SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **1551-94**

(22) Dátum podania: **16.06.93**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **92/07249**

(32) Dátum priority: **16.06.92**

(33) Krajina priority: **FR**

(40) Dátum zverejnenia: **08.01.97**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **10.09.99**

(86) Číslo PCT: **PCT/FR93/00582, 16.06.93**

(11) Číslo dokumentu:

**280 198**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [6]:

**A 61K 31/44**
A 61K 9/50

(73) Majiteľ patentu: ETHYPHARM, Madrid, ES;

(72) Pôvodca vynálezu: Debregeas Patrice, Paris, FR;
Leduc Gérard, Malesherbes, FR;

(54) Názov vynálezu: **Stabilný omeprazolový prostriedok vo forme mikrogranúl a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:
Prostriedok obsahuje ako aktívnu vrstvu roztok omeprazolu v manitole s hmotnostným pomerom omeprazolu/manitol 1 a vonkajšia ochranná vrstva obsahuje poťah odolný proti žalúdočnému prostrediu z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy a mastenca. Aktívna omeprazolová vrstva obsahuje 10 % hmotn. karboxymetylškrobu a 5 % hmotn. povrchovo aktívnej látky ako laurylsulfátu sodného a jej povrch obsahuje ďalšiu ochrannú vrstvu tvorenú manitolom. Spojivom medzi vrstvami je vysokoviskózne spojivo hydroxypropylmetylcelulóza. Spôsob výroby prostriedku je založený na prikladaní suchej zmesi manitolu a omeprazolu na neutrálne granuly obsahujúce cukor a škrob pomocou vysokoviskózneho spojiva hydroxypropylmetylcelulózy v roztoku zmesi najmenej 80 % etanolu a najviac 20 % vody a následne na aplikovaní prídavnej ochrannej vrstvy a/alebo poťahu vrstvy odolnej proti žalúdočnému prostrediu. Po každej aplikácii suchej zriedenej zmesi nasleduje sušenie pri teplote 35 až 40 °C do zníženia obsahu vody aktívnych mikrogranúl na 1 % a obsahu etanolu v granulách na 2000 ppm.

## Oblasť techniky

Vynález sa týka stabilného omeprazolového prostriedku vo forme mikrogranúl a spôsobu jeho výroby.

## Doterajší stav techniky

Omeprazol alebo 5-metoxy-2-[[(4-metoxy-3,5-dimetyl--2-pyridyl))metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, je protivredová látka, ktorá znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny, je všeobecne známa a bola opísaná zvlášť vo švédskom patente č. 7804231 (Aktiebolaget Hässle Fack).

Je tiež známe, že omeperazol má veľmi nízku rozpustnosť vo vode, ale je veľmi dobre rozpustný v zásaditých roztokoch, ale rýchlo sa rozkladá v kyslom prostredí. Polčas jeho rozkladu je desať minút vo vodných roztokoch s pH 6,5 a približne 300 dní pri pH 11.

Keď je omeprazol užívaný orálne, je potrebné chrániť farmaceutickou formou aktívne látky (želatínové kapsulky, tabletky alebo prášok) tak, aby sa vylúčil akýkoľvek kontakt tejto látky s kyslím prostredím v žalúdku a dosiahlo sa rýchle rozpustenie v črevnom prostredí, kde musí byť omeprazol absorbovaný tak, že k absorpciii dochádza v prostredí s pH vyšším ako 6,8.

Charakteristiky rozpustenia orálneho prostriedku omeprazolu in vitro a výsledky, ktoré sa týkajú biologickej dostupnosti a dosiahnuté u ľudí s použitím týchto orálnych preparátov, pozostávajúcich z chránených granúl, boli opísané v diele Pilbran A., Cedenberg C., Scandinavian Journal of Gastroenterology 20 )sippl. 108): 113 - 120, 1985.

Bolo však zistené, že bežné črevné granuly nemajú dostatočnú stabilitu v čase, aby mohli byť použité vo vyhovujúcej farmaceutickej forme (želatínové kapsulky alebo tabletky z mikrogranúl), pretože bol pozorovaný rýchly rozklad aktívnej látky, ak tieto prostriedky boli umiestnené do prostredia v podmienkach bežných pri užívaní (laboratórna teplota 25 °C, vlhkosť 40 až 75 %), pričom sa objavovali škodlivé produkty rozkladu, ako sú opísané napr. v práci Arne Brändstrom a spol. Acta Chemica Scandinavica 43, 536548, 1989.

Na prekonanie týchto problémov bolo navrhnuté (EP-A-O 247,983, Hässle A-G) zmiešať vhodné množstvo omeprazolu a alkalickú sodnú, draselnú, horečnatú alebo vápenatú sal alebo alkalické amónne soli s hmotou, pozostávajúcou z nanášacích derivátov celulózy a činidiel, spôsobujúcich rozklad. Tento materiál by extruziou poskytoval jadro, ktorého zloženie je puferované na alkalickej pH medzi 7 a 12.

Takto pripravené mikrogranuly sú potom gastricky chránené bežným spôsobom a ich rozpustnosť a odolnosť proti pôsobeniu žalúdočného prostredia zodpovedá štandardom, stanoveným na optimálne orálne použitie, teda rozpustnosti vyššej ako 75 % po 30 min. vo vodnom prostredí s pH 6,8 a odolnosti proti pôsobeniu žalúdočného prostredia vyššej ako 85 % po 2 hod. v prostredí s pH 1,2.

Tento typ prostriedku má však množstvo závažných nedostatkov, tak technických, ako ekonomických. Prvým je, že je potrebné pripravovať kombinácie produktov a zmesí, čo zvyšuje nebezpečie bežnej toxicity a nestálosti v priebehu výrobného procesu. Ďalej je nutné používať zvláštne a nákladné zariadenie, čím sa zvyšuje cena aktívnej látky, ako aj konečného výrobku tak, že široké celosvetové použitie je značne obmedzené. Denné náklady na liečbu týmto prostriedkom sú potom podstatne vyššie ako pri liečbe, používajúcej soľ bizmutu a metronidazol alebo makrolid, pôsobiace ako činidlá, ktoré miernia kyslosť a činidlá ničiace Helicobacter pylori, pôvodcu väčšiny gastrointestinálnych vredov.

## Podstata vynálezu

Podstatou navrhovaného riešenia je stabilný omeprazolový rostriedok vo forme mikrogranúl obsahujúci neutrálne jadro pozostávajúce z cukru a škrobu, ktorý ako aktívnu vrstvu obsahuje roztok omeprazolu v manitole, pričom hmotnostný pomer omeprazolu/manitol je 1 a vonkajšia ochranná vrstva obsahuje poťah odolný proti žalúdočnému prostrediu z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy a mastenca.

Aktívna omeprazolová vrstva obsahuje 10 % hmotn. karboxymeškrobu a 5 % hmotn. povrchovoaktívnej látky ako laurylsulfát sodný.

Povrch aktívnej omeprozolovej vrstvy obsahuje ďalšiu ochrannú vrstvu tvorenú manitolom. Roztok omeprazolu v manitole a ochranná vrstva sú aplikované pomocou vysokoviskózneho spojiva typu hydroxypropylmetylcelulózy.

Ďalším predmetom vynálezu sú omeprazolové mikrogranuly obsahujúce neutrálne jadro a pozostávajúce z cukru a škrobu, ktoré obsahujú aktívnu vrstvu zloženú z roztoku omeprazolu v manitole, kde hmotnostný pomer omeprazol/manitol je 1.

Predmetom vynálezu je aj spôsob výroby prostriedku tak, že suchá zmes manitolu a omeprazolu je prikladaná na neutrálne granuly obsahujúce cukor a škrob pomocou vysokoviskózneho spojiva hydroxypropylmetylcelulózy v roztoku zmesi najmenej 80 % etanolu, najviac 20 % vody a následne je aplikovaná prídavná ochranná vrstva a/alebo poťah vrstvy odolný proti žalúdočnému prostrediu. Po každej aplikácii suchej zriedenej zmesi nasleduje sušenie pri teplote 35 až 40 °C do zníženia obsahu vody aktívnych mikrogranúl na 1% a obsahu etanolu v granuliach na 2000 ppm, pričom veľkosť neutrálnych mikrogranúl je v rozsahu 0,7 až 0,9 mm.

Na aplikáciu aktívnej zriedenej zmesi a vrstiev odolných proti žalúdočnému prostrediu sa používajú turbíny s plochým dnom.

Na zaistenie dobrej stability aktívnej látky v priebehu skladovania, vlhkosť aktívnej vrstvy má byť menšia ako 1 %, výhodne menej ako 0,5 %.

Mikrogranuly podľa opisu majú na aktívnej vrstve ďalšiu ochrannú vrstvu, pozostávajúcu z manitolu a spojiva tak, aby jadro, na ktoré sa aplikuje omeprazol, bolo dobre izolované od vonkajšej krycej vrstvy, ktorá má zaisťovať gastrickú ochranu aktívneho jadra.

Spojivo je výhodné hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), pričom vrstva odolná proti pôsobeniu žalúdočného prostredia zahŕňa ftalát hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCP) alebo anionické kopolyméry metakrylovej kyseliny a mastenca.

Na zaistenie vhodného štandardu rozpustnosti omeprazolových mikrogranúl in vitro, podľa ktorého najmenej 75 % omeprazolu sa musí rozpustiť v priebehu 30 minút, ak sú mikrogranuly umiestnené vo vodnom prostredí s pH 6,8 pri 37 °C, začiatočná zmes omeprazolu a manitolu bola vystavená pôsobeniu 10 % karboxymetylškrobu (Explotab$^{R}$ dodávaný firmou Mendell) tak, aby sa dosiahol úplný rozklad granúl pri pH 6,8 a 5 % povrchovej aktívnej látky, ako je laurylsulfát sodný na zlepšenie rozpustnosti omeprazolu v črevnom obsahu.

Ako spojivo na aplikáciu aktívnej vrstvy na neutrálne granuly a na uskutočnenie ochrany manitolom sa ďalej používajú roztoky hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC) (Pharmacoat$^{R}$, dodávaný firmou Shin-Etsu) s vysokou viskozitou rádovo 15 centipoisov (15 x $10^{-3}$ Pa.s). Látka je požívaná v roztoku v zmesi najmenej 80 % etanolu a 20 % vody, napríklad zmes 10 dielov vody na 90 dielov 95 % etanolu a v malých množstvách tak, aby sa v priebehu výroby, pokiaľ možno obmedzil obsah vody a rozpúšťadla v granulách.

Nakoniec podľa uskutočnenia stabilných omeprazolových granúl podľa opisovaného vynálezu sa gastricky odolný povlak mikrogranúl, ktorý pozostáva z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy, (HPMCP) (HP 50 R, dodávaný firmou Shin-Etsu) v 7,5 % roztoku v zmesi 80 hmotnostných dielov acetónu a 20 diclov 95 % etanolu aplikuje ako vonkajšia vrstva po predbežnom spracovaní aktívnych granúl, obsahujúcich omeprazol a manitol postrekom 33 % sacharózovým sirupom v zmesi 44 hmotnostných dielov vody a 56 dielov etanolu. Cukrový sirup má pritom celkovú hmotnosť sacharózy zhruba 25 % vzhľadom na množstvo konečného gastricky odolného povlaku. Táto vonkajšia vrstva môže obsahovať mastenec ako mazivo.

V priebehu všetkých fáz aplikácie a obaľovania sa teplota granúl udržiava medzi 32 °C a 38 °C a pred každým ďalším krokom sušenie prebehne tak, aby bol udržiavaný minimálny obsah rozpúšťadiel a vody, pričom konečný obsah je menej ako 1 % vody a 2000 ppm etanolu.

Ďalšie charakteristiky a výhody opisovaného vynálezu budú dokumentované na nasledovných príkladoch.

**Príklady uskutočnenia vynálezu**

Príklad 1

Postup výroby mikrogranúl, obsahujúcich 8,41 % hmotnostných omeprazolu.

Všetky uvedené množstva sú vyjadrené v kg suchej hmotnosti, vzhľadom na konečné množstvo 237,80 kg mikrogranúl, obsahujúcich 84,1 mg omeprazolu na gram mikrogranúl.

| Zloženie | |
|---|---|
| Neutrálne zrná cukru a škrobu | 80,00 |
| Aktívna vrstva | |
| omeprazol | 20,00 |
| manitol | 20,00 |
| karboxymetylškrob (CMS) | 4,00 |
| laurylsulfát sodný | 2,00 |
| Ďalšia ochranná vrstva | |
| Manitol | 50,00 |
| Sacharóza | 8,00 |
| HPMC, 15 centipoisov | 3,20 |
| Vrstva odolná proti žalúdočnému prostrediu | |
| HPMCP | 32,00 |
| Mastenec | 18,60 |
| | 237,80 |

Postup podľa vynálezu zahrnuje prípravu zmesi 20 kg omeprazolu a 20 kg manitolu v prítomnosti 4 kg CMS a 2 kg laurylsulfátu sodného a potom použitie tejto zmesi na obalenie povlakom 80 kg granúl neutrálneho cukru a škrobu v priemere 0,7 až 0,9 mm pomocou 4 % roztoku HPMC (1,6 kg) vo vode (20 dielov) a 95 % etanolu (80 dielov). Proces prebieha v kruhovej turbíne so šikmým plochým dnom. Výsledné aktívne granuly sa potom chránia s použitím 50 kg manitolu, ktorý sa aplikuje spolu so zvyškom (1,6 kg) roztoku HPMC. Granule, obalené ochrannou vrstvou sa potom zmiesia s 33 % cukrovým sirupom (8 kg sacharózy), obsahujúcim 44 dielov vody na 56 dielov 95 % etanolu a na takto upravené granuly sa nakoniec aplikuje vrstva odolná proti žalúdočnému prostrediu vo vsádzke obsahujúcej 32 kg HPMCP v 7,5 % roztoku v zmesi 80 dielov 95 % etanolu na 20 dielov acetónu.

Získané granuly majú odolnosť proti žalúdočnému prostrediu väčšiu ako 85 % v prostredí s pH 1,2 lebo po 2 hodinách pôsobenia, pri 37 °C je množstvo neuvoľneného omeprazolu za týchto podmienok 91,7 %. Vo vodnom prostredí s pH 6,8 dosahuje rozpúšťanie granúl po 30 min. hladinu omeprazolu 92 %, teda množstvo vyššie ako 75 %, čo je minimálna prípustná norma.

Po 12 a 24 mesiacoch sú zodpovedajúce hodnoty odolnosti proti žalúdočnému prostrediu 92,1 % a 92,8 % a rozpúšťanie granúl pri pH 6,8 je 91,4 % a 93,8 % za rovnakých pokusných podmienok.

Okrem toho je bledobéžová farba mikrogranúl skladovaných v želatínových kapsulkách pri laboratórnej teplote a vonkajšej vlhkosti 60 % v sklených fľašiach uzatvorených ochrannými uzávermi a obsahujúcich suché kapsuly stála počas najmenej 24 mesiacov.

Príklad 2

Testy stability

Testovanie stability omeprazolu bolo uskutočnené na štyroch skupinách želatínových kapsuliek, obsahujúcich mikrogranuly podľa opisovaného vynálezu a na jednej várke mikrogranúl. Sledované várky, podmienky skladovania, analytické metódy a výsledky sú opísané.

1. SLEDOVANÉ VÁRKY

Omeprazolové želatínové kapsulky C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3, C458-2-4
Omeprazolové mikrogranuly UQM 001-3

| Várka | Dátum výroby | Čas skladovania (mes.) |
|---|---|---|
| C458-1-2 | jún 1983 | 36 |
| C458-1-6 | február 1984 | 36 |
| C458-2-3 | september 1984 | 24 |
| C458-2-4 | október 1984 | 24 |
| UQM 001-3 | október 1990 | 3 |

2. PODMIENKY SKLADOVANIA

-25 °C - 60 % relatívna vlhkosť
-30 °C - 30-40 %, 60 % relatívna vlhkosť
-27° C - 20-30 %, 90 % relatívna vlhkosť
-50° C - 80 % relatívna vlhkosť
chladnička

3. ANALÝZA VZORKY

a) želatínové kapsulky
Rozpúšťanie vzorky
A - na kvantitatívne stanovenie omeprazolu sa obsah 5 želatínových kapsuliek umiestni do 250 ml odmernej banky, pridá sa 200 ml roztoku metanol/vodný amoniak (95/5) a obsah banky sa magneticky mieša 30 minút. Objem sa doplní rovnakým rozpúšťadlom, roztok sa prefiltruje a 10ml filtrátu sa rozriedi v 100 ml banke 30 ml dichlórmetánom a objem sa doplní roztokom metanol/vodný amoniak/dichlórmetán (24/1/75).

B - Na stanovenie produktov rozkladu sa obsah 2 želatínových kapsuliek rozpustí v 8 ml roztoku metanol/vodný amoniak (95/5) magnetickým miešaním 30 minút. Roztok sa prefiltruje a 2.5 ml filtrátu sa zriedi na 100 ml dichlórmetánom.

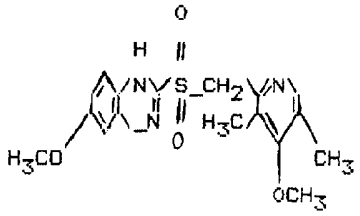
Okamžite sa použije na nastriekanie.

Prístrojové vybavenie a podmienky ustanovenia - prístroj na HPLC vybavený UV detektorom.
- kremíková predkolóna (7 m) v dĺžke 15 mm a svetlosti 3,2 mm (Brownlea alebo ekvivalentná).
- kolóna s náplňou 5 m Lichrosorb Si 60 v dĺžke 124 mm a svetlosti 4 mm (Hibar Merck alebo ekvivalentná).
- prietoková rýchlosť 1 ml/min.
- vlnová dĺžka pri detekcii 280 nm.
- nástrek 40 l.

Kalibrácia systému

Keď sa dosiahne stabilita základnej línie, systém sa kalibruje nasledovnom spôsobom :

Rozpustí sa 5 mg štandardného omeprazolu a 5 mg zodpovedajúceho sulfónu H 168/66 (pozri vzorec) v 100 ml mobilnej fáze. Nastriekanie 40 l sa opakuje viackrát, pokiaľ sa nedosiahne konštantného elučného času (rozdiel medzi dvoma nástrekmi < 1 %).



Elučný čas omeprazolu je 10 minút a elučný čas sulfónu H 168/66 je 8 minút.

b) Mikrogranuly

Stanovenie obsahu omeprazolu v mikrogranuliach.

Obsah omeprazolu v mikrogranuliach sa stanoví ultrafialovou spektrofotometriou po oddelení pomocou HPLC.

Činidlá:
- acetonitril pre HPLC (napr. Carlo Erba, č. 412409)
- hydrogénfosfát sodný ($Na_2HPO_4$)
- dihydrogénfosfát sodný ($NaH_2PO_4$) - destilovaná voda
- referenčný štandard : omeprazol

Zariadenie

Prístroj na HPLC s UV-detektorom (280 nm)
* 2 kolóny z nehrdzavejúcej ocele v sérii
- predkolóna : dĺžka 1,5 cm, svetlosť 3,2 mm, veľkosť častíc 7 m
- kolóna : dĺžka 12,5cm, svetlosť 4 mm, veľkosť častíc 5 m
* stacionárna fáza : Lichrosorb RP 18
* injekčný systém pre 20 ml dávky (napr. automatický injektor Wisp 712)
* integrátor Perkin Elmer LCI 100 alebo Waters 645 Data Module

Testy odolnosti proti žalúdočnému prostrediu a rozpustnosti. Mikrogranuly sa miešajú 2,5 hodiny vo vhodných médiách, pri konštantnej teplote (37 0,5 °C) v prístroji na testovanie rozpustnosti.

Zariadenie

Prístroj na testovanie rozpustnosti je lopatkový prístroj, opísaný v European Pharmacopeia. Dávka je 500 ml média s pH 1,2, pridáva sa 400 ml média s pH 7,6.

Média

Médium I-kyslé: pridajú sa 2 g chloridu sodného a 7 ml koncentrovanej (37 %) kyseliny chlorovodíkovej do 1 l odmernej banky a doplní sa purifikovanou vodou. Roztok sa mieša do rozpustenia. pH roztoku by malo byť 1,2 0,05.

Médium II - pH 7,6, pridavkovej : 0,235 M hydrogénfosforečnan sodný ($Na_2HPO_4$), pripravený v množstve 1 l pre 2 nádoby.

## 4. VÝSLEDKY A DISKUSIE

Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách. Pri stanovení obsahu nečistôt sa nachádzajú vo všetkých vzorkách dve hlavné nečistoty. V tabuľkách sú označené I a I'.

A: čas skladovania (mesiace)
B: podmienky skladovania - °C - relatívna vlhkosť
C: vzhľad
D: rozklad (min.)
E: stanovenie omeprazolu (mg/kapsulku)

Omeprazolové želatínové kapsulky, várka C458-1-2

| A | B | | C | D | E | F I % | F I' % | Ďalšie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | | a | 6 | 20,3 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 6 | 25 | 60 | a | 5 | 20,6 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | a | 7 | 20,1 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 50 | 80 | c | 7 | 19,4 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| 12 | 25 | 60 | a | 5 | 20,5 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | b | 6 | 20,5 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 18 | 25 | 60 | a | 6 | 19,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | b | 6 | 20,1 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 24 | 25 | 60 | a | 6 | 20,7 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | c | 7 | 20,2 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| 30 | 25 | 60 | a | 6 | 20,3 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| 36 | 25 | 60 | b | 6 | 19,9 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| | chladnička | | a | 6 | 20,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |

a - biele, b - zafarbené v rámci tolerancie, c - zafarbené mimo rámca tolerancie

Omeprazolové želatínové kapsulky, várka C458-1-6

| A | B | | C | D | E | F I % | F I' % | Ďalšie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | | a | 5 | 19,4 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 6 | 25 | 60 | a | 5 | 19,6 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | a | 6 | 19,5 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 50 | 80 | c | 7 | 18,7 | <0,5 | <0,5 | <0,4 |
| 12 | 25 | 60 | a | 5 | 19,2 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | b | 6 | 19,3 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 18 | 25 | 60 | a | 5 | 19,7 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | b | 5 | 19,1 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| 24 | 25 | 60 | a | 6 | 19,0 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 30 | 60 | c | 6 | 19,2 | <0,5 | <0,5 | <0,3 |
| 30 | chladnička | | a | 6 | 19,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 25 | 60 | a | 5 | 19,3 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 36 | chladnička | | a | 6 | 19,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 25 | 60 | b | 5 | 19,2 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |

a - biele, b - zafarbené v rámci tolerancie, c - zafarbené mimo rámca tolerancie

Omeprazolové želatínové kapsulky, várka C458-2-3

| A | B | C | D | E | F | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | I | I' | Ďalšie |
| | | | | | % | % | |
| 0 | | a | <5 | 21,2 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 6 | chladnička | a | <5 | 20,9 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 25 60 | a | 5 | 21,1 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 12 | chladnička | a | 5 | 20,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 25 60 | a | <5 | 19,3 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 18 | chladnička | a | <5 | 20,6 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| | 25 60 | a | 5 | 20,4 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 24 | 25 60 | a | 6 | 20,7 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |

a - biele, b - zafarbené v rámci tolerancie, c - zafarbené mimo rámca tolerancie

Omeprazolové želatínové kapsulky, várka C458-2-3

| A | B | C | D | E | F | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | I | I' | Ďalšie |
| | | | | | % | % | |
| 0 | | a | 6 | 20,7 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 6 | 25 60 | a | <5 | 20,8 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 12 | 25 60 | a | 5 | 20,3 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 18 | 25 60 | a | 6 | 20,5 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 24 | chladnička | a | 5 | 20,0 | <0,5 | <0,5 | <0,2 |
| 24 | 25 60 | b | 5 | 20,4 | <0,5 | <0,5 | <0,5 |

a - biele, b - zafarbené v rámci tolerancie, c - zafarbené mimo rámca tolerancie

Omeprazolové mikrogranuly, várka UQM 001-3
A: čas skladovania (mesiace)
B: podmienky skladovania - °C - relatívna vlhkosť
C: vzhľad
D: stanovenie omeprazolu (mg/kapsulke)
E: test odolnosti proti žalúdočnému prostrediu
F : test rozpustnosti

| A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | a | 78,0 | 95,9 | 95,0 |
| 1 | 25 55 - 65 | a | 80,8 | 93,9 | 94,0 |
| | 30 30 - 40 | a | 81,2 | 94,4 | 95,0 |
| | 37 20 - 40 | a | 80,4 | 97,0 | 97,0 |
| | 37 90 | a | 77,6 | 97,5 | 100,0 |
| 3 | 25 55 - 65 | a | 81,4 | 91,6 | 92,0 |
| | 30 30 - 40 | a | 79,1 | 95,7 | 96,0 |
| | 37 20 - 40 | a | 80,2 | 92,0 | 93,0 |
| | 37 90 | c | 41,9 | - | - |

a - biele, b - zafarbené v rámci tolerancie, c- zafarbené mimo rámca tolerancie

Želatínové kapsulky majú dobrú stabilitu pri skladovaní v chladničke a pri 25 °C počas až 36 mesiacov. Všetky nečistoty sa vyskytujú v koncentrácii menšej ako 0,50 %.

Obsah nečistôt vzrastá s teplotou a vlhkosťou a môže dosiahnuť úroveň dostatočnú na zafarbenie granúl. Mikrogranuly skladované v sypkej forme majú dobrú stabilitu 3 mesiace pri laboratórnej teplote a 55-65 % relatívnej vlhkosti, pri 30° C a 30 - 40 % relatívnej vlhkosti a pri 37 °C a 20 - 30 % relatívnej vlhkosti a počas 1 mesiaca pri 37 °C a 90 % relatívnej vlhkosti.

PODMIENKY PLATNOSTI

Uvedené výsledku poukazujú na stabilitu výrobku počas 36 mesiacov za predpokladu, že teplota v priebehu tohto času nepresiahne 25 °C.

ŠPECIFIKÁCIA

| | |
|---|---|
| 1. Vzhľad | tvrdé želatínové kapsulky obsahujú bledé až tmavobéžové granuly bez cudzorodých častíc |
| 2. Priemerná hmotnosť | 235 mg 10 % |
| 3. Obsah omeprazolu | 18,0 - 22,0 g/ želatínovú kapsulku (90-110 %) |
| 4. Odolnosť v kyslom prostredí | 85 % |
| 5. Uvoľňovanie pri pH 6,8 | 75 % |
| 6. Produkty rozkladu | celkový obsah 2,0 % jednotlivé obsahy 0,5 % |

Odborníci v odbore budú schopní uviesť varianty podoby mikrogranúl podľa opisovaného vynálezu, zvlášť použitím obaľovacích prístrojov, ktoré využívajú napríklad systém vznášania namiesto turbíny s opísaným plochým dnom, alebo použitím metakrylových polymérov ako gastroprotektívnych materiálov (napríklad Eudragit$^{R}$ L 100-55 alebo L 30 D, dodávaný firmou Rohm & Hass), prípadne iných polymérov odolných proti žalúdočnému prostrediu, bez odchýlenia od obsahu a rozsahu opisovaného vynálezu.

Naproti tomu opisovaný vynález nie je určený na výrobu mikrogranúl bežnými extrúznymi technikami podľa súčasného stavu techniky, lebo tieto techniky vyžadujú použitie omeprazolu v roztoku v hmote, obsahujúcej rozpúšťadlá a vodu, čomu je potrebné sa vyhnúť pri uskutočnení uvedeného postupu a tým aj následkom nestálosti omeprazolu za týchto podmienok.

Preparáty omeprazolu vo forme stabilných gastricky chránených mikrogranúl, pripravené spôsobom podľa vynálezu sú použiteľné ako farmaceutické prostriedky, ktoré znižujú sekréciu žalúdočnej kyseliny a majú protivredový účinok.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilný omeprazolový prostriedok vo forme mikrogranúl obsahujúci neutrálne jadro pozostávajúce z cukru a škrobu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že ako aktívnu vrstvu obsahuje roztok omeprazolu v manitole, pričom hmotnostný pomer omeprazolu/manitol je 1 a vonkajšia ochranná vrstva obsahuje poťah odolný proti žalúdočnému prostrediu z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy a mastenca.

2. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že aktívna omeprazolová vrstva obsahuje 10 % hmotn. karboxymetylškrobu.

3. Prostriedok podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že aktívna omeprazolová vrstva obsahuje 5 % hmotn. povrchovoaktívnej látky ako laurylsulfát sodný.

4. Prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že povrch aktívnej omeprazolovej vrstvy obsahuje ďalšiu ochrannú vrstvu tvorenú manitolom.

5. Prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že roztok omeprazolu v manitole a ochranná vrstva sú aplikované pomocou vysokoviskózneho spojiva typu hydroxypropylmetylcelulózy.

6. Spôsob výroby prostriedku podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že suchá zmes manitolu a omeprazolu je prikladaná na neutrálne granuly obsahujúce cukor a škrob pomocou vysokoviskózneho spojiva hydroxypropylmetylcelulózy v roztoku zmesi najmenej 80 % etanolu a najviac 20 % vody a následne je

aplikovaná prídavná ochranná vrstva a/alebo poťah vrstvy odolný proti žalúdočnému prostrediu.

7. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že po každej aplikácii suchej zriedenej zmesi nasleduje sušenie pri teplote 35 až 40 °C do zníženia obsahu vody aktívnych mikrogranúl na 1 % a obsahu etanolu v granuliach na 2000 ppm.

8. Spôsob podľa nároku 6 a 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že veľkosť neutrálnych mikrogranúl je v rozsahu 0,7 až 0,9 mm.

9. Spôsob podľa nárokov 6, 7 a 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že na aplikáciu aktívnej zriedenej zmesi a vrstiev odolných proti žalúdočnému prostrediu sa používajú turbíny s plochým dnom.

**Koniec dokumentu**