

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047754**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/08</i> (2006.01)    |
| <b>2024.09.04</b>                     |               | <i>A61K 47/02</i> (2006.01)   |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| <b>202193059</b>                      |               | <i>A61P 1/00</i> (2006.01)    |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 1/04</i> (2006.01)    |
| <b>2020.04.17</b>                     |               | <i>A61P 25/20</i> (2006.01)   |

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

---

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| (31) <b>1906473.2</b>  | (56) US-A1-2005054682 |
| (32) <b>2019.05.08</b>   | WO-A2-03061584        |
| (33) <b>GB</b>   | WO-A1-0151050         |
| (43) <b>2022.03.05</b>   | US-A1-2011015233      |
| (86) <b>PCT/EP2020/060869</b>  |                       |
| (87) <b>WO 2020/224936 2020.11.12</b>                                    |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:                                    |                       |
| <b>АЛКАЛОИД АД СКОПЬЕ (МК)</b>   |                       |
| (72) Изобретатель:   |                       |
| <b>Крстеска Лиляна, Казандзиевская<br/>Елена (МК), Уиллис Эндрю (GB)</b> |                       |
| (74) Представитель:  |                       |
| <b>Рыбина Н.А. (RU)</b>  |                       |

- 
- (57) Данное изобретение относится к новой двухкомпонентной композиции активного компонента, в особенности ингибитора протонной помпы. Двухкомпонентная композиция стабильная при хранении в течение продолжительных периодов времени, и компоненты комбинируют для получения композиции, которая подходит для перорального введения, имеющая хорошие вкусовые качества и эффективность.

**047754**  
**B1**

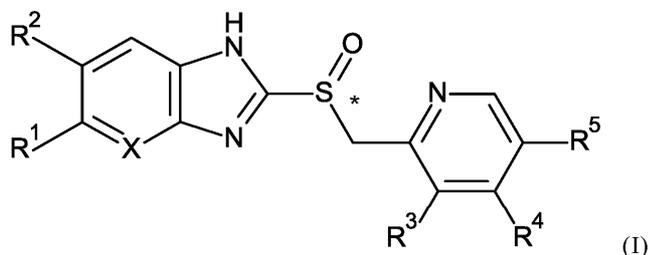
**047754**  
**B1**

### Область техники

Данное изобретение направлено на двухкомпонентную фармацевтическую композицию, содержащую замещенный бензимидазол, более конкретно омепразол. Данное изобретение также относится к получению таких фармацевтических композиций.

### Уровень техники

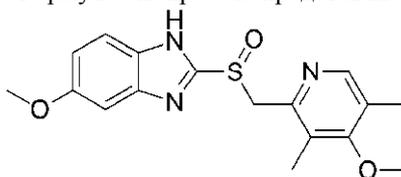
Ингибиторы протонной помпы представляет собой класс лекарственных препаратов, основное действие которых лежит в выраженном и продолжительном снижении выработки кислоты в желудке. Они имеют общую структуру (I)



Имя	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X
Тимопразол	H	H	H	H	H	CH
Омепразол	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH
Лансопразол	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	CH
Пантопразол	CF <sub>2</sub> HO	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH
Рабепразол	H	H	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CH
Тенатопразол	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N
Пикопразол	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH

Кроме того, некоторые из соединений, представленных в табл., применяются как отдельные энантимеры (в хиральном центре, обозначенном \* в формуле (I)). Эзомепразол является единственным энантимером омепразола. Декслансопразол является единственным энантимером лансопразола.

Омепразол представляет собой замещенный бензимидазол, 6-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил) метил] сульфинил]-1Н-бензимидазол, который снижает выработку кислоты желудочного сока путем необратимого ингибирования H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазы (протонного насоса) на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Формула омепразола представляет собой



Протонный насос непосредственно отвечает за выделение ионов H<sup>+</sup> в просвет желудка. Путем ингибирования протонного насоса, омепразол регулирует заключительную стадию образования ионов водорода на пути секреции кислоты желудочного сока в желудочно-кишечном тракте млекопитающих.

Омепразол и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП) применяются при лечении ряда состояний, которые требуют снижения выработки кислоты путем ингибирования протонной помпы, таких как гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), диспепсия, язвенная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и синдром Золлингера -Эллисона.

Обычно омепразол получают в виде таблеток или капсул для перорального введения. Однако такие композиции представляют проблемы для пациентов, которые не могут и/или не хотят глотать капсулы или таблетки. Данная форма также нежелательна для применения в педиатрии.

Жидкая композиция омепразола для перорального введения оказалась проблематичной из-за нестабильного характера активного компонента. Омепразол является кислотолабильным соединением и поэтому быстро разлагается в кислых условиях, таких как среда желудка. Известно, что омепразол разлагается с периодом полураспада менее 10 мин в среде с pH ниже 4,0; при pH 6,5 период полураспада составляет 18 часов, а при pH 11 - около 300 дней.

Альтернативой вышеуказанным композициям является предоставление омепразола в виде твердой суспензии, в которой гранулы омепразола комбинированы с подходящим носителем. Суспензию необходимо готовить непосредственно перед применением, и способ ее приготовления требует строгого контроля. В результате существует вероятность того, что лекарственное средство станет неэффективным, если не будет получено правильно. Некоторым пациентам также очень неприятно принимать суспензию.

Поскольку срок годности омепразола в виде суспензии очень короткий, его также трудно производить серийно.

Одним из решений является получение жидкой суспензии омепразола, которая не требует контролируемого приготовления. Однако такие суспензии должны иметь высокую вязкость, чтобы гарантировать, что микрогранулы омепразола полностью суспендированы в растворе. Такая высокая вязкость затрудняет определение правильной дозировки. Кроме того, такие композиции обеспечивают медленное высвобождение омепразола и, следовательно, их применение ограничено.

Поэтому желательно обеспечить стабильную фармацевтическую композицию, содержащую омепразол или другие ИПП, которая также решает проблемы, указанные выше.

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей омепразол, эзомепразол или другие ингибиторы протонной помпы, или их смеси, которая обеспечивает эффективные с точки зрения затрат средства для лечения вышеупомянутых состояний и удобная в приготовлении. Он также обеспечивает альтернативу пациентам, которые не могут и/или не хотят принимать капсулы. Данная композиция стабильна, легко растворяется и обеспечивает немедленное высвобождение и быстрое всасывание терапевтического агента без его разложения желудочной кислотой.

#### **Краткое описание сущности изобретения**

Согласно первому аспекту, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую первый состав, представляющий собой жидкость с рН от 10 до 12, содержащий замещенный бензимидазол в концентрации от 0,5 до 5 мг/мл, буферный агент, основание и антиоксидант; и

второй состав, представляющий собой жидкость с рН от 7 до 9, содержащий разбавитель и агент, модифицирующий рН;

причем первый и второй состав созданы с возможностью комбинирования непосредственно перед применением для получения комбинированного жидкого лекарственного средства с рН от 8 до 9.

Согласно второму аспекту изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая первый состав с рН от 10 до 12, содержащий терапевтический агент в концентрации от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл, буфер и антиоксидант; и

второй состав с рН 7-9, содержащий разбавитель и агент, модифицирующий рН;

причем первый и второй составы созданы с возможностью комбинирования непосредственно перед применением для получения комбинированного жидкого лекарственного средства с рН 8-9.

В соответствии с другим аспектом фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для применения в качестве лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, ларингофарингеального рефлюкса, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки или синдрома Золлингера-Эллисона.

Согласно другому аспекту, обеспечивается набор, содержащий

первый отсек, содержащий первый состав, как определено в этом документе;

второй отсек, содержащий второй состав, как определено в этом документе;

причем первый и второй контейнеры приспособлены для обеспечения жидкостного обмена между ними при приведении в действие для получения комбинированного жидкого лекарственного средства, как определено по любому из пп. 1-15.

#### **Детальное описание сущности изобретения**

В соответствии с данным изобретением обеспечивается двухкомпонентная фармацевтическая композиция, содержащая первый и второй состав, причем первый состав содержит терапевтический агент, антиоксидант и буфер, а второй состав содержит разбавитель и агент, модифицирующий рН, и причем два состава комбинированы для получения комбинированного жидкого лекарственного средства для немедленного перорального применения.

В предпочтительном варианте реализации терапевтический агент выбирают из группы ингибиторов протонной помпы. Ингибитор протонной помпы предпочтительно является одним из тех, которые определены в формуле (I) выше, включая их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и энантиомерные смеси. Более предпочтительно терапевтический агент выбран из группы, состоящей из омепразола, эзомеппразола, лансопразола, декслансопразола, тимопразола, пикопразола, пантопразола, рабепразола и тенатопразола. Эти ингибиторы протонной помпы можно применять по отдельности или в комбинации друг с другом. Эти ингибиторы обеспечивают длительное снижение продукции желудочного сока за счет блокирования ферментной системы водород/аденозинтрифосфат калия ( $H^+/K^+$  АТФаза) париетальных клеток желудка.

Предпочтительно терапевтический агент выбран из омепразола, эзомеппразола, пантопразола и их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, щелочных солей, энантиомеров, гидратов или их производных. В предпочтительном варианте терапевтический агент представляет собой омепразол или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтически приемлемая соль терапевтического агента может включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия. Фармацевтически приемлемая соль терапевтического агента может также включать соли щелочноземельных и переходных

металлов, такие как соли кальция и магния.

Концентрация терапевтического агента, присутствующего в первой композиции, составляет от примерно 0,5 мг/мл до примерно 5 мг/мл. Предпочтительно количество терапевтического агента в первой композиции может составлять от примерно 2 мг/мл до примерно 4 мг/мл. Более предпочтительно терапевтический агент находится в концентрации примерно 2 мг/мл. Было определено, что этот терапевтический агент стабилен при рН примерно от 8 до 14, особенно при рН примерно от 10 до 13. Более конкретно, терапевтическое средство стабильно при рН от 11,5 до 12,5. В более предпочтительном варианте реализации терапевтический агент находится при рН около 12.

Особенность изобретения состоит в том, что первый состав содержит буферный агент и основание. Для специалиста в этой области техники будет очевидно, что буферный агент обычно способен поддерживать рН раствора в заданном диапазоне (диапазоне буферизации), в котором добавление сильного основания не приводит к значительному изменению рН. Однако первый состав содержит достаточно основания, чтобы превысить буферную способность, и, как следствие, является более щелочной.

Терапевтический агент может присутствовать в первом составе в любой подходящей форме, например в форме суспензии, жидкости, раствора, порошка, гранул, сухого порошка, сухих гранул или микрогранул. Терапевтический агент может дополнительно иметь покрытие, такое как, например, энтеросолюбильное покрытие, которое будет устойчиво к разложению при контакте с кислой средой, такой как в желудке, но быстро разрушается при более высоком рН при попадании в желудочно-кишечный тракт для абсорбции. В предпочтительном варианте реализации обеспечивается терапевтический агент в форме жидкости, предпочтительно раствора. Предпочтительно жидкость представляет собой водную жидкость.

Терапевтический агент может быть в форме порошка, гранул или микрогранул, суспендированных в соответствующей суспензионной среде или растворенных в подходящем растворителе. В предпочтительном варианте среда является водной.

Подходящие антиоксиданты для применения в первом составе выбираются из производных аскорбиновой кислоты, производных тиола, сульфитов, сульфатов натрия, синтетических затрудненных фенолов, таких как пропилгаллат, бутилированный гидроксанизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), природных экранированных фенолов, таких как токоферолы, или их смесь. В более предпочтительном варианте реализации антиоксидант представляет собой производное тиола, более предпочтительно N-ацетил-L-цистеин. Антиоксидант придает стабильность терапевтическому агенту и предотвращает кислотное разложение. Количество антиоксиданта в составе может составлять от примерно 0,05% (мас./об.) до примерно 0,5% (мас./об.), предпочтительно от примерно 0,1% (мас./об.) до примерно 0,3% (мас./об.) первого состава.

Второй состав по данному изобретению также включает разбавитель и агент, модифицирующий рН. Разбавитель может быть любым подходящим жидким разбавителем, например водой, полярным органическим растворителем, водным растворителем или их смесью. Предпочтительно разбавителем является вода. Количество разбавителя зависит от конечного объема композиции, необходимой в зависимости от концентрации терапевтического агента.

В контексте этого изобретения агент, модифицирующий рН, служит для регулирования рН композиции. Таким образом, агент, модифицирующий рН, способен изменять рН конечной композиции для получения желаемого рН, который предотвращает разложение формы терапевтического агента кислыми желудочными жидкостями, и подходит для перорального введения. В предпочтительном варианте реализации рН конечной композиции (комбинированного раствора) составляет от 6 до 10. В более предпочтительном варианте реализации рН конечной композиции составляет от 8 до 9. В более предпочтительном варианте реализации рН комбинированного раствора составляет от 8,5 до 9. В более предпочтительном варианте реализации рН комбинированного раствора составляет около 9. Агент, модифицирующий рН, может быть выбран из карбонатов или бикарбонатов щелочных или щелочноземельных металлов, гидроксидов щелочных или щелочноземельных металлов, оксидов щелочных или щелочноземельных металлов, фосфатов щелочных или щелочноземельных металлов, цитратов, ацетатов и их смесей. Предпочтительно агент, модифицирующий рН, представляет собой бикарбонат натрия.

Агент, модифицирующий рН, гарантирует, что при смешивании первого и второго состава буферный агент возвращается в диапазон буферизации, и, следовательно, рН комбинированного жидкого лекарственного средства при введении является постоянным и стабильным.

В другом варианте реализации первый и второй составы могут содержать фармацевтически приемлемые наполнители, добавки или носители. Для целей данного изобретения эксципиенты могут представлять собой один или несколько из диспергирующих агентов, агентов повышения вязкости, секвестрирующих агентов, ароматизаторов, подсластителей и консервантов.

Консерванты (или стабилизирующие агенты) сохраняют активный фармацевтический компонент, изолируя его, и в целях данного изобретения называются вторичными консервантами. Консерванты могут быть выбраны из EDTA или его соли; сахарного спирта, такого как глицерин и сорбитол; полиоксиэтилен 20 сорбитанмоноолеата, такого как полисорбат 80; полиоксиэтилен 20, монолаурат сорбитана, такого как полисорбат 20; фосфата динатрия; или их смеси. Предпочтительно стабилизирующий агент

представляет собой EDTA натрия или динатрийфосфат. Более предпочтительно стабилизирующий агент представляет собой EDTA натрия. Стабилизирующий агент может присутствовать в количестве от примерно 0,01% (мас./об.) до примерно 0,5% (мас./об.), более предпочтительно примерно 0,1% (мас./об.).

Агенты, повышающие вязкость (или загустители), служат для регулирования вязкости композиции и уменьшения горечи активного фармацевтического компонента. Количество загустителей зависит от вязкости конечной композиции и/или требуемого терапевтического агента. Вискозиметр DV2T RV применяется для измерения кажущейся вязкости в данном изобретении. В предпочтительном варианте реализации вязкость конечной фармацевтической композиции (комбинированного раствора) по данному изобретению может составлять от примерно 0,2 Па.с (200 сантипуаз) до примерно 0,6 Па.с (600 сантипуаз). В предпочтительном варианте реализации вязкость конечной композиции составляет от примерно 0,3 Па.с (300 сантипуаз) до примерно 0,4 Па.с (400 сантипуаз). Вязкость первого состава может составлять от примерно 0,15 Па.с (150 сантипуаз) до примерно 0,45 Па.с (450 сантипуаз) или от примерно 0,2 Па.с (200 сантипуаз) до примерно 0,3 Па.с (300 сантипуаз). Вязкость второго состава может составлять от примерно 0,35 Па.с (350 сантипуаз) до примерно 0,65 Па.с (650 сантипуаз) или от примерно 0,4 Па.с (400 сантипуаз) до примерно 0,55 Па.с (550 сантипуаз). Загуститель может быть выбран из каррагенанов, порошковой целлюлозы, метилцеллюлозы, гидроксилэтилцеллюлозы, гидроксилпропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, смесей натрийкарбоксиметилцеллюлозы/микрористаллической целлюлозы, ионообменных сшитых полиакриловых полимеров, полисахаридов, крахмалов, карбомеров или их смеси. В предпочтительном варианте реализации загуститель представляет собой комбинацию полисахарида и карбоксиметилцеллюлозы натрия. Ксантановая камедь является предпочтительным полисахаридом.

Терапевтический агент, применяемый в этом изобретении, предпочтительно плохо растворим в воде при pH 7. Целью поверхностно-активных веществ, растворителей и соразтворителей в этом изобретении является улучшение растворимости активных фармацевтических компонентов. В одном варианте поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из сложных эфиров полиолов, производных сорбитана, сложных эфиров полиоксиэтилена, полоксамеров, лаурилсульфатов, додецилсульфатов, соединений четвертичного аммония или их смеси. Поверхностно-активные вещества могут составлять от примерно 0,1% (мас./об.) до примерно 1,0% (мас./об.), более предпочтительно, поверхностно-активные вещества могут составлять примерно 0,5% (мас./об.).

В другом варианте реализации растворители и соразтворители могут быть выбраны из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, спирта, полиэтиленгликолей или их смеси. В предпочтительном варианте реализации растворителями и соразтворителями может быть сахарный спирт. Растворители и соразтворители могут присутствовать в количестве от примерно 5% (мас./об.) до примерно 20% (мас./об.), более предпочтительно от примерно 10% (мас./об.) до примерно 15% (мас./об.).

Противовспенивающий агент предотвращает образование пузырьков или пенообразование. Подходящие противовспенивающие агенты могут быть выбраны из противовспенивающего агента на основе силикона, такого как симетикон или его эмульсия или суспензия, и несиликоновых противовспенивающих агентов, таких как полиэфирные дисперсии на основе полипропилена, касторового масла, сложных эфиров жирных спиртов, глицеридов и их смеси. Противовспенивающий агент может присутствовать в количестве от примерно 0,01% (мас./об.) до примерно 0,08% (мас./об.).

В другом варианте реализации разбавитель может также содержать осмотические агенты, консерванты, диспергирующие агенты, подсластители и ароматизаторы.

Цель осмотических агентов, применяемых в данном изобретении, состоит в том, чтобы придать комбинированной композиции осмоляльность в диапазоне от примерно 1000 до примерно 3000 мОсмоль/кг. В предпочтительном варианте реализации осмоляльность может составлять от примерно 1000 до примерно 1500 мОсмоль/кг, от примерно 1500 до примерно 2500 мОсмоль/кг или от примерно 1500 до примерно 2200 мОсмоль/кг. Присутствие осмотических агентов в данном диапазоне гарантирует, что полученная фармацевтическая композиция имеет приемлемую гипертоничность, так что композицию можно употреблять в неразбавленной форме. Осмотические агенты могут быть выбраны из декстрозы, маннита, сорбита, глицерина, хлорида натрия и сульфата натрия или их комбинации.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать консерванты, которые обеспечивают защиту композиции от микробных загрязнений. Консерванты могут быть выбраны из парабенов, бензойной кислоты и ее солей, сорбиновой кислоты и ее солей, сульфата натрия, сульфата калия, пропиленгликоля, EDTA и их солей. Предпочтительно консервант представляет собой метилпарабен натрия или бромид домифен. Количество консерванта может составлять от примерно 0,1% (мас./об.) до примерно 0,2% (мас./об.), более предпочтительно, примерно 0,15% (мас./об.).

Функция диспергирующих агентов заключается в том, чтобы способствовать правильному растворению труднорастворимых компонентов. Подходящими диспергирующими агентами для применения в данном изобретении являются глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, спирт и их комбинации.

Подсластители и ароматизаторы применяются для маскировки горького вкуса активного фармацевтического компонента, и, таким образом, обеспечивается композиция с хорошими вкусовыми качествами

и переносимостью. Подходящими подсластителями для применения в данном изобретении являются сахара, сахарные спирты, сахарид натрия, аспартам, ацесульфам калия, стевия, цикламат натрия, экстракт солодки, глицирризин, экстракт клена и экстракт плодов рожкового дерева.

Подходящие ароматизаторы могут быть выбраны из маскирующего подсластителя, сукралозы, ментола, лимона, апельсина, персика, корицы, черной смородины, вишни и шоколада. Подсластители и ароматизаторы могут присутствовать в количестве от примерно 1,0% (мас./об.) до примерно 0,01% (мас./об.). Более предпочтительно, эти агенты могут присутствовать в количестве от примерно 0,25% (мас./об.), 0,2% (мас./об.), 0,15% (мас./об.) или 0,015% (мас./об.).

Предпочтительно и первый, и второй составы представлены в форме раствора. В более предпочтительном варианте реализации комбинированное жидкое лекарственное средство является гомогенным.

Первый состав и второй состав представлены в таких объемах, что при комбинировании объем комбинированного жидкого лекарственного средства является приемлемым для разовой пероральной дозы. Обычно объем комбинированного жидкого лекарственного средства составляет от 1 до 50 мл, предпочтительно от 5 до 30 мл, более предпочтительно от 10 до 25 мл, например около 15 мл. Соответственно, объемы первого и второго состава выбираются для обеспечения такого общего объема комбинированного жидкого лекарственного средства.

В другом варианте реализации данное изобретение обеспечивает набор, который включает первый и второй состав, так что оба состава хранятся отдельно и комбинируются для получения комбинированной жидкости непосредственно перед применением. Полученный раствор предпочтительно имеет рН от 8 до 9, и эта стабильность рН сохраняется не менее 2 ч.

Первый и второй составы, хранящиеся отдельно, могут храниться не менее 12 месяцев, и активный фармацевтический агент сохраняет свою активность не менее 12 месяцев.

Набор может содержать съемный барьер между двумя составами. Съемный барьер предназначен для предотвращения контакта между двумя составами, причем удаление съемного барьера позволяет комбинировать два состава непосредственно перед употреблением для получения комбинированного раствора. В предпочтительном варианте реализации барьер представляет собой разрушаемую мембрану.

Необязательно, съемный барьер может быть многоразовым, если он может разделять два состава и быть удаленным, чтобы позволить смешивание двух составов. Например, съемный барьер может представлять собой два отдельных контейнера для двух составов, имеющих съемные отверстия, такие как колпачки или крышки. В качестве альтернативы съемный барьер может иметь характеристику единого контейнера, содержащего два состава, разделенные съемным барьером. Предпочтительно съемный барьер изготовлен из пластика или стекла. Более предпочтительно, съемный барьер изготовлен из янтарного полиэтилена высокой плотности.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для применения при лечении ряда состояний, таких как гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, язвенная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и синдром Золлингера-Эллисона, причем состояние поддается лечению путем ингибирования протонной помпы. Фармацевтическая композиция по данному изобретению подходит для взрослых и больше подходит для детей.

При применении клиницист или пациент смешивают первый и второй состав с образованием комбинированной жидкости, которую затем вводят пациенту перорально.

Композиции и наборы по изобретению сочетают в себе длительный срок хранения с минимальным разложением активного вещества вместе с удобной и приятной на вкус лекарственной формой для введения.

Следующие примеры дополнительно описывают изобретение.

Пример 1.

Таблица 1

Омепразол 2 мг/1 мл - Первый состав	
КОМПОНЕНТЫ	% мас./об.
Омепразол	0,200
Сахарный спирт	10,00
Полисахарид	0,30
Полиоксиэтилен 20 моноолеат сорбитана	0,50
EDTA Na	0,10
Производное тиола	0,30
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,180
Эмульсия симетикона	0,08
10% раствор гидроксида натрия	qs pH 11,5-12,5
Вода очищенная	100 мл дист.

Таблица 2

Второй состав	
КОМПОНЕНТЫ	% мас./об.
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,80
Сахарный спирт	15,0
Полисахарид	0,30
Бикарбонат натрия	4,20
Сукралоза	0,35
Метилпарабен натрия	0,15
Мятный ароматизатор	0,20
Лимонный ароматизатор	0,25
Маскирующий подсластитель	0,15
Вода, очищенная	100 мл дист.

Альтернативно, второй состав идентичен, но вместо метилпарабена натрия содержит домифен бромид 0,025% мас./об. и 0,3% мас./об. мятного ароматизатора.

В примере 1 первый состав содержит 2 мг/мл омепразола, дигидрофосфата натрия в качестве буфера, гидроксид натрия в качестве основания и производное тиола в качестве антиоксиданта. Второй состав содержит воду в качестве разбавителя и бикарбонат натрия в качестве агента, модифицирующего pH.

Пример 2.

Таблица 3

<b>Омепразол 2 мг/1 мл - Первый состав</b>	
<b>КОМПОНЕНТЫ</b>	<b>% мас./об.</b>
Омепразол	0,200
Сахарный спирт	10,00
Полисахарид	0,30
Полиоксиэтилен 20 моноолеат сорбитана	0,50
EDTA Na	0,10
Производное тиола	0,30
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,180
Эмульсия симетикона	0,08
10% раствор гидроксида натрия	qs pH 11,5-12,5
Вода очищенная	100 мл дист.

Таблица 4

<b>Второй состав</b>	
<b>КОМПОНЕНТЫ</b>	<b>% мас./об.</b>
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,80
Сахарный алкоголь	15,0
Полисахарид	0,30
Бикарбонат натрия	4,20
Сукралоза	0,35
Метилпарабен натрия	0,15
Апельсиновый флексаромный ароматизатор	0,20
Коричный ароматизатор	0,0015
Лимонный ароматизатор	0,20
Маскирующий подсластитель	0,15
Вода, очищенная	100,00 мл дист.

В качестве альтернативы, второй состав идентичен, но вместо метилпарабена натрия содержит 0,025% мас./об. домифенбромида и вместо 0,2% мас./об. 0,3% мас./об. мятного ароматизатора.

В примере 2 первый состав содержит 2 мг/мл омепразола, дигидрофосфат натрия в качестве буфера, гидроксид натрия в качестве основания и производное тиола в качестве антиоксиданта. Второй состав содержит воду в качестве разбавителя и бикарбонат натрия в качестве агента, изменяющего pH.

Пример 3.

Таблица 5

<b>Омепразол 2 мг/1 мл - Первый состав</b>	
<b>КОМПОНЕНТЫ</b>	<b>% мас./об.</b>
Омепразол	0,20
Жидкий полиол	30,00
Сахарный спирт	20,00
Полисахарид	0,30
Полиоксиэтилен 20 моноолеат сорбитана	0,50
EDTA Na	0,10
Производное тиола	0,18
10% раствора КОН	q.s. 11,5-12,5
Вода, очищенная	100,00 мл дист.

Таблица 6

<b>Второй состав</b>	
<b>КОМПОНЕНТЫ</b>	<b>% мас./об.</b>
Кукурузный крахмал	2,00
Сахарный спирт	15,00
Ксантановая камедь - полисахарид	0,30
Бикарбонат натрия	4,20
Сукралоза	0,15
Метилпарабен натрия	0,15
Клубничный ароматизатор	0,25
Вода, очищенная	100 мл дист

Альтернативно, второй состав идентичен, но вместо метилпарабена натрия содержит 0,025% бромид домифена, а вместо 0,2% мас./об. 0,3% мас./об. мятного ароматизатора.

В примере 3 первый состав содержит 2 мг/мл омепразола, буфер гидроксида калия и производное тиола в качестве антиоксиданта. Второй состав содержит воду в качестве разбавителя и бикарбонат натрия в качестве агента, модифицирующего рН.

Пример 4.

Первый состав, содержащий омепразол, как упомянуто в приведенных выше примерах, поддерживается при рН около 12 отдельно от второй композиции. Данные о стабильности омепразола первого состава представленной в примере 1, показаны ниже.

Таблица 7

Временная шкала	Монография Европейской Фармакопеи (Ph Eur) - Первая композиция (Пример 1)																Исследование при скачках температуры
	Лабораторная								Пилотная партия								
	15 дней		30 дней		60 дней		150 дней		4 дней		15 дней		60 дней		135 дней		
Темп. режим:	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	5°C	комнатная	Достали из холодильника (5°C) и хранили 6 дней при комнатной темп.
Ph Eur Примесь А	0,003	0,03%	0,01%	0,09%	0,02%	0,15%	0,03%	0,58%	0,004	0,02%	0,004	0,05%	0,02%	0,26%	0,03%	0,56%	0,04%
Ph Eur Примесь В	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь С	0,003	0,03%	ND*	0,06%	0,007	0,11%	0,02%	0,19%	0,004	0,01%	0,003	0,02%	0,01%	0,10%	0,01%	0,13%	0,01%
Ph Eur Примесь D	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь E	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь F	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь G	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь H	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Ph Eur Примесь I	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Неизвестная примесь	0,04%	0,07%	0,04%	0,13%	0,03%	0,22%	0,05%	0,32%	0,04%	0,03%	0,04%	0,04%	0,04%	0,20%	0,04%	0,30%	0,04%
Общие примеси =	0,13%	0,21%	0,17%	0,58%	0,29%	1,01%	0,36%	2,31%	0,12%	0,16%	0,11%	0,33%	0,30%	1,15%	0,31%	1,91%	0,33%
Общие примеси (без учета 0,01% всех известных и неизвестных примесей) =	0,09%	0,25%	0,14%	0,55%	0,25%	0,97%	0,33%	2,36%	0,09%	0,05%	0,07%	0,28%	0,25%	1,16%	0,28%	1,97%	0,26%
<b>Определение</b>	103,7	102,6	104,2	101,68	103,14	101,05	100,2	99,95	101,3	99,00	98,55	97,96	99,54	97,99	99,68	96,90	98,58
<b>рН</b>	12,0		12,25	12,19	12,32	12,25	12,15	12,12	12,2		12,23	12,26	12,17	12,17	12,16	12,13	12,2

\* ND - не обнаружено

Пример 5.

Когда первый и второй составы по данному изобретению комбинируют непосредственно перед применением, получается комбинированный раствор, имеющий рН около 8-9. Ниже приведены данные о стабильности рН комбинированного раствора в течение 0 мин, 15 мин, 60 мин и 120 мин сразу после смешивания первой и второй композиций.

Таблица 8

Подтверждающие данные pH комбинированного раствора из Примера 1				
	Начальный 0 мин.	после 15 мин	после 60 мин	после 120 мин
образец 1	8,88	8,87	8,89	8,89
образец 2	8,82	8,83	8,84	8,84
образец 3	8,86	8,86	8,87	8,88
образец 4	8,86	8,87	8,87	8,89
образец 5	8,87	8,87	8,88	8,90

Результаты, представленные в табл. выше, показывают, что значение pH комбинированного раствора стабильно в течение не менее 120 мин.

Пример 6.

Композиция перорального раствора 20 мг/15 мл омепразола содержит омепразол в качестве активного вещества, поэтому композиция выглядит как раствор от бледно-белого до бледно-желтого цвета с запахом мяты и лимона.

Состав лекарственного препарата.

Пероральный раствор омепразола 20 мг/15 мл состоит из раствора 4 мг/мл омепразола (первый состав) и разбавителя (второй состав). Компоненты раствора омепразола 4 мг/мл (5 мл) и разбавителя (10 мл) представлены в табл. 9 и табл. 10.

Процесс изготовления первого состава показан на фиг. 1. Процесс изготовления второго состава показан на фиг. 2.

Компоненты перорального раствора омепразола 4 мг/мл (первый состав)

<b>Раствор омепразола 4 мг/мл (5 мл)</b>				
<b>Название компонента</b>	<b>Количество о мг/мл</b>	<b>Количество о г/100 мл</b>	<b>Функция</b>	<b>Справочник по качеству<sup>1</sup></b>
Омепразол	4,00 мг	0,400 г	Активный компонент	Ph.Eur.
<b>Экципиенты:</b>				
Глицерол	100,00 мг	10,00 г	диспергирующий агент	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	3,00 мг	0,30 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Динатрия эдетат	1,00 мг	0,10 г	секвестрирующий агент, консервирующий синергетический агент	Ph.Eur.
N - ацетил L - цистеин	2,20 мг	0,30 г	антиоксидант, стабилизирующий агент	Ph.Eur.
30% эмульсия симетикона	0,80 мг	0,08 г	противовспенивающий агент	Собственного производства
Дигидрофосфат натрия	2,60 мг	0,18 г	буферный агент	Ph.Eur.
10% раствор гидроксида натрия	1,20 мг	q.s. 11,5-12,5	буферный агент	Ph.Eur.
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

## Компоненты 10мл разбавителя (второй состав)

Разбавитель (10 мл)				
Название компонента	Количество во мг/мл	Количество во г/100 мл	Функция	Справочник по качеству <sup>1</sup>
<b>Экципиенты:</b>				
Глицерол	150,00 мг	15,00 г	диспергирующий агент, подсластитель	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	4,00 мг	0,30 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	80,00 мг	0,80 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Сукралоза	3,50 мг	0,35 г	подсластитель	Ph.Eur.
Бикарбонат натрия	42,0 мг	4,20 г	агент, модифицирующий pH	Ph.Eur.
Метилпарагидроксибензоат натрия	1,50 мг	0,15 г	консервант	Ph.Eur.
Лимонный ароматизатор <i>Компоненты:</i> Мальтодекстрин кукурузы Ароматизирующие компоненты	2,50 мг	0,25 г	ароматизирующий агент	Собственное производство

Ссылки: Current edition of the European Pharmacopoeia; In-house Specification

Ментоловый ароматизатор <i>Компоненты:</i> Камедь акации (гуммиарабик) E 414 Ароматизирующие компоненты	2,00 мг	0,20 г	ароматизирующ ий агент	Собственно е производст во
Маскирующий ароматизатор <i>Компоненты:</i> Вода Пропиленгликоль E 1520 Ароматизирующие компоненты	1,50 мг	0,15 г	ароматизирующ ий агент	Собственно е производст во
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

В качестве альтернативы второй состав идентичный, но вместо метилпарабена натрия содержит домифен бромид (0,25 мг/мл; 0,025 г/100 мл), а вместо ментолового ароматизатора - мятный ароматизатор (3,00 мг/мл; 0,3 г/100 мл).

**Пример 7.**

Композиция перорального раствора пантопразола 10 мг/15 мл содержит пантопразол в качестве активного вещества в виде сесквигидрата натрия пантопразола.

Композиция представляет собой раствор от белого до бледно-желтого с запахом мяты и лимона.

Пероральный раствор пантопразола 10 мг/15 мл содержит раствор пантопразола 2 мг/мл (первый состав) и разбавителя (второй состав). Состав раствора пантопразола 2 мг/мл (5 мл) представлен в табл. 11.

Состав раствора пантопразола 2 мг/мл (первый состав)

Раствор пантопразола 2 мг/мл (5 мл)				
Название компонента	Количество мг/мл	Количество Г/100 мл	Функция	Справочник по качеству <sup>1</sup>
Пантопразол (в виде сесквигидрата натрия)	2,000 мг	0,200 г	действующее вещество	Ph.Eur.
	2,260 мг	0,226 г		
<b>Экципиенты:</b>				
Глицерол	100,00 мг	10,00 г	диспергирующий агент	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	3,00 мг	0,30 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Динатрия эдетат	1,00 мг	0,10 г	секвестрирующий агент, консервирующий синергический агент	Ph.Eur.
N - ацетил L - цистеин	2,20 мг	0,30 г	антиоксидант, стабилизирующий агент	Ph.Eur.
Дигидрофосфат натрия	2,60 мг	0,18 г	буферный агент	Ph.Eur.
10% раствор гидроксида натрия	1,20 мг	q.s. 11,5-12,5	буферный агент	Ph.Eur.
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

Состав 10 мл разбавителя (второй состав) - как в примере 3, табл. 6

Ссылки: Current edition of the European Pharmacopoeia ; In-house Specification

Пример 8.

Композиция перорального раствора пантопразола 20 мг/15 мл содержит пантопразол в качестве активного вещества в виде сесквигидрата натрия пантопразола.

Композиция представляет собой раствор от белого до бледно-желтого с запахом мяты и лимона.

Пероральный раствор пантопразола 20 мг/15 мл содержит раствор пантопразола 4 мг/мл (первый состав) и разбавителя (второй состав). Состав раствора пантопразола 4 мг/мл (5 мл) представлен в табл. 12.

Таблица 12

## Состав раствора пантопразола 4 мг/мл (первый состав)

Раствор пантопразола 4 мг/мл (5 мл)				
Название компонента	Количество мг/мл	Количество г/100 мл	функция	Справочник по качеству <sup>1</sup>
Пантопризол (в виде сесквигидрата натрия)	4,000 мг	0,400 г	активное вещество	Ph.Eur.
	4,520 мг	0,452 г		
Экципиенты:				
Глицерол	100,00 мг	10,00 г	диспергирующий агент	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	3,00 мг	0,30 мг	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
EDTA Na	1,00 мг	0,10 г	секвестрирующий агент, консервирующий синергический агент	Ph.Eur.
N - ацетил L - цистеин	2,20 мг	0,30 г	антиоксидант, стабилизирующий агент	Ph.Eur.
Дигидрофосфат натрия	2,60 мг	0,18 г	буферный агент	Ph.Eur.
10% раствор гидроксида натрия	1,20 мг	q.s. 11,5-12,5	буферный агент	Ph.Eur.
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

Состав 10 мл разбавителя (второй состав) - как в примере 3, табл. 6

Пример 9.

Состав перорального раствора эзомепразола 10 мг/15 мл, содержащего активное вещество эзомепразол в виде тригидрата магния. Он выглядит как бледно-желтый раствор с запахом мяты и лимона.

Пероральный раствор эзомепразола 10 мг/15 мл состоит из раствора эзомепразола (в виде тригидрата магния) 2 мг/мл (первый состав) и разбавителя (второй состав). Компоненты раствора эзомепразола 2 мг/мл (5 мл) представлены в табл. 13.

Состав раствора эзомепразола 2 мг/мл (первый состав)

Раствор эзомепразол 2 мг/мл (5 мл)				
Название составляющих	Количество мг/мл	Количество Г/100 мл	Функция	Справочник по качеству <sup>1</sup>
Эзомепразол (в виде тригидрата магния)	2,000 мг 2,223 мг	0,200 г 0,223 г	активное вещество	Ph.Eur.
<b>Экципипенты:</b>				
Ссылки: Current edition of the European Pharmacopoeia ; In -house Specification				
Глицерол	100,00 мл	10,00 г	диспергирующий агент	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	3,00 мг	0,30 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Динатрия эдетат	1,00 мг	0,10 г	секвестрирующий агент, консервирующий синергетический агент	Ph.Eur.
N - ацетил L - цистеин	2,20 мг	0,30 г	антиоксидант, стабилизирующий агент	Ph.Eur.
Дигидрофосфат натрия	2,60 мг	0,18 г	Буферный агент	Ph.Eur.
10% раствор гидроксида натрия	1,20 мг	q.s. 11,5-12,5	буферный агент	Ph.Eur.
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

Состав 10 мл разбавителя (второй состав) - как в примере 3, табл. 6

Пример 10.

Состав перорального раствора эзомепразола 20 мг/15 мл содержит активное вещество эзомепразол в виде тригидрата магния. Композиция представляет собой раствор от бледно-желтого до желтого с запахом мяты и лимона.

Эзомепразол 20 мг/15 мл включает раствор эзомепразола 4 мг/мл (первый состав) и разбавитель (второй состав). Состав раствора эзомепразола 4 мг/мл (5 мл) представлен в табл. 14.

Состав раствора эзомепразола 4 мг/мл (первый состав)

Раствор эзомепразол 4 мг/мл (5 мл)				
Название составляющих	Количество мг/мл	Количество г/100 мл	Функция	Справочник по качеству <sup>1</sup>
Эзомепразол (в виде тригидрата магния)	4,00 мг 4,46 мг	0,400 г 0,446 г	активное вещество	Ph.Eur.
<b>Экципиенты:</b>				
Глицерол	100,00 мг	10,00 г	диспергирующий агент	Ph.Eur.
Ксантановая камедь	3,00 мг	0,30 г	агент для повышения вязкости	Ph.Eur.
Динатрия эдетат	1,00 мг	0,10 г	секвестрирующий агент, консервирующий синергический агент	Ph.Eur.
N - ацетил L - цистеин	2,20 мг	0,30 г	антиоксидант, стабилизирующий агент	Ph.Eur.
30% эмульсия симетикона	0,80 мг	0,08 г	противовспенивающий агент	Собственного производства
Дигидрофосфат натрия	2,60 мг	0,18 г	буферный агент	Ph.Eur.
10% раствор гидроксида натрия	1,20 мг	q.s. 11,5-12,5	буферный агент	Ph.Eur.
Вода, очищенная	1,00 мл дист.	100,00 мл дист.	растворитель	Ph.Eur.

Ссылки: Current edition of the European Pharmacopoeia ; In-house Specification  
Состав 10 мл разбавителя (второй состав) - как в примере 6

#### Пример 11.

Пероральный раствор омепразола 20 мг/15 мл (пример 6), пантопразола 10 мг/15 мл (пример 7), пантопразола 20 мг/15 мл (пример 8), эзомепразола 10 мг/15 мл (пример 9) или эзомепразола 20 мг/15 мл (пример 10) был приготовлен в виде разовой дозы жидких фармацевтических продуктов для перорального применения готовых к употреблению.

Для вышеупомянутых продуктов использовалась двухкамерная однодозовая упаковка. Это показано на фиг. 3. Первая камера заполнена 5 мл первого состава. Вторая камера заполнена 10 мл разбавителя (второй состав), который хранится отдельно и перемешивается во время введения. Как показано на фиг. 3, двухкамерная однодозовая упаковка включает:

колпачок с отрывной лентой, контролирующей вскрытие;

колпачок (1) над первой камерой, содержащий средство для оказания давления на поршень (3), чтобы частично разрушить хрупкую полимерную мембрану (4) заглушки и доставить раствор в контейнер (6) со вторым жидким составом, разбавителем для раствора омепразола в количестве 10мл;

отрывная лента (2) контролирующая вскрытие;  
отрывная лента (2) контролирующая вскрытие обеспечивает целостность продукта до момента введения.

Первая камера включает:

поршень - первый контейнер (3);

поршень (3) приспособлен для установки в заглушку (4), имеющую верхнюю плоскую поверхность, содержащую пероральный раствор первого состава омепразола в количестве 5 мл;

заглушка (4);

заглушка (4) с хрупкой полимерной мембраной, приспособленная для вставки в лайнер (5) открытия бутылки с нижнего конца в колпачок (1) с верхнего конца.

Вторая камера включает:

лайнер (5) открытия бутылки;

контейнер - второй контейнер (6);

вторая камера в виде контейнера (6) снабжена лайнером (5) открытия бутылки на верхнем конце, содержащей жидкий разбавитель для перорального раствора омепразола в количестве 10 мл.

В контейнере (6) два жидких состава смешиваются во время введения.

Пример 12.

Измерение вязкости первого и второго состава и комбинированного раствора.

Метод измерения вязкости вышеупомянутых растворов описан ниже.

Аппарат: вращающийся вискозиметр (вискозиметр Brookfield DV2T LV) со шпинделем SC4-18.

Методика. Поместите 6,7 мл раствора в камеру SC4-18. Погрузите шпиндель SC4-18 в тестовый раствор и установите скорость 6 об/мин. По прошествии 1 мин считайте значение вязкости. Раствор поддерживали при температуре  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ . Измеренное значение вязкости раствора должно соответствовать критериям приемлемости 150-450 сП.

Таблица 15

Результаты вязкости раствора пантопразола 2 мг/мл  
(пример 7 - первый состав); шпиндель CS4-18

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температура °C
6	281,94	56,4	22,33	7,92	23,8

Таблица 16

Результаты вязкости раствора пантопразола 4 мг/мл  
(пример 8 - первый состав); шпиндель CS4-18

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температура °C
6	273,44	54,7	21,66	7,92	23,5

Пример 17. Результаты вязкости раствора омепразола 4 мг/мл (пример 6 первый состав); шпиндель CS4-18.

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температура °C
6	260,94	52,2	20,67	7,920	23,3

Таблица 18

Результаты вязкости раствора эзомепразола 2 мг/мл;  
шпindelь CS4-18 (пример 9 - первый состав)

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжени е сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорост ь сдвига 1/с	Температура °С
6	248,45	49,7	19,68	7,920	23,3

Таблица 19

Результаты вязкости раствора эзомепразола 4 мг/мл;  
шпindelь CS4-18 (пример 10-первый состав)

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжени е сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорост ь сдвига 1/с	Температура °С
6	286,44	57,3	22,69	7,920	23,4

Разбавитель 10 мл (второй состав)

Выбранный способ измерения вязкости (после оптимизации предыдущего способа) помещен ниже.

Способ измерения вязкости 10 мл разбавителя примеров 6-10 описан ниже.

Аппарат: вращающийся вискозиметр (вискозиметр Brookfield DV2T LV) со шпинделем SC4-18.

Методика. Поместите 6,7 мл раствора в камеру SC4-18. Погрузите шпindelь SC4-18 в тестовый раствор и установите скорость 4 об/мин. По прошествии 1 минуты считайте значение вязкости. Раствор измеряли при температуре 23±3°С.

Измеренное значение вязкости раствора должно соответствовать критериям приемлемости 350-650.

Таблица 20

Результаты вязкости разбавителя (второй состав) 10 мл, шпindelь CS4-18

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорост ь сдвига 1/с	Температур а °С
4	394,69	49,7	15,72	5,28	23,1

Ниже описывается способ измерения вязкости комбинированных растворов примеров 6-8.

Аппарат: вращающийся вискозиметр (вискозиметр Brookfield DV2T LV) со шпинделем SC4-18.

Методика. Поместите 6,7 мл раствора в камеру SC4-18. Погрузите шпindelь SC4-18 в тестовый раствор и установите скорость 6 об/мин. По прошествии 1 минуты считайте значение вязкости. Измерения проводились при температуре 23±3°С. Измеренное значение вязкости раствора должно соответствовать критериям приемлемости 300-600 сП.

Таблица 21

Результаты вязкости перорального комбинированного раствора  
пантопразола 10 мг/15 мл (пример 7), шпindelь CS4-18

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряже ние сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температур а °С
6	397,42	6,00	79,5	7,92	23,8

Таблица 22

Результаты вязкости пантопразола 20 мг/15 мл (пример 8)  
пероральный комбинированный раствор, шпindelь CS4-18

Скорость (об/мин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряже ние сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температур а °С
6	402,41	6,00	31,87	7,92	23,4

Таблица 23

Результаты вязкости омепразола 20 мг/15 мл (пример 6)  
пероральный комбинированный раствор, шпindelь CS4-18

Скор ость (об/м ин)	Вязкость (сП)	Крутящий момент (%)	Напряже ние сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температура °С
6	408,91	81,8	32,39	7,92	23,3

Таблица 24

Результаты вязкости перорального комбинированного раствора  
эзомепразола (пример 9) 10 мг/15 мл, шпindelь CS4-18

Скоро сть (об/ми н)	Вязкость (сП)	Крутящи й момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температура °С
6	325,93	65,2	25,81	7,920	23,4

Таблица 25

Результаты вязкости эзомепразола (пример 10) 20 мг/15 мл перорального  
комбинированного раствора, шпindelь CS4-18

Скоро сть (об/ми н)	Вязкость (сП)	Крутящи й момент (%)	Напряжение сдвига Дин/см <sup>2</sup>	Скорость сдвига 1/с	Температу ра °С
6	343,43	68,7	27,20	7,920	23,4

#### Пример 13.

##### Измерение осмоляльности.

В отличие от твердых фармацевтических форм (капсул, таблеток), которые принимают с определенным количеством воды (около 250 мл воды), пероральные растворы обычно принимают в неразбавленной форме. Жидкие пероральные лекарственные препараты в принципе обладают гипертоническим действием, и их принимают без разбавления. Существуют пероральные жидкие фармацевтические формы лекарственных препаратов с очень высоким значением осмоляльности в 3500, 5000 и более мОсм/кг. Если такие жидкие лекарственные препараты принимать в неразбавленном виде, существует потенциальный риск осмотической диареи, которая ярко выражена в педиатрической группе пациентов.

По этим причинам осмоляльность растворов омепразола была определена для подтверждения приемлемой гипертоничности, чтобы гарантировать, что лекарство можно принимать в неразбавленной форме.

##### Результаты.

Осмоляльность измеряли с помощью осмометра Vogel 802. Измерения проводились на разбавленных образцах в соотношении 1:10.

Полученные результаты осмоляльности для растворов пантопразола 2 мг/мл, пантопразола 4 мг/мл и омепразола 4 мг/мл представлены ниже.

Таблица 26

Результаты осмоляльности раствора пантопразола  
2 мг/мл (пример 7 - первый состав)

Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1000 –1500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
Измерение	<b>Результаты</b>
1	1230
2	1220
3	1230

Таблица 27

Результаты осмоляльности раствора пантопразола  
4 мг/мл (пример 8 - первый состав)

Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1000 –1500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
Измерение	<b>Результаты</b>
1	1810
2	1850
3	1840

Таблица 28

Результаты осмоляльности раствора пантопразола 4 мг/мл  
(пример 8 - первый состав)

Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1000 –1500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
Измерение	<b>Результаты</b>
1	1100
2	1110
3	1110

Предпочтительный диапазон осмоляльности для растворов пантопразола 2 мг/мл; 4 мг/мл и омепразола 4 мг/мл составляет 1000-1500 мОсм/кг.

Таблица 29

Результаты осмоляльности раствора эзомепразола  
2 мг/мл (пример 9 - первый состав)

<b>Раствор эзомепразолу 2 мг/мл</b>	
Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1000 –1500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
Измерение	<b>Результаты</b>
1	1010
2	1090
3	1100

Предпочтительный диапазон осмоляльности для раствора эзомепразола 2 мг/мл; 4 мг/мл и для раствора эзомепразола 4 мг/мл составляет 1000-1500 мОсм/кг.

Таблица 30  
 Результаты осмоляльности раствора эзомепразола  
 4 мг/мл (пример 10 - первый раствор)

<b>Раствор эзомепразола 4 мг/мл</b>	
Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1000 – 1500 мОсм/кг</i>
Температура	25°C
Измерение	Результаты
1	1100
2	1160
3	1170

Таблица 31  
 Результаты осмоляльности разбавителя  
 (второй раствор) 10 мл

Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1500 – 2500 мОсм/кг</i>
Температура	25°C
Измерение	Результаты
1	1850
2	1880
3	1730

Предпочтительный диапазон осмоляльности для разбавителя (второй состав) составляет 1500-2500 мОсм/кг.

Полученные результаты осмоляльности для пантопразола 10 мг/15 мл, пантопразола 20 мг/15 мл и омепразола 20 мг/15 мл, эзомепразола 10 мг/15 мл и эзомепразола 20 мг/15 мл при пероральном приеме представлены ниже.

Таблица 32  
 Результаты осмоляльности комбинированного перорального  
 раствора омепразола 20 мг/15 мл (пример 6).

<b>Пероральный раствор Омепразол 2 мг/мл</b>	
Параметр	Осмоляльность
<i>Ограничения</i>	<i>1500 – 2500 мОсм/кг</i>
Температура	25°C
Измерение	Результаты
1	1100
2	1190
3	1180

Таблица 33  
 Результаты осмоляльности комбинированного перорального раствора пантопразола 10 мг/15 мл (пример 7)

<b>Пероральный раствор пантопразола 2 мг/мл</b>	
<b>Параметр</b>	<b>Осмоляльность</b>
<i>Ограничения</i>	<i>1500 –2500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
<b>Измерение</b>	<b>Результаты</b>
1	1810
2	1850
3	1840

Таблица 34  
 Результаты осмоляльности перорального раствора пантопразола 20 мг/15 мл (пример 8)

<b>Пероральный раствор пантопразола 20 мг/15 мл</b>	
<b>Параметр</b>	<b>Осмоляльность</b>
<i>Ограничения</i>	<i>1500 –2500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
<b>Измерение</b>	<b>Результаты</b>
1	1850
2	1870
3	1860

Таблица 35  
 Результаты осмоляльности раствора эзомепразола 10 мг/15 мл (пример 9)

<b>Раствор эзомепразола 10 мг/15 мл</b>	
<b>Параметр</b>	<b>Осмоляльность</b>
<i>Ограничения</i>	<i>1500 - 2500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
<b>Измерение</b>	<b>Результаты</b>
1	1650
2	1670
3	1620

Таблица 36  
 Результаты осмоляльности перорального раствора эзомепразола 20 мг/15 мл (пример 10)

<b>Раствор эзомепразола 20 мг/15 мл</b>	
<b>Параметр</b>	<b>Осмоляльность</b>
<i>Ограничения</i>	<i>1500 - 2500 мОсм/кг</i>
<b>Температура</b>	<b>25°С</b>
<b>Измерение</b>	<b>Результаты</b>
1	1720
2	1770
3	1500

Вывод.

Осмоляльность комбинированных пероральных растворов омепразола, пантопразола и эзомепразола в комбинированной форме находится в пределах допустимого для перорального раствора диапазона

1500-2500 мОсм/кг. Таким образом, комбинированный раствор подходит для прямого перорального приема.

Пример 12.

Оценка вкусовых характеристик.

Результаты оценки вкусовых характеристик каждого из примеров 6-8 представлены в табл. 37 и на фиг. 4 соответственно.

Таблица 37

## Результаты оценки вкусовых характеристик

Продукт	Пантопразол 10 мг/15 мл Пероральный раствор	Пантопразол 20 мг/15 мл Пероральный раствор	Омепразол 2 мг/15 мл Пероральный раствор	Омепразол 10 мг/15 мл Пероральный раствор
<i>Волонтер</i>	<i>Оценка</i>			
1	4	5	3	5
2	5	4	4	5
3	4	5	2	4
4	5	3	3	5
5	5	4	3	5
6	4	3	2	4
7	5	5	4	4
8	4	4	3	5

## Ключ

Вкус	Оценка
Очень хорошо	5
Хорошо	4
Средне	3
Плохо	2
Очень плохо	1

Результаты графически представлены на фиг. 4.

Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что пантопразол 2 мг/мл и пантопразол 4 мг/мл показали очень хорошие вкусовые характеристики, в то время как омепразол 4 мг/мл показал более горький вкус, чем другие.

Результаты оценки вкусовых характеристик каждого продукта представлены в табл. 38 и фиг. 5 соответственно.

Таблица 38

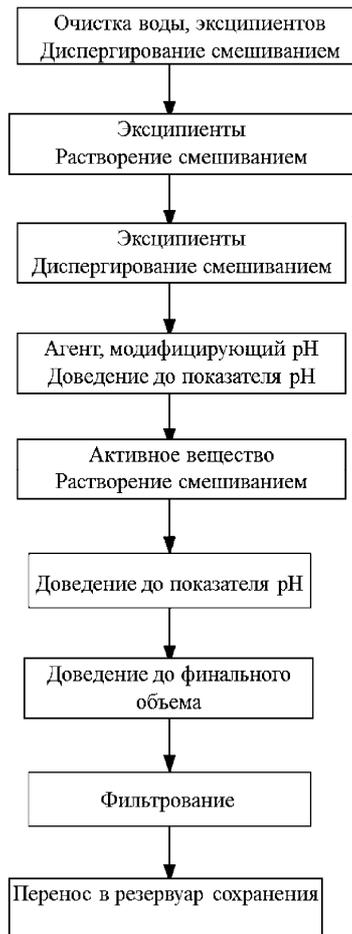
Результаты оценки вкусовых характеристик -  
эзомепразол в сравнении с омепразолом

Продукт	Эзомепразол 10 мг/15 мл Пероральный раствор	Омепразол 10 мг/15 мл Пероральный раствор	Эзомепразол 20 мг/15 мл Пероральный раствор	Омепразол 20 мг/15 мл Пероральный раствор
<i>Волонтер</i>	<i>Оценка</i>			
1	5	4	4	3
2	5	4	4	5
3	4	5	4	3
4	3	3	5	3
5	5	4	4	4
6	5	3	5	3
7	4	5	4	4
8	5	4	5	3

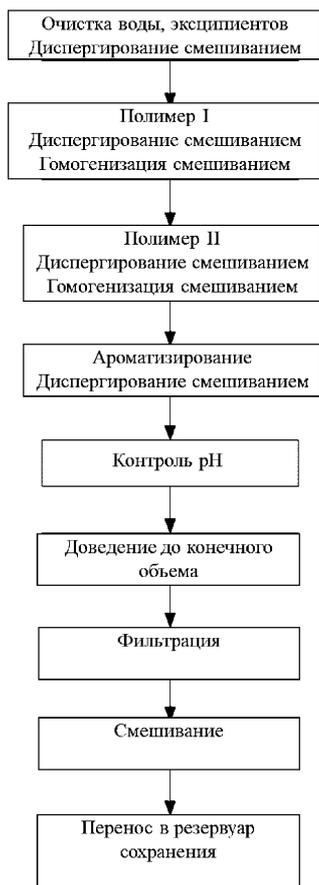
Из представленных выше данных можно сделать вывод, что эзомепразол 2 мг/мл продемонстрировал очень хорошие результаты по вкусовым характеристикам. Эзомепразол 4 мг/мл продемонстрировал очень хорошие или хорошие результаты по вкусовым характеристикам по сравнению с пероральным раствором омепразола 20 мг/15 мл, который продемонстрировал среднюю оценку вкусовых качеств. В частности, пероральный раствор эзомепразола 20 мг/15 мл является менее горьким, чем пероральный раствор омепразола 20 мг/15 мл, поэтому нет необходимости улучшать вкусовые характеристики ни при более низкой, ни при более высокой концентрации.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

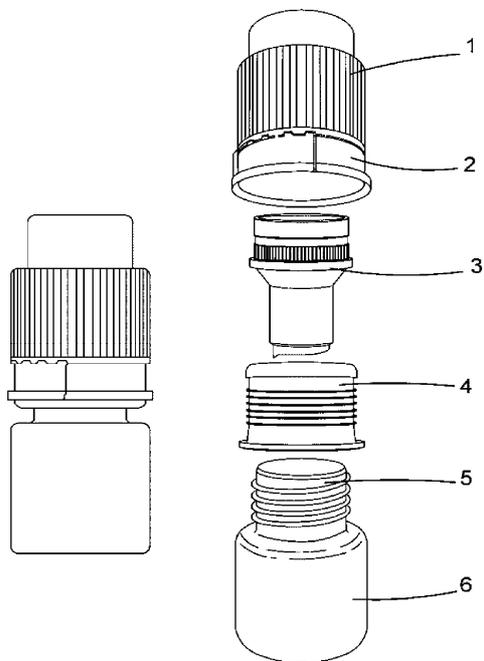
1. Фармацевтический состав в форме жидкого лекарственного средства с pH от 8 до 9, полученный путем комбинирования первого состава, представляющего собой жидкость с pH от 11,5 до 12,5, содержащую замещенный бензимидазол, выбранный из омепразола, пантопразола и эзомепразола, или его энантиомер, соль или гидрат, в концентрации от 0,5 до 5 мг/мл, фосфатный буферный агент, основание, выбранное из гидроксида натрия или калия и антиоксиданта; и второго состава, представляющего собой жидкость с pH от 7 до 9, содержащую разбавитель; и агент, модифицирующий pH, который представляет собой бикарбонат натрия.
2. Фармацевтический состав по п.1, в котором буферный агент представляет собой дигидрофосфат натрия.
3. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором антиоксидант представляет собой производное тиола, предпочтительно N-ацетил L-цистеин.
4. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором первый и/или второй состав содержит один или несколько дополнительных компонентов, выбранных из группы диспергирующих агентов, агентов повышения вязкости, связывающих агентов, ароматизаторов, подсластителей и консервантов.
5. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором первая композиция имеет вязкость от 0,15 до 0,45 Па.с (от 150 до 450 сантипуаз), измеренную с помощью вискозиметра DV2T RV.
6. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором вторая композиция имеет вязкость от 0,35 до 0,65 Па.с (от 350 до 650 сантипуаз), измеренную с помощью вискозиметра DV2T RV.
7. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором комбинированный раствор имеет вязкость от 0,3 до 0,6 Па.с (от 300 до 600 сантипуаз), измеренную с помощью вискозиметра DV2T RV.
8. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, в котором осмоляльность комбинированного раствора составляет от 1500 до 2500 мОсм/кг, измеренная с помощью осмометра Vogel 802.



Фиг. 1

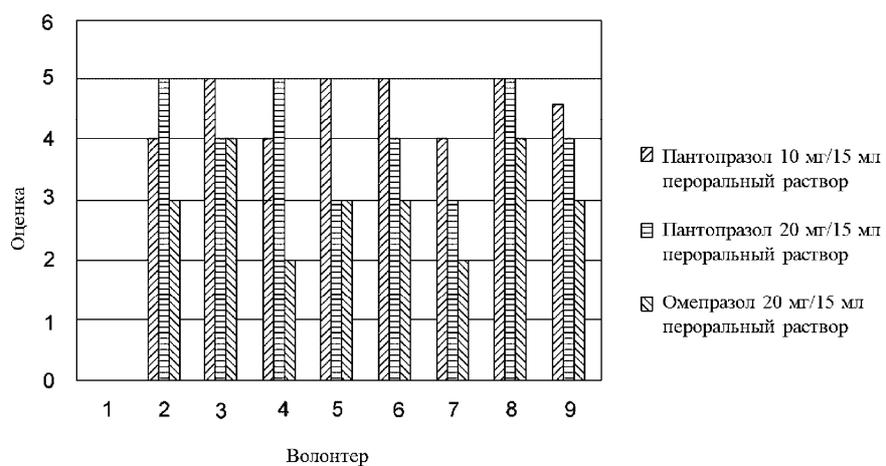


Фиг. 2



Фиг. 3

## Вкусовые характеристики



Фиг. 4

