



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0037543

(51)^{2020.01} A61K 9/28; A61K 33/10; A61K 47/32; (13) B
A61K 9/16; A61P 1/04; A61K 9/24;
A61K 9/50; A61K 31/4439; A61K 9/20

(21) 1-2020-03933

(22) 28/01/2019

(86) PCT/KR2019/001183 28/01/2019

(87) WO2019/147094 01/08/2019

(30) 10-2018-0010987 29/01/2018 KR

(45) 27/11/2023 428

(43) 26/10/2020 391A1

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu Seoul 03742, Korea

(72) CHOI, Jong Seo (KR); KIM, Min Soo (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong Lae (KR).

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA OMEPRAZOL VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó và natri bicacbonat, và phương pháp bảo chế dược phẩm này. Cụ thể là, sáng chế đề xuất dược phẩm ổn định bằng cách ngăn omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó, khỏi tiếp xúc trực tiếp với natri bicacbonat, để giảm việc tạo ra các tạp chất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và natri bicacbonat, và phương pháp bào chế dược phẩm này. Cụ thể là, sáng chế đề xuất dược phẩm ổn định bằng cách ngăn omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó khỏi tiếp xúc trực tiếp với natri bicacbonat, để giảm việc tạo ra các tạp chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Omeprazol có tên hóa học là 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl-1H-benzimidazol. Omeprazol tồn tại ở hai dạng đồng phân: đồng phân R và đồng phân S. Đồng phân S đã được biết là có tác dụng điều trị và các tác dụng phụ tuyệt vời so với đồng phân R. Đồng phân S là (S)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-metyl]sulfinyl-1H-benzimidazol, thường được gọi là esomeprazol.

Esomeprazol là chất ức chế bơm proton đại diện (PPI) được sử dụng để điều trị chứng khó tiêu, bệnh loét đường tiêu hóa, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, Zollinger-Ellison syndrome, và các bệnh tương tự.

Trong lĩnh vực kỹ thuật này, đã biết là omeprazol, đặc biệt là, esomeprazol, dễ bị thoái hóa hoặc biến đổi trong môi trường axit hoặc trung tính. Cụ thể hơn là, esomeprazol được biết là có thời gian bán rã trong dung dịch nước có độ pH= 3 hoặc thấp hơn là dưới 10 phút. Như vậy, sự phân rã của esomeprazol được xúc tác bởi hợp chất axit, và cũng bị ảnh hưởng của độ ẩm, nhiệt độ, dung môi hữu cơ và ánh sáng.

Do đó, có nhu cầu lớn về chế phẩm ổn định chứa esomeprazol. Để giải quyết vấn đề về độ ổn định, bằng sáng chế Hàn quốc số 384960 mô tả phương pháp điều chế viên tròn nhỏ chứa muối magie của esomeprazol, sau đó bao bằng lớp bao tan trong ruột, bổ

sung tá dược, và bào chế thành viên nén. Dược phẩm được bào chế dựa trên phương pháp này hiện đang bán trên thị trường với nhãn hiệu là Nexium®.

Tuy nhiên, viên nén được bao tan trong ruột như Nexium® không thích hợp để điều trị các bệnh cần có hiệu quả điều trị ngay lập tức sau khi sử dụng như các bệnh liên quan đến độ axit dạ dày, do nó được thiết kế để được hòa tan và hấp thụ trong ruột chứ không hấp thụ ngay trong dạ dày.

Korean Patent No. 1104349 mô tả viên nén được bao tan trong ruột và viên nang trong đó độ ổn định và các đặc tính không đáp ứng đủ của omeprazol được cải thiện bằng cách bào chế chế phẩm phân tán rắn chứa magie oxit và povidon.

Công bố đơn Hàn Quốc số 10-1996-0003605 mô tả phương pháp điều chế chế phẩm phân tán rắn chứa omeprazol làm hoạt chất trong đó beta-xyclodextrin và natri hydroxit được cho vào làm chất làm ổn định. Tuy nhiên, sáng chế này phải sử dụng natri hydroxit một cách không mong muốn, là chất gây hại cho cơ thể người. Quy trình bào chế chất phân tán rắn bao gồm việc hòa tan hoạt chất, omeprazol, trong dung môi, trong đó cần chất làm ổn định cụ thể như natri hydroxit để làm ổn định omeprazol.

Để giải quyết vấn đề này, Patent Hàn quốc số 679767 mô tả phương pháp sử dụng chất đệm như natri bicacbonat cho omeprazol.

Tuy nhiên, việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat có nhược điểm là làm giảm hiệu quả của omeprazol và gây ra các tác dụng phụ. Cụ thể là, khi natri bicacbonat được sử dụng với lượng lớn, dạ dày bị phình to lên làm tăng đau đớn ở các bệnh nhân nguy kịch. Việc hấp thụ natri bicacbonat có thể gây ra ợ hơi đồng thời ợ hơi có thể làm cho axit dạ dày trào ngược lên phía trước, làm nặng thêm bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Ngoài ra, các bệnh nhân có các triệu chứng như cao huyết áp hoặc suy tim cần tránh sử dụng natri vì có thể gây ra triệu chứng cao huyết áp. Do đó, không thích hợp để sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cho bệnh nhân có các triệu chứng này. Ngoài ra, việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cho bệnh nhân có các biến chứng khác nhau có nguy cơ gây ra bệnh nhiễm kiềm chuyển hóa. Hơn nữa, do chất đệm làm thay đổi độ pH của dạ dày và nước tiểu có thể ảnh hưởng đến khả năng hấp thụ, phân tán và quá trình

chuyển hóa của dược chất, nên việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cùng với omeprazol cần được quan tâm hơn.

Ngoài ra, do sự tương hợp giữa omeprazol hoặc chất đồng phân quang học của nó và natri bicacbonat là không tốt nên việc tiếp xúc với nhau có thể tạo ra các tạp chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các tác giả sáng chế phát triển chế phẩm chứa natri bicacbonat làm chất làm giảm axit trong dạ dày để làm tăng độ pH trong dạ dày để làm ổn định omeprazol hoặc chất đồng phân quang học của nó vốn không ổn định ở độ pH thấp. Tuy nhiên, để giải quyết vấn đề về độ tương thích nếu chứa đồng thời omeprazol hoặc chất đồng phân quang học của nó và natri bicacbonat, các tác giả sáng chế sử dụng các chất bao ngoài khác nhau sau khi thực hiện các thử nghiệm và nghiên cứu trong một thời gian dài để chắc chắn rằng rượu polyvinyl là thích hợp nhất, dựa trên đó tạo ra sáng chế này.

Cũng khẳng định được rằng rượu polyvinyl không chỉ ngăn ngừa omeprazol hoặc chất đồng phân quang học của nó khỏi tiếp xúc với natri bicacbonat để tăng độ ổn định của dược phẩm mà còn được sử dụng để bao ngoài viên nén để tăng thêm độ ổn định của dược phẩm. Như vậy, sáng chế đề xuất dược phẩm có độ ổn định được cải thiện rất nhiều.

Giải pháp

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và natri bicacbonat, và chứa thêm rượu polyvinyl làm chất bao.

Mô tả chi tiết sáng chế

Omeprazol có thể là dạng đồng phân quang học bất kỳ của đồng phân S hoặc đồng phân R, tốt hơn là, đồng phân S, nghĩa là, esomeprazol.

thuật ngữ "muối được dụng" như được sử dụng ở đây, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối kim loại chứa natri, kali, canxi, magie, kẽm, liti, v.v., hoặc muối nhôm. Trong số các chất này, muối magie là được ưu tiên.

Omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể ở dạng solvat chứa hydrat như monohydrat, dihydrat hoặc trihydrat, và có thể ở dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể.

Natri bicacbonat có thể được sử dụng làm chất làm giảm độ axit trong dạ dày để làm ổn định omeprazol hoặc chất đồng phân quang học của nó không ổn định ở độ pH thấp.

Chất bao theo sáng chế tách biệt và/hoặc ngăn chặn omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó khỏi tiếp xúc trực tiếp với natri bicacbonat, do đó nó đóng vai trò làm tăng độ tương thích.

Sáng chế đề cập đến được phẩm, khác biệt ở chỗ gồm có lớp thứ nhất chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó; lớp thứ hai chứa rượu polyvinyl làm chất bao; và lớp thứ ba chứa natri bicacbonat làm chất làm giảm độ axit trong dạ dày.

Hơn nữa, chất bao theo sáng chế được sử dụng để bao phần bên ngoài của được phẩm, để nó đóng vai trò làm tăng độ ổn định.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa thêm lớp thứ tư chứa rượu polyvinyl làm chất bao.

Chất bao trong các lớp thứ hai và thứ tư nêu trên có với lượng từ 0,1 đến 7 phần theo trọng lượng, tốt hơn là, từ 0,5 đến 5 phần theo trọng lượng dựa trên 1 phần theo trọng lượng omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo các bước sau đây:

trước tiên là bao lớp thứ nhất cho lõi bằng dung dịch bao chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất;

bao sản phẩm được bao lớp thứ nhất bằng dung dịch lớp bao thứ hai chứa rượu polyvinyl để bào chế sản phẩm đã được bao lớp thứ hai;

tạo viên nén từ sản phẩm đã được bao lớp thứ hai bằng natri bicacbonat để bào chế viên nén có lõi; và

bao viên nén có lõi bằng dung dịch lớp bao thứ ba chứa rượu polyvinyl.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa 20mg hoặc 40mg esomeprazol magie trihydrat so với esomeprazol, và 800mg natri bicacbonat, có thể được bào chế dựa trên các bước sau:

trước tiên bao lớp thứ nhất cho lõi bằng dung dịch bao chứa esomeprazol magie trihydrat để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất;

bao sản phẩm đã được bao lớp thứ nhất bằng dung dịch lớp bao thứ hai chứa rượu polyvinyl để bào chế sản phẩm đã được bao lớp thứ hai;

tạo viên nén từ sản phẩm đã được bao lớp thứ hai bằng natri bicacbonat để bào chế viên nén có lõi; và

bao viên nén có lõi bằng dung dịch lớp bao thứ ba chứa rượu polyvinyl.

Hiệu quả có lợi theo sáng chế

Sáng chế đề cập đến được phẩm có độ ổn định tăng, chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó, và natri bicacbonat. Trong được phẩm theo sáng chế, omeprazol bị ngăn không tiếp xúc với natri bicacbonat để tăng độ tương thích, đồng thời viên nén được bao để tăng thêm độ ổn định.

Được phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng viên nén một lớp, để dễ bào chế và tăng độ ổn định. Ngoài ra, được phẩm được hòa tan ngay lập tức và được hấp thụ trong dạ dày để đạt được tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng tăng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ được cung cấp nhằm mục đích hiểu rõ hơn mục đích minh họa nhưng không làm giới hạn phạm vi bảo hộ.

[Ví dụ 1]

Bào chế viên nén esomeprazol chứa PVA (rượu polyvinyl) làm chất bao

Viên nén esomeprazol chứa PVA được bào chế theo phương pháp như sau.

1. Lớp bao thứ nhất

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, sau đó bổ sung arginin, simethicon, nước tinh khiết, esomeprazol magie trihydrat (22,3mg; 20,00mg so với esomeprazol), magie oxit, và bột talc, khuếch tán chúng, để bào chế dung dịch bao. Các viên đường được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất.

2. Lớp bao thứ hai

Rượu polyvinyl (7,4mg; 0,7% theo trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén), bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, và natri lauryl sulfat được cho vào và phân tán trong nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Sản phẩm được bao lớp thứ nhất của quy trình bao lớp thứ nhất được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ hai.

3. Nghiền và tạo viên nén

Sản phẩm được bao lớp thứ hai, natri bicacbonat (800mg), copovidon, và crospovidon được cho vào máy trộn để trộn, sau đó bổ sung natri stearyl fumarat và chất bôi trơn để bào chế hạt. Các hạt được bào chế được tạo viên nén.

4. Lớp bao thứ ba

Rượu polyvinyl (15,5mg; 1,5% theo trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén), bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, natri lauryl sulfat, oxit sắt đỏ, oxit sắt đen, và oxit sắt vàng được cho vào nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Nhân viên nén được cho vào máy bao, phun dung dịch bao, tạo lớp bao và sấy khô để thu được viên nén được bao màng mỏng cuối cùng.

[Ví dụ so sánh 1]

Bào chế viên nén esomeprazol chứa hydroxypropyl metylxeluloza làm chất bao

Viên nén được bào chế theo phương pháp dưới đây, miễn là hydroxypropyl methylxeluloza được sử dụng làm chất bao cho lớp bao thứ hai và trong các bước bao lớp bao thứ ba, thay cho rượu polyvinyl được sử dụng trong Ví dụ 1.

1. Lớp bao thứ nhất

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, sau đó bổ sung simethicon, esomeprazol magie trihydrat, magie oxit, bột talc, polyetylen glycol, và Tween80 khuếch tán chúng, để bào chế dung dịch bao. Các viên đường được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất.

2. Lớp bao thứ hai

Hydroxypropyl methylxeluloza, polyetylen glycol, natri hydroxit, simethicon, và bột talc được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Sản phẩm đã được bao lớp thứ nhất được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao để bào chế sản phẩm đã được bao lớp thứ hai.

3. Nghiền và tạo viên nén

Sản phẩm đã được bao lớp thứ hai, natri bicacbonat, copovidon, và crospovidon được cho vào máy trộn để trộn, sau đó bổ sung natri stearyl fumarat để tạo ra hạt. Các hạt này được tạo thành viên nén.

4. Lớp bao thứ ba

Hydroxypropyl methylxeluloza, titanium oxit, bột talc, polyetylen glycol, oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ, và oxit sắt đen được cho vào nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Nhân viên nén được cho vào máy bao, phun dung dịch bao, coating, và sấy khô để thu được viên nén được bao màng mỏng cuối cùng.

[Ví dụ so sánh 2 và 3]

Bào chế viên nén esomeprazol chứa hydroxypropyl methylxeluloza (HPMC) hoặc rượu polyvinyl (PVA) làm chất bao

Viên nén của Ví dụ so sánh 2 và 3 được bào chế theo phương pháp để bào chế viên nén nêu trong Ví dụ 1, miễn là Ví dụ so sánh 2 và 3 sử dụng HPMC, thay cho PVA, làm chất bao thứ hai và chất lớp bao thứ ba.

Loại chất bao được sử dụng để bào chế sản phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 đến 3 được thể hiện trong 1 dưới đây.

[Bảng 1]

	Chất bao lớp thứ hai	Chất bao lớp thứ ba
Ví dụ 1	PVA	PVA
Ví dụ so sánh 1	HPMC	HPMC
Ví dụ so sánh 2	HPMC	PVA
Ví dụ so sánh 3	PVA	HPMC

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Thử nghiệm về độ tinh khiết

Thử nghiệm về độ ổn định của viên nén trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 được thực hiện trong các điều kiện được thúc đẩy. Lượng tạp chất được đo bằng cách sử dụng các điều kiện phân tích dưới đây.

<Điều kiện phân tích>

- 1) Máy đo: quang phổ kế UV (đo theo bước sóng: 305 nm)
- 2) Cột: Phenomenex Luna C₁₈ (4,6 × 150 mm, 3 μm) hoặc cột tương đương
- 3) Thể tích tiêm: 50 μL
- 4) Tốc độ dòng: 1.0 ml/phút
- 5) Nhiệt độ cột: Nhiệt độ không đổi gần 30°C
- 6) Nhiệt độ mẫu: Nhiệt độ không đổi gần 4°C
- 7) Pha động:

Pha động A – Dung dịch trong đó chất lỏng hỗn hợp của dung dịch đệm ở độ pH= 8,7, axetonitril, và metanol (7:2:1) được điều chỉnh để có độ pH=8,7 bằng n-butylamin

Pha động B - Dung dịch đệm ở độ pH= 8,7 và axetonitril (2:8)

Thời gian (phút)	Pha động A	Pha động B
0	100	0
20	100	0
25	70	30
35	80	20
40	80	20
45	100	0
50	100	0

Dung dịch đệm ở độ pH= 8,7 được bào chế như sau: 0,71g natri perchlorat (NaClO_4) và 5mL n-butylamin được lấy để cho vào bình nón đo thể tích có dung tích 1 lít, sau đó đổ đầy nước tinh khiết vào bình nón cho đến vạch mốc và điều chỉnh độ pH đến 8,7 bằng axit perchloric.

Các kết quả phân tích tạp chất được thể hiện trong các Bảng từ 2 đến 4 dưới đây.

[Bảng 2]

Lượng omeprazol sulfon (cụ thể: không lớn hơn 0,5%)

	Tình trạng ban đầu	1 tháng ở các điều kiện thúc đẩy	3 tháng ở các điều kiện thúc đẩy
Ví dụ 1	0,08 %	0,11 %	0,15 %
Ví dụ so sánh 1	0,10 %	0,19 %	0,39 %
Ví dụ so sánh 2	0,10 %	0,15 %	0,29 %
Ví dụ so sánh 3	0,10 %	0,15 %	0,29 %

Như thể hiện trong bảng 2 nêu trên, có thể khẳng định là viên nén của Ví dụ 1 có lượng omeprazol sulfon thấp nhất, và do đó có độ ổn định cao nhất. Trong trường hợp 3 tháng ở các điều kiện nghiêm ngặt, các ví dụ so sánh từ 1 đến 3 có lượng tạp chất omeprazol sulfon tăng gấp 2 lần thời gian so với Ví dụ 1.

Hơn nữa, Ví dụ so sánh 1 sử dụng HPMC, thay cho PVA, làm chất bao ở cả lớp thứ hai và lớp thứ ba thể hiện độ ổn định thấp hơn so với Ví dụ so sánh 2 và 3 sử dụng PVA làm chất bao chỉ ở lớp bao thứ hai hoặc lớp thứ ba.

[Bảng 3]

Lượng từng tạp chất chưa xác định được (cụ thể: không lớn hơn 0,2%)

	Tình trạng ban đầu	1 tháng ở điều kiện nghiêm ngặt	3 tháng ở điều kiện nghiêm ngặt
Ví dụ 1	0,01 %	0,05 %	0,10 %
Ví dụ so sánh 1	0,09 %	0,24 %	0,51 %
Ví dụ so sánh 2	0,06 %	0,19 %	0,32 %
Ví dụ so sánh 3	0,06 %	0,19 %	0,32 %

Như thể hiện trong bảng 3 nêu trên, có thể khẳng định là viên nén của Ví dụ 1 có lượng mỗi tạp chất chưa xác định nhỏ nhất, và như vậy có độ ổn định cao nhất. Trong trường hợp 1 tháng và 3 tháng ở các điều kiện khắc nghiệt, Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 có lượng từng tạp chất chưa biết cao gấp từ 3 đến 5 lần so với Ví dụ 1. Trong trường hợp 1 tháng và 3 tháng ở các điều kiện khắc nghiệt, lượng tạp chất trong các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 đều cao hơn mức cụ thể là 0,2%, có nghĩa là các kết quả của thử nghiệm về độ ổn định không đáp ứng tiêu trí đề ra để được chấp thuận.

Ngoài ra, Ví dụ so sánh 1 sử dụng HPMC, thay cho PVA, làm chất bao ở cả lớp thứ hai và lớp thứ ba, cho thấy độ ổn định thấp hơn so với Ví dụ so sánh 2 và 3 sử dụng PVA làm chất bao chỉ ở một trong hai lớp bao thứ hai hoặc thứ ba.

[Bảng 4]

Tổng lượng tạp chất (cụ thể: không lớn hơn 2,0%)

	Tình trạng ban đầu	1 tháng ở điều kiện nghiêm ngặt	3 tháng ở điều kiện nghiêm ngặt
Ví dụ 1	0,04 %	0,32 %	0,87 %
Ví dụ so sánh 1	0,29 %	1,08 %	1,11 %

Ví dụ so sánh 2	0,19 %	0,58 %	1,33 %
Ví dụ so sánh 3	0,19 %	0,58 %	1,33 %

Như thể hiện trong bảng 4 nêu trên, có thể khẳng định là viên nén của Ví dụ 1 có tổng lượng tạp chất ít nhất, và do đó là được phẩm ổn định nhất.

Tóm lại, có thể khẳng định là viên nén của Ví dụ 1 tăng đáng kể độ ổn định về lượng mỗi tạp chất chưa xác định và tổng lượng tạp chất, so với các viên nén của Ví dụ so sánh từ 1 đến 3.

Hơn nữa, thu được độ ổn định cao nhất khi sử dụng rượu polyvinyl làm chất bao để ngăn ngừa tiếp xúc giữa omeprazol và natri bicacbonat, và cũng sử dụng rượu polyvinyl làm chất bao để bao bên ngoài viên nén.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm, khác biệt ở chỗ dược phẩm này gồm có:

lớp thứ nhất chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó;

lớp thứ hai chứa rượu polyvinyl làm chất bao;

lớp thứ ba chứa natri bicacbonat làm chất làm giảm độ axit trong dạ dày; và

lớp thứ tư chứa rượu polyvinyl làm chất bao.

2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ chất bao trong các lớp bao thứ hai và thứ tư có mặt với lượng từ 0,1 đến 7 phần theo trọng lượng dựa trên 1 phần theo trọng lượng omeprazol, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó.

3. Dược phẩm theo điểm 2, khác biệt ở chỗ chất bao trong các lớp bao thứ hai và thứ tư có mặt với lượng từ 0,5 đến 5 phần theo trọng lượng dựa trên 1 phần theo trọng lượng omeprazol, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó.

4. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó là esomeprazol.

5. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó là muối magie của esomeprazol.

6. Phương pháp bào chế dược phẩm chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó; và natri bicacbonat, khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm các bước:

trước tiên bao nhân bằng dung dịch bao chứa omeprazol, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất;

bao sản phẩm được bao lớp thứ nhất bằng dung dịch lớp bao thứ hai chứa rượu polyvinyl để bào chế sản phẩm đã được bao lớp thứ hai;

tạo viên nén từ sản phẩm đã được bao lớp thứ hai bằng natri bicacbonat để bào chế viên nén có lõi; và

bao viên nén có lõi bằng dung dịch lớp bao thứ ba chứa rượu polyvinyl.

7. Phương pháp bào chế dược phẩm chứa 20mg hoặc 40mg esomeprazol magie trihydrat dựa trên trọng lượng của esomeprazol, và 800mg natri bicacbonat, khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm các bước:

trước tiên bao lớp thứ nhất cho lõi bằng dung dịch bao chứa esomeprazol magie trihydrat để bào chế sản phẩm được bao lớp thứ nhất;

bao sản phẩm đã được bao lớp thứ nhất bằng dung dịch lớp bao thứ hai chứa rượu polyvinyl để bào chế sản phẩm đã được bao lớp thứ hai;

tạo viên nén từ sản phẩm đã được bao lớp thứ hai bằng natri bicacbonat để bào chế viên nén có lõi; và

bao viên nén có lõi bằng dung dịch lớp bao thứ ba chứa rượu polyvinyl.