

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045648**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.13</p> <p>(21) Номер заявки
202293259</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.01.14</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/52</i> (2006.01)
<i>A61K 9/54</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
<i>A61K 47/02</i> (2006.01)
<i>A61K 47/10</i> (2017.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
<i>A61K 47/14</i> (2017.01)
<i>A61K 47/20</i> (2006.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 47/34</i> (2017.01)
<i>A61K 47/38</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛ**

- | | |
|---|--|
| <p>(43) 2022.12.23</p> <p>(86) PCT/RU2021/000014</p> <p>(87) WO 2022/154687 2022.07.21</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НОВАМЕДИКА" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Макарова Вероника Викторовна,
Левада Татьяна Игоревна, Обидченко
Юлия Анатольевна, Лейкин Захар</p> | <p>Наумович, Кузнецова Ирина
Геннадьевна (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Гавриков К.В.,
Стукалова В.В. (RU)</p> <p>(56) WO-A1-2006049564
WO-A1-2013088272
WO-A1-2010115475
CN-A-104042591
WO-A1-2016097170</p> |
|---|--|

- (57) Изобретения относятся к области фармацевтики и касаются фармацевтических композиций, а также лекарственных форм, включающих эзомепразол, а именно эзомепразол магния дигидрат, способов получения и применения таких композиций и лекарственных форм, используемых преимущественно при профилактике и лечении заболеваний в области гастроэнтерологии. Достигнут желаемый технический результат созданием предназначенных для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии вариантов фармацевтической композиции, которая повышает терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет мгновенного начала действия и за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов; лекарственной формы, посредством которой обеспечено при введении указанного фармацевтического состава упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии; а также способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции. Кроме того, технический результат достигнут увеличением ассортиментного перечня фармацевтических композиций, лекарственных форм, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии. Изобретения найдут широкое применение для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии.

B1**045648****045648****B1**

Область применения

Предлагаемые изобретения относятся к области фармацевтики и касаются фармацевтических композиций, включающих эзомепразол - S-энантиомер 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метил]сульфинил]-1H-бензимидазола (омепразола) - или его фармацевтически приемлемое производное, включая без ограничения фармацевтически приемлемую соль или гидрат такой фармацевтически приемлемой соли, а также лекарственных форм, изготовленных на основе эзомепразола или его фармацевтически приемлемых производных, способов их получения и применения таких композиций и лекарственных форм, используемых преимущественно при профилактике и лечении гастроэнтерологических заболеваний.

Уровень техники

Актуальным направлением фармацевтики является создание эффективных лекарственных форм для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний. В последнее время появляются фармацевтические композиции и лекарственные препараты, включающие эзомепразол (S-омепразол), или его фармацевтически приемлемые соли либо гидраты таких фармацевтически приемлемых солей. Показания к применению препаратов эзомепразола включают у себя гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, профилактику рецидива у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы, заживление язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, профилактику язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВС, у пациентов, относящихся к группе риска, а также синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка (в т.ч. идиопатическую гиперсекрецию).

Известно, например, изобретение [1] по патенту РФ № 2184115 "Тригидрат магниевои соли S-омепразола, способы его получения, промежуточный продукт для его получения, содержащая его фармацевтическая композиция и способ лечения", патентообладатель - "АСТРАЗЕНЕКА АБ" (SE), опубл. 27.06.2002. Изобретение [1] относится к новой форме S-омепразола, который является ингибитором протонного насоса, т.е. эффективен в ингибировании секреции желудочной кислоты и может применяться в качестве противоязвенного средства. Описывается тригидрат магниевои соли S-омепразола. Также раскрыты способы его получения, промежуточный продукт для его получения, содержащая его фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей секрецию желудочной кислоты активностью, и способ лечения состояния, имеющего отношение к желудочной кислоте. Однако для тригидрата магниевои соли S-омепразола очень трудно достичь фармацевтически необходимой оптической чистоты, вследствие чего при для его получения с необходимой степенью оптической чистоты оказывается необходимой стадия солевого обмена с приготовленной заранее оптически чистой солью натрия или калия для достижения удовлетворительных терапевтических эффектов (Cotton H. et al., *Asymmetric synthesis of esomeprazole*. - *Tetrahedron Asymmetry*, 11, 3819-3825 (2000)).

Кроме того, известно изобретение [2] по патенту РФ № 2279276 "Новые лекарственные формы замещенных бензимидазолов и способы их применения", патентообладатель - ЗЕ КУРЭЙТОРЗ ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ МИССУРИ (US), опубл. 10.07.2006, в котором описаны твердые фармацевтические композиции для лечения желудочно-кишечных нарушений. Композиция по первому варианту содержит в качестве ингибитора протонного насоса омепразол, по меньшей мере часть которого не покрыта энтеросолюбильной оболочкой, и бикарбонат натрия как буферизующий агент. Композиция выполнена в форме жевательной таблетки. Согласно второму варианту композиция содержит омепразол, по меньшей мере часть которого не покрыта энтеросолюбильной оболочкой, бикарбонат натрия как буферизующий агент и по меньшей мере один дезинтегрант и/или смазку. При оральном введении пациенту указанных фармацевтических композиций терапевтически эффективное количество омепразола напрямую всасывается через желудок пациента для немедленного и эффективного лечения нарушений, связанных с желудочной кислотой. Новые лекарственные формы омепразола согласно аналогу [2] удобны для приготовления и обеспечивают его быстрое всасывание, а также делают доступным препарат омепразол для определенной категории больных, неспособных проглатывать твердые лекарственные формы. Однако лекарственные формы омепразола согласно [2] не обеспечивают отсроченное высвобождение активного вещества и, как следствие, не позволяют достигнуть отсроченного терапевтического эффекта.

При наличии на мировом фармацевтическом рынке различного количества лекарственных препаратов с использованием эзомепразола тем не менее возникла задача создания фармацевтической композиции и лекарственной формы на основе указанной фармацевтической композиции, которые повысили бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, при введении его в заявленной лекарственной форме.

Задача настоящего изобретения решается благодаря предложенным в настоящем изобретении фармацевтической композиции и лекарственной форме, где указанная фармацевтическая композиция и указанная лекарственная форма предназначены для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и других вышеуказанных гастроэнтерологических заболеваний. Также задача настоящего изобретения решается благодаря предложенному в настоящем изобретении способу получения указанной лекарственной формы на основе предла-

гаемой фармацевтической композиции. Технический результат настоящего изобретения, заключающийся в повышении терапевтической активности фармацевтической композиции и лекарственной формы, достигается за счет мгновенного начала действия и за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов и упрощение схемы профилактики и лечения вышеуказанных гастроэнтерологических заболеваний.

Еще один технический результат, достигаемый в настоящем изобретении, заключается в увеличении ассортимента перечня лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и других вышеуказанных гастроэнтерологических заболеваний.

Раскрытие изобретения

Технические результаты достигаются предлагаемыми в настоящем изобретении фармацевтическими композициями, предназначенными для профилактики и лечения заболеваний гастроэнтерологических заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие вышеуказанные гастроэнтерологические заболевания, где первая из указанных фармацевтических композиций включает эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения - 5,1-50,1%; и эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения - остальное, а вторая из указанных фармацевтических композиций включает эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения - 5,1-50,1%; и эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения - остальное; а именно первая из указанных фармацевтических композиций обеспечивает отсроченное высвобождение от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата, а вторая из указанных фармацевтических композиций обеспечивает немедленное высвобождение от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата.

Технический результат настоящего изобретения достигается за счет обеспечения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения или профилактики гастроэнтерологических заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие, отличающейся тем, что указанная композиция выполнена в форме капсулы, содержащей по меньшей мере две фракции пеллет, содержащих в качестве действующего вещества эзомепразол, или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат его фармацевтически приемлемой соли, и оболочку, в которую заключены указанные пеллеты, причем по меньшей мере одна из указанных фракций обеспечивает немедленное высвобождение 5,1 - 50,1% действующего вещества, и по меньшей мере одна другая из указанных фракций обеспечивает отсроченное высвобождение остальной части действующего вещества.

В предпочтительных (неограничивающих) воплощениях в качестве гидрата фармацевтически приемлемой соли эзомепразола используют эзомепразол магния дигидрат. Кроме того, в предпочтительных (неограничивающих) воплощениях по меньшей мере одна из указанных фракций содержит от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата и по меньшей мере одна другая из указанных фракций содержит от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата.

В предпочтительных (неограничивающих) воплощениях пеллеты по меньшей мере одной из указанных фракций (первой фракции), обеспечивающие немедленное высвобождение действующего вещества, образованы ядром, выполненным без ограничения из микрокристаллической целлюлозы (далее МКЦ) или крахмала, глюкозы, сахарозы, лактозы (молочного сахара), магния карбоната основного, желатина, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (далее Na КМЦ), кальция карбоната, глицина, декстрина, сорбита, маннита, содержащим без ограничения водную суспензию смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата и водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, на поверхности которого диспергирован эзомепразола магния дигидрат.

Специалисту в данной области понятно, что в альтернативных воплощениях настоящего изобретения могут также использоваться и другие традиционные для данной области вспомогательные компоненты, пригодные для составов с эзомепразолом магния дигидратом.

В предпочтительных (неограничивающих) воплощениях пеллеты по меньшей мере одной другой из указанных фракций (второй фракции), обеспечивающие отсроченное высвобождение действующего вещества, образованы ядром, выполненным без ограничения из микрокристаллической целлюлозы или крахмала, глюкозы, сахарозы, лактозы (молочного сахара), магния карбоната основного, желатина, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), кальция карбоната, глицина, декстрина, сорбита, маннита, содержащим без ограничения водную суспензию смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля.

Специалисту в данной области понятно, что в альтернативных воплощениях настоящего изобретения могут также использоваться и другие традиционные для данной области вспомогательные компоненты, пригодные для составов с эзомепразолом магния дигидратом.

В предпочтительных (неограничивающих) воплощениях настоящего изобретения оболочка капсулы выполнена из желатина. В других предпочтительных (неограничивающих) воплощениях настоящего

изобретения оболочка капсулы выполнена из эфиров целлюлозы, например (без ограничения) из метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, пропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или их комбинаций. Специалисту в данной области понятно, что вышеприведенные примеры эфиров целлюлозы являются иллюстративными (неограничивающими) и что могут быть использованы также и другие фармацевтически приемлемые эфиры целлюлозы, известные специалисту в данной области и пригодные для создания оболочки капсулы, а также комбинации таких фармацевтически приемлемых эфиров.

Также в настоящем изобретении предложена пероральная лекарственная форма, изготовленная на основе вариантов вышеуказанной фармацевтической композиции, которая представляет собой твердую капсулу, образованную оболочкой, содержащей по меньшей мере две фракции пеллет с эзомепразола магния дигидратом, причем по меньшей мере одна из указанных фракций содержит эзомепразола магния дигидрат в количестве от 5,30 до 43,64 мг и обеспечивает его немедленное высвобождение, а по меньшей мере одна другая из указанных фракций содержит эзомепразола магния дигидрат в количестве от 5,30 до 43,64 мг и обеспечивает его отсроченное высвобождение.

Предпочтительно (без ограничения) капсула выполнена из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (98,5-99,5%) и титана диоксида (0,5-1,5%).

Также предпочтительно (без ограничения) указанная капсула содержит по меньшей мере две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, причем по меньшей мере одна из указанных фракций содержит эзомепразола магния дигидрат в количестве от 5,30 до 43,64 мг и обеспечивает его немедленное высвобождение, а по меньшей мере одна другая из указанных фракций содержит эзомепразола магния дигидрат в количестве от 5,30 до 43,64 мг и обеспечивает его отсроченное высвобождение.

Также в настоящем изобретении предложен способ получения пероральной лекарственной формы, изготовленной на основе вариантов вышеуказанной фармацевтической композиции, включающий наполнение указанных капсул по меньшей мере двумя фракциями пеллет, где по меньшей мере одна из указанных фракций, составляющая 5,1-50,1%, обеспечивает немедленное высвобождение эзомепразола магния дигидрата, по меньшей мере одна другая из указанных фракций (остальное до 100%) обеспечивает отсроченное высвобождение эзомепразола магния дигидрата, где указанный способ включает в себя процесс получения пеллет немедленного высвобождения и процесс получения пеллет отсроченного высвобождения с последующим объединением пеллет немедленного высвобождения и пеллет отсроченного высвобождения в одной капсуле.

Технические результаты настоящего изобретения достигаются тем, что предложены варианты фармацевтической композиции, обеспечивающие повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, для профилактики рецидива у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы, для заживления язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, для профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВС, у пациентов, относящихся к группе риска, а также для лечения синдрома Золлингера-Эллисона или других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка (в т.ч. идиопатической гиперсекреции).

Представленные ниже варианты осуществления настоящего изобретения являются иллюстративными и приводятся лишь для пояснения и иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема притязаний.

Вариант 1. Фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего суммарного состава эзомепразола магния дигидрата в указанной композиции; состав ингредиентов представлен в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Составы ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 1, включающие эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Состав ингредиентов фармацевтической композиции	Масса, %
Пеллеты с немедленным высвобождением эзомепразола магния дигидрата	9,68-22,83
МКЦ (ядра) 350 мкм	24,06-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,83-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	24,08-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	23,80-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	3,40-4,62
Масса	100

Таблица 2

Составы ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 1, включающие эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Состав ингредиентов фармацевтической композиции	Масса, %
Пеллеты с отсроченным высвобождением эзомепразола магния дигидрата	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	19,99-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,29-12,77
Триэтилцитрат	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,66-1,90
Масса пеллет	100

Также в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая в качестве действующих веществ 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего суммарного состава эзомепразола магния дигидрата в указанной композиции, а также вспомогательные вещества при следующем составе ингредиентов, мас. %:

для эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения:

Пеллеты

с немедленным высвобождением

эзомепразола магния дигидрата 9,68-22,83

Микрокристаллическая целлюлоза (ядра)

350 мкм 24,06-28,14

Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,83-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	24,08-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	23,80-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,66-1,90
для эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения:	
Пеллеты с отсроченным высвобождением эзомепразола магния дигидрата	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	19,99-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,29-12,77
Триэтилцитрат	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,66-1,90

Иллюстрируют предлагаемую фармацевтическую композицию примеры количественных значений ингредиентов, представленных в табл. 3, включающих эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения.

Таблица 3

Примеры составов ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 1, включающих эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Состав ингредиентов фармацевтической композиции	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	9,68-18,1-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	24,06-25,3-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	1,83-1,9-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	24,08-25,3-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	23,80 -25,2-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	3,40-4,2-4,62
Масса	100

Иллюстрируют предлагаемую фармацевтическую композицию примеры количественных значений ингредиентов, представленных в табл. 4, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения.

Таблица 4

Примеры составов ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 1, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Состав ингредиентов фармацевтической композиции	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,10-9,67-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	19,99-28,89-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	2,13-2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	29,07-29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия, например, Acryl-EZE 93F	12,05-12,29-12,77
Триэтилцитрат	0,62-0,29-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	16,48-18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	1,42-1,66-1,90
Масса pellets	100

Вариант 2. Фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая в качестве действующих веществ эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения - 5,1-50,1%; и эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения - остальное до 100%, а именно от 5,30 до 43, 64 мг эзомепразола магния дигидрата и от

5,30 до 43, 64 мг немедленного высвобождения и эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения, а также включающая вспомогательные вещества, при следующем составе ингредиентов, представленных в табл. 5 и 6, примеры на указанные составы - в табл. 7 и 8 соответственно.

Таблица 5

Составы ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 2, включающие эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Наименование	Масса, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-43,64	9,68-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0	24,06-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,1-3,5	1,83-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	15,5-46,0	24,08-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	14,9-45,5	23,80-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	2,53-6,5	3,40-4,62
Масса	54,73-191,14	100

Таблица 6

Составы ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 2, включающие эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Наименование	Масса, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-43,64	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-62,5	19,99-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,28-6,84	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	30,42-96,0	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,75-39,95	12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-1,93	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	19,41-56,61	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,98-5,2	1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-312,67	100

Также в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая в качестве действующих веществ эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения - 5,1-50,1%; и эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения - остальное, а именно от 5,30 до 43, 64 мг эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 мг до 43, 64 мг эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения, включающая вспомогательные элементы при следующем состав ингредиентов, мг:

для эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения:

Эзомепразол магния дигидрат

немедленного высвобождения

5,30-43,64

Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,1-3,5
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	15,5-46,0
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	14,9-45,5
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	2,53-6,5
для эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения: Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-43,64
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-62,5
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,28-6,84
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	30,42-96,0
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,75-39,95
Триэтилцитрат	1,28-1,93
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	19,41-56,61
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,98-5,2

Иллюстрируют предлагаемую фармацевтическую композицию примеры составов ингредиентов, представленных в табл. 7, включающие эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения.

Таблица 7

Примеры составов ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 2, включающие эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Наименование	Масса, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-43,64	9,68-18,1-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0	24,06-25,3-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	1,1-3,5	1,83-1,9-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	15,5-46,0	24,08-25,3-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	14,9-45,5	23,80 -25,2-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	2,53-6,5	3,40-4,2-4,62
Масса	54,73-191,14	100

Иллюстрируют предлагаемую фармацевтическую композицию примеры составов ингредиентов, представленных в табл. 8, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения.

Таблица 8

Примеры составов ингредиентов фармацевтической композиции по варианту 2, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-21,82-43,64	5,10-9,67-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-65,2-62,5	19,99-28,89-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	2,28-4,8-6,84	2,13-2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	30,42-65,6-96,0	29,07-29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия, например, Acryl-EZE 93F	12,75-27,2-39,95	12,05-12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-0,65-1,93	0,62-0,29-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	19,41-37,2-56,61	16,48-18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	1,98-3,22-5,2	1,42-1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-225,69-312,67	100

Технический результат достигается также тем, что на основе вышеуказанных вариантов фармацевтической композиции предложена пероральная лекарственная форма, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата, в том числе от 5,30 до 43,64 мг

эзопрепазол магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 до 43, 64 мг эзопрепазола магния дигидрата отсроченного высвобождения, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, прозрачную или цветную, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащая две фракции пеллет с эзопрепазолом магния дигидратом, соответственно, в том числе от 5,30 до 43, 64 мг эзопрепазола магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 до 43, 64 мг эзопрепазола магния дигидрата отсроченного высвобождения; количественный и качественный состав ингредиентов представлен в табл. 9. (состав пеллет эзопрепазола магния дигидрата немедленного высвобождения на одну капсулу), табл. 10. (состав пеллет эзопрепазола магния дигидрата отсроченного высвобождения на одну капсулу). Примеры на указанные составы представлены, соответственно, в табл. 11 и 12.

Таблица 9

Состав пеллет на одну капсулу, включающий
эзопрепазол магния дигидрат немедленного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзопрепазол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-43,64	9,68-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0	24,06-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,1-3,5	1,83-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	15,5-46,0	24,08-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	14,9-45,5	23,80-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	2,53-6,5	3,40-4,62
Масса пеллет	54,73-191,14	100

Таблица 10

Состав пеллет на одну капсулу, включающий
эзопрепазол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзопрепазол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-43,64	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-62,5	19,99-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,28-6,84	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	30,42-96,0	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,75-39,95	12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-1,93	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	19,41-56,61	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,98-5,2	1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-312,67	100

Технический результат в настоящем изобретении достигается также тем, что на основе вышеуказанных вариантов фармацевтической композиции предложена пероральная лекарственная форма, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая 5,1-50,1% эзопрепазола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзопрепазола магния дигид-

рата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата, в том числе от 5,30 до 43, 64 мг эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 до 43, 64 мг эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, прозрачную или цветную, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащая две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, соответственно, в том числе пеллет с эзомепразолом магния дигидратом немедленного высвобождения в интервале значений от 5,30 до 43, 64 мг и пеллет с эзомепразолом магния дигидратом отсроченного высвобождения в интервале значений от 5,30 до 43, 64 мг, количественный и качественный состав ингредиентов, включающая вспомогательные элементы, при следующем составе ингредиентов, мг:

для пеллет с эзомепразолом магния дигидратом немедленного высвобождения:

Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-43,64
---	------------

Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0
--	-----------

Водный раствор (суспензия) смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,1-3,5
--	---------

Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	15,5-46,0
--	-----------

Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	14,9-45,5
--	-----------

Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	2,53-6,5
--	----------

для пеллет эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения:

Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-43,64
---	------------

МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-62,5
-------------------	------------

Водный раствор (суспензия) смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,28-6,84
--	-----------

Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	30,42-96,0
--	------------

Водный раствор метакриловой кислоты
и этилакрилата, талька,
диоксида титана,
оксида железа (желтый),
диоксида кремния,
натрий двууглекислого
и лаурилсульфат натрия 12,75-39,95

Триэтилцитрат 1,28-1,93

Водный раствор метакриловой кислоты
и метилакрилата 19,41-56,61

Водный раствор глицероламоностеарата,
полисорбата 80 и триэтилцитрата 1,98-5,2

А также технический результат достигается тем, что на основе вышеуказанных вариантов фармацевтической композиции предложена пероральная лекарственная форма, предназначенная для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100 % от общего состава эзомепразола магния дигидрата, в том числе от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, прозрачную или цветную, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащая две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, соответственно, в том числе пеллет с эзомепразолом магния дигидратом немедленного высвобождения в интервале значений от 5,30 до 43, 64 мг и пеллет с эзомепразолом магния дигидратом отсроченного высвобождения в интервале значений от 5,30 до 43, 64 мг, количественный и качественный состав ингредиентов, включающая вспомогательные элементы, при следующем составе ингредиентов на 100% состава, мас. %:

для эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения:

Эзомепразол магния дигидрат
немедленного высвобождения 9,68-22,83

Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм 24,06-28,14

Водный раствор (суспензия) смеси α -триметилсилил-
 ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)]
и кремния диоксида 1,83-2,02

Водный раствор смеси
гидроксипропилметилцеллюлозы,
титана диоксида, полидекстрозы,
талька и полиэтиленгликоля 24,08-28,32

Водный раствор метакриловой кислоты
и сополимера этилакрилата 23,80-27,22

Водный раствор глицероламоностеарата,
полисорбата 80 и триэтилцитрата 1,66-1,90

для эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения:

Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	19,99-29,33
Водный раствор (суспензия) смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,29-12,77
Триэтилцитрат	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,66-1,90

Иллюстрируют предлагаемую пероральную лекарственную форму интервалы количественных значений ингредиентов, представленных в табл. 11, включающих эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения.

Таблица 11

Примеры составов пеллет на одну капсулу, включающих эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-21,82-43,64	9,68-18,1-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-30,5-46,0	24,06-25,3-28,14
Водная суспензия смеси α - триметилсилил- ω - метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	1,1-2,3-3,5	1,83-1,9-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT [®] PA-1P-000	15,5-30,5-46,0	24,08-25,3-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, например, Eudragit [®] FS 30 D	14,9-30,4-45,5	23,80 -25,2-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL [®] T20	2,53-5,05-6,5	3,40-4,2-4,62
Масса пеллет	54,73-120,47-191,14	100

Иллюстрируют предлагаемую пероральную лекарственную форму примеры количественных значе-

ний ингредиентов, представленных в табл. 12, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения.

Таблица 12

Примеры составов пеллет на одну капсулу, включающих эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-21,82-43,64	5,10-9,67-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-65,2-62,5	19,99-28,89-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланецила)] и кремния диоксида, например, симетикон	2,28-4,8-6,84	2,13-2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	30,42-65,6-96,0	29,07-29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия, например, Acryl-EZE 93F	12,75-27,2-39,95	12,05-12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-0,65-1,93	0,62-0,29-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	19,41-37,2-56,61	16,48-18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	1,98-3,22-5,2	1,42-1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-225,69-312,67	100

Технический результат достигается также тем, что предложен способ получения пероральной лекарственной формы, предназначенной для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающий процесс получения и размещение в желатиновой капсуле двух видов пеллет в следующей пропорции: 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата, включающий процесс получения пеллет немедленного высвобождения и процесс получения пеллет отсроченного высвобождения в составе на одну капсулу; состав двух видов пеллет представлен, соответственно, в табл. 13 и 14; соответственно примеры на указанные составы представлены в табл. 15 и 16.

Таблица 13

**Состав пеллет эзомепразола магния
дигидрата немедленного высвобождения на одну капсулу,
включающий эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения**

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-43,64	9,68-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-46,0	24,06-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	1,1-3,5	1,83-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	15,5-46,0	24,08-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата	14,9-45,5	23,80-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	2,53-6,5	3,40-4,62
Масса пеллет	54,73-191,14	100

Таблица 14

**Состав пеллет на одну капсулу, включающий
эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения**

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-43,64	5,10-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-62,5	19,99-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида	2,28-6,84	2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля	30,42-96,0	29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия	12,75-39,95	12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-1,93	0,62-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата	19,41-56,61	18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата	1,98-5,2	1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-312,67	100

Процесс получения пеллет эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения осуществляют следующим образом:

В водную суспензию смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида засыпают рассчитанное количество порошка эзомепразола магния дигидрата и перемешивают до получения однородной смеси.

В полученную водную суспензию эзомепразола магния дигидрата при перемешивании всыпают смесь гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, перемешивают и процеживают через сито с размером ячеек, например, 500-700 мкм для удаления не диспергированных частиц порошка.

Отвешивают необходимое количество микрокристаллических сфер, которые помещают в установку псевдооживленного слоя.

Суспензию наносят на микрокристаллические сферы путем нанесения покрытия в псевдооживлен-

ном слое при температуре 37-47°C в слое полупродукта.

На полученные пеллеты наносят раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата последовательно при температуре в слое полупродукта 28-35°C.

Дозирование в капсулу осуществляют таким образом, чтобы обеспечить наличие в одной капсуле предлагаемого количества эзомепразола в виде эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения в заявленных интервалах значений, указанных, соответственно, в табл. 13.

Процесс получения пеллет эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения осуществляют следующим образом: в водную суспензию смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида засыпают рассчитанное количество порошка эзомепразола магния дигидрата и перемешивают до получения однородной смеси.

В полученную водную суспензию эзомепразола магния дигидрата при перемешивании всыпают смесь гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, перемешивают и процеживают через сито с размером ячеек 500-700 мкм для удаления не диспергированных частиц порошка.

Отвешивают необходимое количество микрокристаллических сфер, которые помещают в установку псевдооживленного слоя.

Суспензию наносят на микрокристаллические сферы методом нанесения покрытия в псевдооживленном слое при температуре 37-47°C в слое полупродукта.

На полученные микрокристаллические сферы наносят в условиях псевдооживления водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрия двууглекислого и лаурилсульфата натрия при температуре 25-35°C с предварительно растворенным триэтилцитратом в слое полупродукта.

Для обеспечения целевого профиля высвобождения лекарственной формы на полученные пеллеты наносят в виде водного раствора покрытие метакриловой кислоты и метилакрилата и водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата последовательно в условиях псевдооживления при температуре 21-31°C в слое полупродукта.

Дозирование в капсулу осуществляют таким образом, чтобы обеспечить наличие в одной капсуле заявленное количество эзомепразола в виде эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения, представленное, соответственно, в табл. 14.

Примеры, представленные в табл. 15 и 16, иллюстрируют составы пеллет, полученных по предлагаемому способу.

Таблица 15

Примеры составов пеллет эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения на одну капсулу, включающие эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения	5,30-21,82-43,64	9,68-18,1-22,83
Микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм	15,4-30,5-46,0	24,06-25,3-28,14
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	1,1-2,3-3,5	1,83-1,9-2,02
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	15,5-30,5-46,0	24,08-25,3-28,32
Водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	14,9-30,4-45,5	23,80 -25,2-27,22
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	2,53-5,05-6,5	3,40-4,2-4,62
Масса пеллет	54,73-120,47-191,14	100

Пример составов пеллет на одну капсулу, включающих
эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения

Наименование	Масса в капсуле, мг	Масс. %
Эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения	5,30-21,82-43,64	5,10-9,67-13,96
МКЦ ядра, 350 мкм	30,48-65,2-62,5	19,99-28,89-29,33
Водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиланедила)] и кремния диоксида, например, симетикон	2,28-4,8-6,84	2,13-2,18-2,19
Водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля, например, VIVACOAT® PA-1P-000	30,42-65,6-96,0	29,07-29,28-30,72
Водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфат натрия, например, Acryl-EZE 93F	12,75-27,2-39,95	12,05-12,29-12,77
Триэтилцитрат	1,28-0,65-1,93	0,62-0,29-1,23
Водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата, например, Eudragit® FS 30 D	19,41-37,2-56,61	16,48-18,10-18,68
Водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата, например, PlasACRYL® T20	1,98-3,22-5,2	1,42-1,66-1,90
Масса пеллет	103,9-225,69-312,67	100

Разработанные составы в указанных интервалах значений предлагаемых фармацевтических композиции, а также предлагаемая лекарственная форма, изготавливаемая описанным способом на основе предлагаемых составов обеспечивают устойчивость и стабильность свойств. Полученная лекарственная форма обеспечивает устойчивость, стабильность при хранении и практическое отсутствие побочных эффектов.

Технический результат был продемонстрирован в ряде исследований на людях.

Так, было проведено изучение фармакокинетики и фармакодинамики заявляемой фармацевтической композиции в сравнении с представленным на рынке препаратом эзомепразола в тех же дозировках на людях. В исследовании приняло участие 40 здоровых добровольцев.

В ходе исследования для заявляемой композиции эзомепразола и для препарата сравнения определяли фармакокинетические параметры T_{max} , $NaVD$ и $NaVD\ total$, где

T_{max} - период времени, проходящий с момента приема препарата до достижения максимума концентрации действующего вещества в плазме крови;

$NaVD$ - время циркуляции препарата в плазме крови при концентрации выше 50% C_{max} вокруг значения T_{max} оценивалось по измерениям концентрации в интервале дозирования с интерполяцией для граничных значений между двумя последовательными значениями концентраций ниже и выше 50% C_{max} (линейная для начала и лог-линейная для конца интервала) как период времени, в течение которого измерения концентрации вокруг значения T_{max} превышали 50% от значения C_{max} у этого субъекта;

$NaVD\ total$ - общее время циркуляции препарата в плазме крови при концентрации выше 50% C_{max} оценивалось по измерениям концентрации в интервале дозирования с интерполяцией для граничных значений между двумя последовательными значениями концентраций ниже и выше 50% C_{max} (линейная для начала и лог-линейная для конца интервала) как период времени, в течение которого измерения кон-

центрации превышали 50% от значения C_{max} у этого субъекта. Для нескольких пиков на ФК кривой (показатель числа интервалов) длительности интервалов, в течение которых измерения концентрации превышали 50% от значения C_{max} у этого субъекта, суммировались.

Указанные фармакокинетические параметры определяли согласно принятым в уровне техники методикам. В частности, $NaVD$ определяли согласно Meier J., Nuesch E., Schmidt R., Eur. J. Clin. Pharmacol., 1974 Oct 4, 7(6):429-32; C_{max} и T_{max} определяли согласно Tracy TS (2004). "Pharmacokinetics" in Stitzel R.E., Craig C.F. (eds.), Modern pharmacology with clinical applications, Hagerstwon, M.D., Lippincott Williams & Wilkins, p. 49. Фармакокинетический профиль заявляемой композиции при однократном и многократном дозировании характеризовался признаками пролонгированного высвобождения эзомепразола в плазму крови (более высокие показатели значений для T_{max} , $NaVD$ total, $NaVD$). По данным описательной статистики значения T_{max} для разных дозировок варьировали в пределах от 1,0 до 6,0 ч, а для препарата сравнения в аналогичных дозах - от 1,0 до 3,5 ч.

Индивидуальные ФК кривые после приема заявляемой композиции натошак характеризовались в большинстве случаев наличием нескольких пиков (чаще двух), после приема препарата сравнения натошак - чаще наличием одного пика.

При однократном дозировании заявляемой фармокопозиции по сравнению с препаратом сравнения, в индивидуальных ФК профилях отмечались более длительное время достижения C_{max} (более высокие значения показателей T_{max}), в дальнейшем более плавное снижение концентрации с тенденцией к более длительному нахождению эзомепразола в плазме крови и общему времени циркуляции препарата в плазме крови при концентрации выше 50% C_{max} ($NaVD$ total). Различия по сравнению с препаратом сравнения по показателям $NaVD$ total и T_{max} были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Препарат	T_{max} , ч	$NaVD$ total, ч	$NaVD$, ч
Заявляемая композиция	4,000	2,414	1,500
Препарат сравнения	2,000	1,707	1,707

Для T_{max} , $NaVD$ total, $NaVD$ указана медиана (CV%).

Известно, что более длительное подавление продукции соляной кислоты в желудке позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта в лечении кислотозависимых заболеваний. В рамках исследования фармакодинамики на здоровых добровольцах (см. выше) было показано, что заявляемая композиция позволяет обеспечить пролонгированное присутствие эзомепразола в крови по сравнению с препаратом сравнения с традиционным высвобождением, что, в свою очередь, обеспечивает более высокое среднее значение pH (2,87 против 2,40) и процент времени с $pH > 4$ в желудке в течение 24 ч после приема (24,3% против 12,23%).

Благодаря предлагаемым изобретениям, включающим эзомепразол магния дигидрат, которые легли в основу изготавливаемых по указанному способу пероральных твердых лекарственных форм, можно повысить терапевтическую эффективность заявленного состава посредством

быстрого начала действия препарата, изготовленного на основе фармацевтической композиции, включающей эзомепразол магния дигидрат немедленного высвобождения;

эффективного периода действия препарата на основе заявленного состава, включающего эзомепразол магния дигидрат отсроченного высвобождения;

упрощения схемы воздействия применяемого препарата для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний.

Вышеописанные примеры иллюстрируют, но не ограничивают применение указанных составов и способов заявляемых изобретений.

Все представленные изобретения промышленно применимы, прошли лабораторные испытания, реализуемы практически и найдут широкое применение в фармацевтической промышленности, а именно подтверждено

применение вышеуказанной фармацевтической композиции, включающей 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата в указанной композиции, для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний;

применение фармацевтической композиции, включающей 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата в указанной композиции, а именно в заявленных пределах значений немедленного высвобождения эзомепразола магния дигидрата в заявленных пределах значений отсроченного высвобождения эзомепразола магния дигидрата, для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний;

применение пероральной лекарственной формы, включающей 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высво-

бождения относительно общего состава эзомепразола магния дигидрата, в заявленных интервалах значений немедленного высвобождения эзомепразола магния дигидрата и в заявленных интервалах значений отсроченного высвобождения эзомепразола магния дигидрата, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, прозрачную или цветную, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащая две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, в заявленных интервалах значений немедленного высвобождения и в заявленных интервалах значений отсроченного высвобождения для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии;

применение способа получения пероральной лекарственной формы, включающего размещение в желатиновой капсуле двух видов пеллет в следующей пропорции: 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и 5,1-50,1% эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения относительно 100% от общего состава эзомепразола магния дигидрата для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии.

Каждый вариант предлагаемых изобретений промышленно применим в области фармацевтики, обеспечивает устойчивость заявленных свойств, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

Применение предлагаемых изобретений и их вариантов позволяет обеспечить снижение клинических симптомов заболеваний в области гастроэнтерологии, купирование болевого синдрома, увеличивает ассортиментный перечень лекарственных форм.

Кроме того, предложенный способ получения пероральной лекарственной формы, обеспечивает устойчивость свойств лекарственной формы, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

Таким образом, достигнут желаемый технический результат созданием предназначенных для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии:

вариантов фармацевтической композиции, которая повышает терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет мгновенного начала действия и за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов;

лекарственной формы, посредством которой обеспечено, при введении указанного фармацевтического состава, упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии; а также

способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции; а также

технический результат достигнут увеличением ассортиментного перечня фармацевтических композиций, лекарственных форм, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии.

Промышленная применимость

Предлагаемая группа изобретений промышленно применима, реализована на практике, о чем свидетельствуют предоставленные примеры осуществления изобретений, найдет широкое применение в фармацевтике как в России, так и за ее пределами для профилактики и лечения заболеваний в области гастроэнтерологии.

Источники информации

1. Патент РФ № 2184115, опубл. 27.06.2002, бюл. № 18.
2. Евразийский патент ЕА 020429, опубл. 2014.11.28.
3. Патент РФ № 2382777, опубл. 27.02.2010, бюл. № 6.
4. Патент РФ № 2279276, опубл. 10.07.2006, бюл. № 19.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающая по меньшей мере две фракции пеллет, содержащих в качестве действующего вещества эзомепразола магния дигидрат, а также вспомогательные вещества, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

для первой фракции пеллет: эзомепразола магния дигидрат - 9,68-22,83; микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм - 24,06-28,14; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 1,83-2,02; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 24,08-28,32; водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата - 23,80-27,22; водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 3,40-4,62;

для второй фракции пеллет: эзомепразола магния дигидрат - 5,10-13,96; МКЦ ядра, 350 мкм - 19,99-29,33; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 2,18-2,19; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 29,28-30,72; водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа желтого, диоксида кремния, натрий двууглекислого и лаурилсульфата натрия - 12,29-12,77; триэтилцитрат - 0,62-1,23; водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата - 18,10-18,68; водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата

та - 1,66-1,90.

2. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, содержащая от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения и от 5,30 до 43,64 мг эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения и включающая вспомогательные элементы при следующем составе ингредиентов, мг:

для эзомепразола магния дигидрата немедленного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения - 5,30-43,64; микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм - 15,4-46,0; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 1,1-3,5; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 15,5-46,0; водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата - 14,9-45,5; водный раствор глицероламоноостеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 2,53-6,5;

для эзомепразола магния дигидрата отсроченного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения - 5,30-43,64; микрокристаллическая целлюлоза ядра, 350 мкм - 30,48-62,5; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 2,28-6,84; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 30,42-96,0; водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа желтого, диоксида кремния, натрия двууглекислого и лаурилсульфата натрия - 12,75-39,95; триэтилцитрат - 1,28-1,93; водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата - 19,41-56,61; водный раствор глицероламоноостеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 1,98-5,2.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что гастроэнтерологическое заболевание выбрано из эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, состоянием после перенесенного кровотечения из пептической язвы, язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, и синдрома Золлингера-Эллисона или других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка, включая идиопатическую гиперсекрецию.

4. Пероральная лекарственная форма для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы, содержащую две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, причем первая фракция пеллет содержит эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения и вторая фракция пеллет содержит эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения, при этом указанные первая и вторая фракции пеллет характеризуются следующим количественным и качественным составом, мг:

для пеллет с эзомепразолом магния дигидратом немедленного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения - 5,30-43,64; микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм - 15,4-46,0; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 1,1-3,5; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 15,5-46,0; водный раствор метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата - 14,9-45,5; водный раствор глицероламоноостеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 2,53-6,5;

для пеллет с эзомепразолом магния дигидратом отсроченного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения - 5,30-43,64; микрокристаллическая целлюлоза ядра, 350 мкм - 30,48-62,5; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 2,28-6,84; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 30,42-96,0; водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа (желтый), диоксида кремния, натрия двууглекислого и лаурилсульфата натрия - 12,75-39,95; триэтилцитрат - 1,28-1,93; водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата - 19,41-56,61; водный раствор глицероламоноостеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 1,98-5,2.

5. Пероральная лекарственная форма для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, представляющая собой капсулу с твердой оболочкой, выполненную на основе желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы, содержащую две фракции пеллет с эзомепразолом магния дигидратом, причем первая фракция пеллет содержит эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения и вторая фракция пеллет содержит эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения, при этом указанные первая и вторая фракции пеллет характеризуются следующим количественным и качественным составом, мас. %:

для пеллет с эзомепразолом магния дигидратом немедленного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения - 9,68-22,83; микрокристаллическая целлюлоза (ядра) 350 мкм - 24,06-28,14; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 1,83-2,02; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 24,08-28,32; водный раствор метакриловой кислоты и сополимера

этилакрилата - 23,80-27,22; водный раствор глицероламоностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 3,40-4,62;

для пеллет с эзомепразолом магния дигидратом отсроченного высвобождения: эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения - 5,10-13,96; микрокристаллическая целлюлоза ядра, 350 мкм - 19,99-29,33; водная суспензия смеси α -триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсилилена)] и кремния диоксида - 2,18-2,19; водный раствор смеси гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, полидекстрозы, талька и полиэтиленгликоля - 29,28-30,72; водный раствор метакриловой кислоты и этилакрилата, талька, диоксида титана, оксида железа желтого, диоксида кремния, натрия двууглекислого и лаурилсульфата натрия - 12,29-12,77; триэтилцитрат - 0,62-1,23; водный раствор метакриловой кислоты и метилакрилата - 18,10-18,68; водный раствор глицерола моностеарата, полисорбата 80 и триэтилцитрата - 1,66-1,90.

6. Пероральная лекарственная форма по любому из пп.4, 5, отличающаяся тем, что гастроэнтерологическое заболевание выбрано из эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, состояния после перенесенного кровотечения из пептической язвы, язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, синдрома Золлингера-Эллисона или других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка, включая идиопатическую гиперсекрецию.

7. Способ получения пероральной лекарственной формы по п.4, предназначенной для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающий процесс получения и объединение в желатиновой капсуле двух видов пеллет в следующей пропорции: эзомепразола магния дигидрат немедленного высвобождения - 5,1-50,1%; и эзомепразола магния дигидрат отсроченного высвобождения - остальное, где указанный способ включает в себя процесс получения пеллет немедленного высвобождения и процесс получения пеллет отсроченного высвобождения с последующим объединением пеллет немедленного высвобождения и пеллет отсроченного высвобождения в одной капсуле.

8. Способ получения пероральной лекарственной формы по п.5, предназначенной для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, включающий процесс получения и объединение в желатиновой капсуле по меньшей мере двух фракций пеллет, включая по меньшей мере одну фракцию пеллет, обеспечивающую немедленное высвобождение эзомепразола магния дигидрата, и по меньшей мере одну другую фракцию пеллет, обеспечивающую отсроченное высвобождение эзомепразола магния дигидрата, причем указанный способ включает в себя процесс получения пеллет немедленного высвобождения и процесс получения пеллет отсроченного высвобождения с последующим объединением пеллет немедленного высвобождения и пеллет отсроченного высвобождения в одной капсуле.

9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-3 для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний.

10. Применение по п.9, где указанное гастроэнтерологическое заболевание выбрано из эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, состояния после перенесенного кровотечения из пептической язвы, язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, синдрома Золлингера-Эллисона или других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка, включая идиопатическую гиперсекрецию.

11. Применение пероральной лекарственной формы по любому из пп.4-6 для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний.

12. Применение по п.11, где указанное гастроэнтерологическое заболевание выбрано из эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, состояния после перенесенного кровотечения из пептической язвы, язвы желудка, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, синдрома Золлингера-Эллисона или других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка, включая идиопатическую гиперсекрецию.

