg_2^+ , Ca_2^+ , Na^+ или K^+ , за предпочитане солите на Mg_2^+ . Съединенията могат също да бъдат използвани във формата на един от неговите единични енантиомери, или алкална сол на единичния енантиомер.

Предпочитани съединения за оралните фармацевтични препарати, съгласно настоящото изобретение, са омепразол, магнезиева сол на омепразол, или магнезиева сол на (-)-енантиомера на омепразол. В EP 0 005 129, EP 0 124 495, WO 1995/001977, WO 1994/027988 са описани омепразол и сродни субстанции също както техни препарати, изцяло включени от обясненията.

Горните съединения са чувствителни към разграждане/трансформация в кисела и неутрална среда. Изобщо, разграждането се катализира от киселинно реагиращи съединения и активните съединения се стабилизират с алкално реагиращи съединения. Има различни препарати с ентросолвентен покриващ слой, съдържащи омепразол също както други инхибитори на протонна помпа, описани в предшестващото състояние на техниката, виж например US-A 4,853,230, WO 1995/001783 и WO 1996/001623. Специално, последният описва алтернативни производствени методи за препарата от пелети с ентросолвентно покритие, съдържащи омепразол и подобни съединения. Тези патенти изцяло са включени от обясненията.

Хидрофилна матрица

Активната субстанция, т.е. лекарството, се влага в хидрофилен полимер, по избор заедно с фармацевтично приемливи ексципиенти. Подходящи хидрофилни полимери, например са хидроксипропил метилцелулоза, хидроксипропил целулоза, етилхидроксид етилцелулоза, хидроксид етил целулоза, карбоксиметил целулоза, натриева карбоксиметил целулоза, метилцелулоза, полиетилен оксиди, поливинилови алкохоли, трагант и ксантан. Тези полимери могат да бъдат използвани самостоятелно, или в смеси един с друг.

Количеството на хидрофилен полимер в матрицата за предпочитане е 15-80% (изчислено от теглото на единицата), а хидрофилният полимер (и) избран от гореспоменатите.

Специално предпочитани полимери в хидрофилната единица на матрицата са хидроксипропил метилцелулоза, или полиетилен оксиди.

Предпочитани ексципиенти в матрицата са пълнители, които придават добри технически характеристики при таблетирание, т.е. натриев алуминиев силикат, манитол, или калциев фосфат (Emcompress™). Предпочитана матрица съдържа

жа 15-80% w/w (изчислено въз основа теглото на единицата) хидрофилен полимер, избран както горе и 10-60 % w/w (изчислено от теглото на единицата) натриев алуминиев силикат, или калциев фосфат (Emcompress™).

Хидрофобна матрица

Активната субстанция, т. е. лекарството се влага в хидрофобна матрица, по избор заедно с фармацевтично приемливи ексципиенти. Хидрофобната матрица съдържа хидрофобизиращ агент и/или хидрофобен полимер. Подходящ материал за хидрофобната матрица, например са хидрофобизиращи агенти, като цетанол, цетостеарилов алкохол, церил палмитат, восъци като карнаубски восък, парафин, магнезиев стеарат, натриев стеарил фумарат и глицеринови естери със средна-, или дълга- верига, самостоятелни, или в смеси. Хидрофобните полимери са илюстрирани, например от поливинилхлорид, етилцелулоза, поливинил ацетат и съполимери на акрилатната киселина, като Eudragith™ RS и RL. Полимерите могат да бъдат използвани самостоятелно, или като смеси.

Като свързващи вещества за хидрофобната матрица могат да бъдат използвани, или хидрофилни, или хидрофобни полимери.

Важно е, че матрицата съдържа най-малко един компонент, който е разтворим в среда като интестиналните течности. Този компонент се разтваря и оставя порест мрежест отвор за преминаване на разтварящи течности и разтворено лекарство. Този разтворим компонент може да бъде самото активно лекарство, или разтворим компонент, като захар. За предпочитане, разтворимият компонент присъства в количество не по-малко от 2% w/w (изчислено от теглото на единицата) и до 60%.

Предпочита се матрицата да съдържа не по-малко от 10% w/w (изчислено от теглото на единицата) и до 80% хидрофобизиращ агент, или хидрофобен полимер, двата описани по-горе, или в каквато и да е комбинация от тях.

Друга предпочетена матрица съдържа като добавка слабо разтворим, или по-малко разтворим компонент. Като такива компоненти могат да бъдат добавени всеки един от следващите: натриево алуминиев силикат калциев фосфат, аерозил, титаниев диоксид, магнезиеви карбонати, или други неутрални, или алкални съединения, които са слабо разтворими, или по-мал-

ко разтворими, що се отнася до разтворимостта във вода. Слабо разтворим се дефинира в съответствие с European Pharmacopoeia (Edition 3) в главата "General notices". Такава матрица съдържа 10-80% w/w (изчислено от теглото на единицата) хидрофобизиращ агент, или хидрофобен полимер, или каквато и да е комбинация от тях, заедно с 10%-60% от слабо разтворим, или по-малко разтворим компонент. Като такъв компонент специално се препоръчва натриево алуминиев силикат.

Крайният профил на разтваряне понякога може да бъде регулиран чрез термично третиране на единицата хидрофобна матрица за кратък период, да достигне температури при, или над температурата на омекване на хидрофобизиращите агенти. Такова третиране най-подходящо се провежда след завършване на ентérosолвентното покритие.

Ентérosолвентен покриващ слой (еве) и разделящ слой (еве)

Преди прилагане на ентérosолвентен покриващ слой върху ядрото, пелетата, или таблетката могат по избор да бъдат покрити с един, или повече разделящи слоеве, съдържащи фармацевтични ексципиенти, по избор включващи алкални съединения, като например рН-буферни съединения. Този разделящ слой разделя активната субстанция в пелетите, или таблетките от външния ентérosолвентен покриващ слой.

Разделящият слой може да бъде приложен чрез методи на покриване, или напластяване в подходящи съоръжения като казан, гранулатор, центробежен гранулатор в апаратура с флуидизиращ слой (включваща Wuster type), използвайки вода и/или органични разтворители за процеса на покриване. Като алтернатива, слой (слоеве) могат да бъдат приложени, използвайки прахово покриване, или методи на покриване при пресоване.

Подходящи материали за разделящия слой са фармацевтични приемливи съединения, например като захар, полиетилен гликол, поливинил пиролidon, поливинил алкохол, поливинил ацетат, хидроксипропил целулоза, метилцелулоза, етилцелулоза, хидроксипропил метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и други, използвани самостоятелно, или в смеси. Добавки, като пластификатори, оцветители, пълнители, антислепващи и антистатични вещества, ка-

то магнезиев стеарат, титаниев диоксид, талк, рН-буфериращи субстанции и други добавки могат също да бъдат включени в разделящия слой.

Когато към пелетите, или таблетките се прилага по избор разделящ слой, той може да бъде с променлива дебелина. Максималната дебелина на разделящия слой обикновено се ограничава само от технологическите условия. Разделящият слой може да служи като дифузионна бариера и може да действа като рН-буферираща зона. Разделящият слой може да подобри химическата стабилност на активната субстанция и/или физическите свойства на дозираната форма.

Накрая, единиците, т. е. таблетите, или пелетите, са покрити с ентросолвентни покрития, използвайки подходяща технология на покриване. Ентросолвентният покриващ материал може да бъде диспергиран, или разтворен във вода, или в подходящи органични разтворители. Като ентросолвентни полимерни покрития могат да бъдат използвани един или повече, отделно, или в комбинация от следните, например разтвори, или дисперсии на съполимери на метакрилова киселина, целулозен ацетатен фталат, хидроксипропил метилцелулозен фталат, хидроксипропил метилцелулозен ацетатен сукцинат, поливинил ацетатен фталат, ацетатна целулоза тримилетат, карбоксиметил етилцелулоза, шеллак, или друго подходящо ентросолвентно полимерно(и) покритие.

Добавки, такива като дисперсанти, оцветители, пигменти, допълнителни полимери, например поли(етилакрилат, метилметакрилат), антислепващи и антиразпенващи агенти могат също да бъдат включени в ентросолвентното покритие. Могат да бъдат добавени други съединения, които да увеличат дебелината на филма и да намалят дифузията на киселите стомашни сокове в киселия чувствителен материал. Ентросолвентният покриващ слой(еве) има дебелина приблизително най-малко 10 μm , за предпочитане повече от 20 μm . Максималната дебелина на приложени ентросолвентен покриващ слой (еве) обикновено само се ограничава от условията на преработване.

Ентросолвентните покрития също могат да съдържат фармацевтични приемливи пластификатори, за да се получат желани механични свойства. Такива пластификатори, например, но не ограничени, са триацетин, естери на лимоне-

ната киселина, естери на фталовата киселина дибутил себацат, цетил алкохол, полиетилен гликоли, глицеринови моноестери, полисорбати, или други пластификатори и смеси от тях. Количеството на пластификатора, препоръчително, се оптимизира за всяка формула, във връзка с избрания полимер (и), избран пластификатор (и) и приложеното количество от споменатия полимер (и).

Крайна дозирана форма

Ентросолвентната таблетка, или пелета по избор смесена с таблетни ексципиенти се пълнят в капсула, или пресоват в многократна единица таблетирани дозирана форма. Приготвени ентросолвентни таблетки по избор се покриват с филмообразуващ агент(и), за да се получи гладка повърхност на таблетката и допълнително да се подобри стабилността на таблетката по време на опаковане и транспортиране. Такъв покриващ слой на таблетка може допълнително да съдържа добавки като антислепващи агенти, оцветители и пигменти, или други добавки, за да се получи таблетка с добър външен вид.

Дозираните форми, съгласно изобретението са подходящи за орално прилагане. Дозата ще зависи от характера и сложността на заболяването, което трябва да бъде лекувано. Дозата също може да варира според възрастта, телесното тегло и реакцията на индивидуалния пациент. Деца и пациенти със заболявания на черния дроб, също както и пациенти продължително лекувани в повечето случаи ще имат полза от дози, които понякога са по-ниски от средната. При лечението на други състояния ще бъдат използвани по-високи дози от средната. Дозираната форма също може да бъде използвана в комбинации с други дозирани форми, съдържащи например NSAID(s), агенти, придаващи подвижност, антибактериални субстанции, и/или противокиселинни лекарства.

Единица доза на инхибитора на протонна помпа се прилага най-малко един път дневно. Оралната фармацевтична форма ще поддържа удължено освобождаване на фармацевтичната субстанция минимум 2 h и максимум 12 h, за предпочитане се поддържа минимум 4 h и максимум 8 h. Такъв препарат с удължено освобождаване може да съдържа до 500 mg от субстанцията, за предпочитане дозите съдържат около 5-100 mg от субстанцията и най-добре 10-80 mg.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се описва подробно чрез следните, неограничаващи примери.

Пример 1.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща Омепразол-Mg (приблизително 20 mg).

Бяха приготвени гранули за ядра на таблетки съгласно следния състав (тегловни части); 10

Омепразол-Mg 45

Полиетиленов оксид

(мол.тегло припл. 4000 000),

Po.yox® WSR 301 195

Етанол 95% (w/v) 97 15

Прахове бяха смесени в смесител, след което беше добавен етанола в равномерен поток. Масата беше изсушена в сушилния при 50°C.

След смилане във вибрираща мелница през сито 1.0 mm, получените гранули бяха смесени с мазилно вещество, съгласно следния състав (тегловни части) 20

Гранули за ядрото на таблетката 235

Натриев стеарил фумарат (Pruv®) 1

Смесването беше извършено в смесител Kenwood и сместа беше пресована до таблетки (6 mm диаметър) със средно тегло 123 mg на машина за таблетване с единичен пуансон (Diaf). 25

Скоростта на разтваряне беше изпитана чрез анализиране на отделни таблетки, използвайки USP апарат за разтваряне No 2 (лопатков), съоръжен с неподвижен кош и задвижван при 100 rpm и 37°C. Разтварящата среда беше фосфатен буфер pH 6.8. 30

Получената скорост на освобождаване (n=2) е показана в таблица по-долу. 35

Време (h)	Освобождаване (% доза)	
0.5	4-4	40
1	7-8	
3	20-21	
5	31-33	
10	59-67	
15	84-86	45
20	95-96	

Приготвените таблетки могат допълнително да бъдат обработени, съгласно примери 3, или 4, т.е. прилагане на ентросолвентно покритие 50

върху таблетката.

Пример 2.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържащи S-омепразол Mg-сол (приблизително 32 mg). 5

Бяха приготвени гранули за ядра на таблетки, съгласно следния състав (тегловни части);

S-омепразол Mg-сол 300

Хидроксипропил

метилцелулоза 50 cps 80

етанол 95% (w/v) 356

Поливинил пиролитон K-90 40

Прахове бяха смесени в осцилиращ смесител, след което се прибавя етанол на равномерна струя. Масата беше изсушена в сушилния при 50°C.

След смилане в осцилиращата мелница през сито 1.0 mm получените гранули бяха смесени с мазилно вещество за таблетки, съгласно следния състав (тегловни части);

Гранули за таблетно ядро 380

Натриев стеарил фумарат (Pruv®) 4

Смесването беше осъществено в смесител Kenwood, след което сместа беше пресована до таблетки (диаметър 7 mm) със средно тегло 175 mg на таблетираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Получените таблетки могат допълнително да бъдат обработени, съгласно Примери 3, или 4, т.е. прилагане на ентросолвентно покритие върху таблетката.

Пример 3.

Матрица на таблетки с ентросолвентно покритие с удължено освобождаване съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 32 mg).

Таблетки от пример 2 първо бяха покрити с разделящ слой в апаратура за нанасяне на покритие във флуидизиращ слой със суспензия за покриване със следния състав;

EtOH 99.5% (w/w) 85 тегловни части

Пречистена вода 85 тегловни части

Хидроксипропил

метил целулоза 10 тегловни части

Талк, микронизиран 2 тегловни части

Общо: 182 части

Бяха обработени 200 g таблетки и покриването продължи докато средното тегло на таблетка стане 181 mg.

Покритите с разделящ слой таблетки бяха покрити с ентросолвентен слой в същото съо-

ръжение както при предишния етап на покриване. Използваният покриващ разтвор има следния състав:

Хидроксипропил метилцелулозен	5
фталат (HP-55®)	19 тегловни части
Цетанол	1 тегловна част
Ацетон	182 тегловни части
Етанол (95% w/v)	78 тегловни части
Общо:	280 части

Бяха обработени 100 g от таблетите, покрити с разделящ слой и покриването продължи, докато средното тегло на таблетката стане 194 mg.

Таблетките се експонират за 2 h в 0.1 M HCl. Киселинната устойчивост се определя на 98%.

Пример 4.

Матрица на таблетки с ентросолвентно покритие с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 32 mg).

Таблетките, получени от пример 2 директно бяха покрити с ентросолвентен покриващ слой в апаратура за нанасяне на покритие във флуидизиращ слой. Използваният покриващ разтвор има следния състав:

Хидроксипропил метилцелулозен	25
фталат (HP-55®)	19 тегловни части
Цетанол	1 тегловна част
Ацетон	182 тегловни части
Етанол (95% w/v)	78 тегловни части
Общо:	280 тегл. части

100 g от таблетките бяха обработени и покриването продължи, докато средното тегло на таблетката стане 187 mg.

Таблетките бяха експонирани за 2 h в 0.1 M HCl. Киселинната устойчивост се определя на 99%.

Пример 5.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 45 mg).

Бяха направени гранули за таблетното ядро, съгласно следния състав (тегловни части):

S-омепразол Mg-сол	45	45
Полиетилен оксид (mwt припл. 4000 000),		
Polyox® WSR 301	145	
Натриево алуминиев силикат	50	
Пропилгалат	0.1	50

Етанол (99.5% (w/v)) 140

Прахове бяха смесени и овлажнени с етанола в смесител, след което масата беше изсушена в сушилня при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 0.1 mm получените гранули бяха смесени с мазилно вещество, съгласно следния състав (тегловни части);

Гранули за таблетно ядро 232
Натриев стеарил фумарат (Pruv®) 1

Ингредиентите бяха смесени, след което сместа се пресова на таблетки (диаметър 10 mm) със средно тегло 241 mg на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Беше изпитана скоростта на разтваряне, както се описва в пример 1.

Получената скорост на освобождаване (n=2) е показана в таблицата по-долу.

Време (h)	Освобождаване (% доза)
2	16-16
4	29-29
6	41-42
8	53-54
10	65-66
12	76-78
14	88-88
16	95-96
18	100-100
20	109-109*)

*) Забележка: освободена е цялата доза

Пример 6.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 45 mg).

Бяха приготвени гранули за таблетни ядра, съгласно следния състав (тегловни части);

S-омепразол Mg-сол	45
Полиетилен оксид (mwt припл. 4000 000),	
Polyox® WSR 301	72.5
Полиетилен оксид (mwt припл. 100 000),	
Polyox® WSR N10	72.5
Натриево алуминиев силикат	50
Пропил галат	0.1
Етанол 99.5% (w/v)	140

Прахове бяха смесени и овлажнени с етанола в смесител, след което масата се изсушава в сушилни при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 1.0 mm получените гранули се смесват с мазилното вещество, съгласно следния състав (тегловни части):

Гранули за таблетно ядро	234
Натриев стеарил фумарат (Pruv®)	1

Ингредиентите бяха смесени, след което сместа беше пресована на таблетки (диаметър 10 mm) със средно тегло 241 mg на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Беше изпитана скоростта на разтваряне, както се описва в пример 1.

Получената скорост на освобождаване (n=2) е показана в таблица по-долу.

Време (h)	Освободен (% доза)
2	14-14
4	29-29
6	44-47
8	60-65
10	73-78
12	87-89
14	99-101
16	101-102*)
18	101-105*)

*) Забележка: Беше освободена цялата доза

Пример 7.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 45 mg).

Бяха направени гранули за ядра на таблетки, съгласно следния състав (тегловни части):

S-омепразол Mg-сол	45
Полиетилен оксид (mwt приблизително 100 000), Polyox® WSR N10	145
Натриев алуминиев силикат	50
Пропил галат	0.1
Етанол 99.5% (w/v)	140

Прахове бяха смесени и овлажнени с етанол в смесител, след което масата беше изсушена в сушилни при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 1.0 mm получените гранули бяха смесени с

мазилно вещество, съгласно следната рецептура (тегловни части):

Гранули за таблетно ядро	229
Натриев стеарил фумарат	1

Ингредиентите бяха смесени, след което сместа беше пресована до таблетки (диаметър 10 mm) със средно тегло 241 mg на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Беше изпитана скоростта на разтваряне, както се описва в пример 1.

Получената скорост на освобождаване (n=2) е показана в таблица по-долу.

Време (h)	Освобождаване (% доза)
2	67-68
4	107-110*)
6	107-111*)

*) Забележка: Беше освободена пълната доза.

Пример 8.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, включваща омепразол Mg-сол (приблизително 45 mg).

Бяха направени гранули за ядра на таблетки, съгласно следния състав (тегловни части):

Омепразол Mg-сол	80
Хидроксипропил метилцелулоза 50 cps	300
Поливинил пиролidon K-90	40
Етанол 99.5% (w/v)	400

Поливинил пиролidonът (PVP) беше разтворен в алкохола.

Другите два ингредиента бяха смесени и след това овлажнени с разтвора на PVP в смесител. След това получената маса се изсушава в сушилни при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 1.0 mm, получените гранули бяха смесени с мазилни вещества за таблетки, съгласно следния състав (тегловни части):

Гранули за ядро на таблетка	412
Натриев стеарил фумарат (Pruv®)	1

Ингредиентите бяха смесени, след което сместа беше пресована до получаване на таблетки (диаметър 9 mm), със средно тегло 265 mg, на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Пример 9.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 45 mg).

Бяха направени гранули за ядра на таблетки, съгласно следния състав (тегловни части):

S-омепразол Mg-сол 74

Хидроксипропил

метилцелулоза 50 cps 210

Хидроксипропил

метилцелулоза 10000 cps 90

Поливинил пиролidon K-90 40

Етанол 99.5% (w/v) 400

Поливинил пиролidonът (PVP) беше разтворен в алкохола.

Другите ингредиенты бяха смесени и след това омокрани с разтвора на PVP във вода. След това получената маса беше изсушена в сушилня при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 1.0 mm получените гранули се смесват с мазилното вещество, съгласно следния състав (тегловни части):

Гранули за ядро на таблетка 378

Натриев стеарил фуларат (Pruv®) 4

Смесването се осъществява в смесител и сместа се пресова до получаване на таблетки (диаметър 9 mm) със средно тегло 261 mg на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Скоростта на разтваряне беше изпитана във фосфатен буфер pH 6.8, както беше описано в пример 1.

Получената скорост на освобождаване (n=6) е показана в таблица по-долу:

Време (h)	Средно (мин-макс) Освобождаване (% номинална доза)	
1	8(8-8)	
2	16(16-17)	40
3	26(25-27)	
4	35(34-36)	
6	54(52-56)	
8	72(70-75)	
10	86(83-91)	45
12	92(90-99)	

Пример 10.

Матрица на таблетки с удължено освобождаване, съдържаща S-омепразол Mg-сол (приблизително 55 mg).

Приготвят се ядра за таблетки, съгласно следния състав (тегловни части):

S-омепразол Mg-сол 40

Поливинил алкохол

mwt 22000, степен на хидролиза 97.5-99.5% 160

Поливинил пиролidon K-90 14

Етанол 99.5% (w/v) 49

Поливинил пиролidonът (PVP) беше разтворен в алкохола. Другите два ингредиента бяха смесени и след това омокрани с PVP-разтвора във вода. След това получената маса беше изсушена в сушилня при 50°C.

След смилане в осцилираща мелница през сито 1.0 mm получените гранули бяха смесени с масилно вещество, съгласно следния състав (тегловни части):

Гранули за ядро на таблетка 215

Натриев стеарил фуларат (Pruv®) 2

Ингредиентите бяха смесени, след което сместа беше пресована до получаване на таблетки (диаметър 9 mm), средно тегло 310 mg, на таблеттираща машина с единичен пуансон (Diaf).

Скоростта на разтваряне беше изпитана в фосфатен буфер pH 6.8, както беше описано в пример 1.

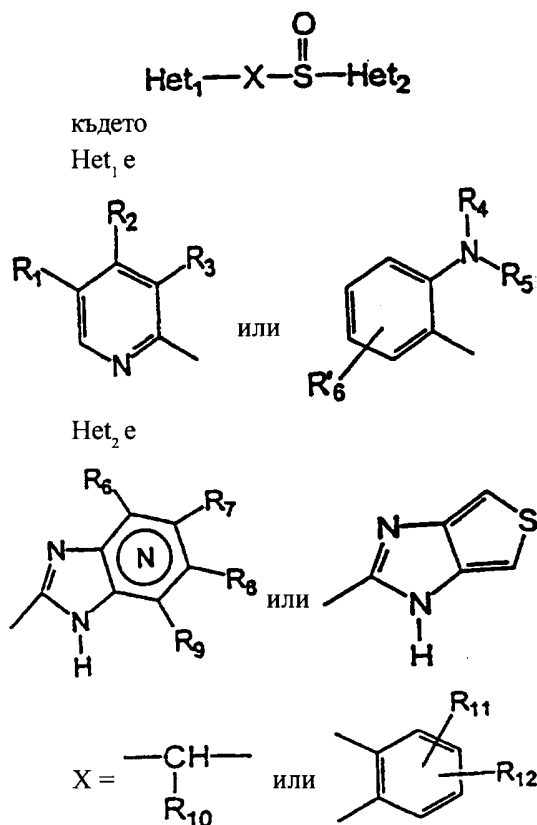
Получената скорост на освобождаване (n=2) е показана в таблица по-долу:

Време (h)	Освобождаване, средно (мин-макс) % (установена доза в таблетки)
1	5(5-5)
2	15(15-15)
4	24(23-24)
6	31(30-32)
8	38(37-39)
10	44(43-45)
12	50(49-50)
14	55(55-56)

Патентни претенции

1. Ентеросолвентна фармацевтична дозирана форма с удължено освобождаване на H⁺, K⁺-ATPase инхибитор, характеризираща се с това, че дозираната форма включва ядро от хид-

рофилна матрица или хидрофобна матрица и H^+ , K^+ -ATPase инхибитора и че H^+ , K^+ -ATPase инхибиторът е съединение с формула I, негова алкална сол, един от неговите единични енантиомери или алкална сол на един от енантиомерите на съединение с формула I



където N в бензимидазолната част означава, че един от въглеродните атоми на пръстена, заместен от R_6 - R_9 , по избор може да бъде заменен с азотен атом без каквито и да са заместители;

R_1 , R_2 и R_3 са еднакви или различни и избрани от водород, нисш алкил, алкокси, по избор заместени с флуор, алкилтио, алкоксиалкокси, диалкиламино, пиперидино, морфолино, халоген, фенил и фенилалкокси;

R_4 и R_5 са еднакви или са различни и са избрани от водород, нисш алкил и арилалкил;

R_6 е водород, халоген, трифлуорометил, алкил, или алкокси;

R_6 - R_9 са еднакви или са различни и са избрани от водород, нисш алкил, алкокси, халоген, халоалкокси, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, оксазолинил, трифлуороалкил, или съседни групи R_6 - R_9 образуват циклични структури, които могат да бъдат допълнително заместени;

R_{10} е водород, или формира алкиленова

верига заедно с R_3 и

R_{11} и R_{12} са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген или алкил.

2. Дозирана форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че инхибиторът H^+ , K^+ -ATPase е съединение, избрано от групата на омепразол, алкална сол на омепразола, (-)-енантиомера на омепразола и алкална сол на (-) енантиомера на омепразола.

3. Дозирана форма съгласно претенция 2, характеризираща се с това, че алкалната сол е магнезиева сол.

4. Дозирана форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че инхибиторът H^+ , K^+ -ATPase е съединение, избрано от групата на лансопразол, пантопразол, негови алкални соли, негов единичен енантиомер и негова алкална сол.

5. Дозирана форма съгласно претенциите от 1 до 4, характеризираща се с това, че ядрото е покрито с разделящ слой, който се намира под ентросолвентния слой.

6. Дозирана форма съгласно всяка една от претенциите от 1 до 5, характеризираща се с това, че ядрото допълнително включва фармацевтично приемливи ексципиенти.

7. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, характеризираща се с това, че ядрото включва алкални добавки.

8. Дозирана форма, съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, характеризираща се с това, че ядрото включва зърно, покрито с инхибитора H^+ , K^+ -ATPase, и хидрофилната, или хидрофобната матрица и по избор фармацевтично приемлив ексципиент.

9. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 8, характеризираща се с това, че ядрото създава микросреда около инхибитора H^+ , K^+ -ATPase, не по-малко от pH=7.

10. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, характеризираща се с това, че хидрофилната матрица включва хидрофилен полимер, избран от групата на хидроксипропил метилцелулоза, хидроксипропил целулоза, етилхидрокси етилцелулоза, хидроксиетил целулоза, карбоксиметил целулоза, натриева карбоксиметил целулоза, метилцелулоза, полиетилен оксиди, поливинилпиролон, поливинилови алкохоли, трагант и ксантан или техни смеси.

11. Дозирана форма съгласно претенция

10, характеризираща се с това, че хидрофилната матрица допълнително включва пълнител, като натриев алуминиев силикат.

12. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, характеризираща се с това, че хидрофобната матрица включва хидрофобен полимер и хидрофобизиращ агент, хидрофобизиращият агент е избран от групата на цетанол, цетостеарилов алкохол, цетил палмитат, восъци, като карнаубски восък, парафин, магнезиев стеарат, натриев стеарил фумарат и глицеринови естери със средна, или дълга верига самостоятелно или техни смеси.

13. Дозирана форма съгласно претенция 12, характеризираща се с това, че хидрофобният полимер е избран от групата на поливинил хлорид, етилцелулоза, поливинил ацетат и съполимери на акрилова киселина.

14. Дозирана форма съгласно претенции 12 или 13, характеризираща се с това, че хидрофобната матрица допълнително включва слабо разтворим или по-малко разтворим компонент, избран от групата на натриев алуминиев силикат, калциев фосфат, аерозил, титаниев диоксид и магнезиеви карбонати.

15. Метод за получаването на ентеросолвентна дозирана форма, включваща H^+ , K^+ -АТPase инхибитор и хидрофилна матрица, или хидрофобна матрица и по избор фармацевтично приемлив ексципиент, характеризиращ се с то-

ва, че методът включва следните етапи:

а) оформя се ядро, включващо инхибитора H^+ , K^+ -АТPase и хидрофилната матрица или хидрофобната матрица и по избор фармацевтично приемлив ексципиент;

б) по избор върху ядрото се нанася разделящ слой; и

с) върху ядрото се нанася ентеросолвентен слой от етап а) или етап б).

16. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 14, характеризираща се с това, че удълженото освобождаване се поддържа най-малко за 2 h и най-много за 12 h.

17. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 14 за използване при лечение.

18. Използване на орален фармацевтичен състав съгласно всяка от претенциите от 1 до 14 при производството на лекарство с подобро инхибиране на стомашна кисела секреция.

19. Използване на орален фармацевтичен състав съгласно всяка от претенциите от 1 до 14 при производството на лекарство с подобрен терапевтичен ефект при лечението на стомашно-чревни разстройства, свързани с излишък на кисела секреция.

20. Използване на H^+ , K^+ -АТPase инхибитор с формулата I съгласно претенция 1 за получаването на фармацевтичен състав с удължено освобождаване.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К. Аничина

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 43436

Тираж: 40 ЗС