



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(21) 96000409

(22) 16.06.93

(31) 92/07249

(32) 16.06.92

(33) FR

(46) 24.11.99, Бюл. №3 (15)

(86) PCT/FR 93/00582, (16.06.93)

(72) Дебрежа Патрис (FR); Жерар Ледюк (FR)

(71)(73) ЭТИФАРМ (ES)

(56) EP, патент №0247983, кл. А 61 К 31/44, 1987 г.

(54) МИКРОГРАНУЛЫ ОМЕПРАЗОЛА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Настоящее изобретение касается стабильных микрогранул омепразола, содержащих нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала, покрытую активным слоем, содержащим омепразол, разбавленный фактически равным количеством маннита, и внешний слой, защищающий от воздействия желудочного сока.

Оно касается также способа получения таких композиций.

Настоящее изобретение касается фармацевтических микрогранул омепразола, защищенных от воздействия желудочного сока, обладающих стабильностью в течение времени, отвечающего фармацевтическим требованиям, и способа получения таких гранул.

Омепразол или 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол, противоязвенное вещество, которое понижает желудочно-кишечную кислотную секрецию, хорошо известно и описано в шведском патенте №7804231 (Aktiebolaget Hassle Fack).

Известно также, что омепразол обладает очень низкой растворимостью в воде, однако, в щелочных растворах он, напротив, весьма растворим, и что в кислой среде он быстро разлагается. Период его полураспада составляет десять минут в водных растворах с рН ниже 4, восемнадцать часов при рН, равном 6,5, и примерно 300 дней при рН равном 11.

Поэтому при оральном приеме омепразола необходимо защищать такую фармацевтическую форму активного вещества от желудочного сока как желатиновые капсулы, таблетки или порошок, чтобы предотвратить любой контакт активного вещества с кислой средой до завершения его растворения в кишечнике, где омепразол должен всасываться; иными словами, пока рН окружающей среды не превысит 6,8.

Характеристики растворения оральных рецептур омепразола *in vitro*, так же как результаты биологической пригодности, полученные для человека с помощью этих оральных рецептур, состоящих из защищенных гранул, были описаны в *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (1985; 20 (suppl. 108: 113-120, Pilbran A., Cederberg C.).

Однако, было обнаружено, что обычные кишечные гранулы не обладают достаточной стабильностью во времени для того, чтобы применять их в удовлетворительной фармацевтической форме (желатиновые капсулы или таблетки из микрогранул), так как быстро наблюдается разложение активной основы, если их помещают в обычные условия применения (комнатная температура 25°C, влажность между 40 и 75%) с образованием вредных продуктов разложения, таких как описано, например, в *Acta Chemica Scandinavia*, 43 (1989), 536-548 (Arne Bradstrom и др.).

С целью преодоления этих недостатков специально было предложено (EP-A-0247983, Hassle A-G) смешивать надлежащее количество омепразола и щелочной соли натрия, калия, кальция, магния или аммония с массой покрывающих производных целлюлозы и дезинтегрирующих агентов с целью получения путем экструзии зерен, состав которых является буферным и pH которого находится в щелочной области между 7 и 12.

Затем микрогранулы, полученные таким образом, обычно защищают от воздействия желудочного сока, чтобы они соответствовали стандартам растворения и сопротивления воздействию желудочного сока, определенным для оптимального орального приема продукта, т.е. растворение - более, чем 75% через 30 мин. в водной среде с pH, равным 6,8 и сопротивление воздействию желудочного сока - более 85% через 2 часа в среде с pH, равным 1,2.

Тем не менее, этот метод получения имеет ряд существенных недостатков, как с технической, так и с экономической точки зрения. Первым из них является необходимость приготовления композиций, продуктов и смесей с риском общей токсичности и нестабильности в процессе получения. Кроме того, необходимо применение специальной и дорогостоящей аппаратуры, что повышает цену активной основы и приводит к стоимости конечного продукта, чрезмерно высокой для широкомасштабного применения его во всем мире, причем дневная стоимость лечения, связанного с применением такого продукта, является гораздо более значительной, чем стоимость лечения с применением соли висмута и метронидазола или макролида, действующих в качестве противокислотных агентов и агентов, разрушающих *Helicobacter pylori* (ответственных за большинство желудочно-кишечных язв).

Настоящее изобретение устраняет эти недостатки. Оно касается новых стабильных микрогранул омепразола, защищающих его от воздействия желудочного сока и способа их получения в благоприятных экономических условиях.

В соответствии с изобретением омепразол используют в виде порошка, разбавленного практически равным количеством маннита до получения однородной стабильной суспензии, и обеспечения большей равномерности содержания омепразола при нанесении на нейтральные зерна, состоящие из смеси сахара и крахмала.

Итак, настоящее изобретение касается стабильных микрогранул омепразола, отличающихся тем, что они содержат нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала, покрытую активным слоем, содержащим омепразол, разбавленный фактически равным количеством маннита, и внешний слой, защищающий от воздействия желудочного сока.

Разбавленный порошок в соответствии с изобретением означает смесь порошка омепразола, порошка маннита, лаурилсульфата натрия и карбоксиметилкрахмала.

Предпочтительно, смешанные порошки имеют фактически одинаковый размер частиц, который составляет менее 100 микрон.

Фактически равные количества означают, что массовое соотношение порошок омепразол/порошок маннита составляет около 1, т.е. между 0,9 и 1,2. Нейтральные сердцевинки, состоящие из сахара и крахмала в массовом соотношении: 4 части на 1 часть порошка омепразола, имеют средний диаметр между 0,7 мм и 0,9 мм.

Слой активной основы или активный слой, нанесенный на нейтральные крупинки, предпочтительно будет иметь толщину приблизительно между 100 и 300 мкм (0,1 и 0,3 мм).

Для обеспечения высокой стабильности активной основы в течение хранения микрогранул в соответствии с изобретением влажность активного слоя составляет меньше 1%, предпочтительно меньше 0,5%.

В соответствии с изобретением внешний слой включает слой, состоящий из маннита и связующего, изолирующий сердцевину, на которую нанесен омепразол, от поверхностного слоя, предназначенного для защиты активного ядра от воздействия желудочного сока.

Предпочтительно, в качестве связующего агента использовать гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), тогда как слой, оказывающий сопротивление воздействию желудочного сока, включает фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦФ) или анионные сополимеры метакриловой кислоты и талька.

С целью удовлетворения критериям растворения микрогранул омепразола *in vitro*, в соответствии с которыми, по меньшей мере, 75% омепразола должно быть растворено через 30 минут, если микрогранулы помещены в водную среду с рН, равным 6,8 при температуре 37°C, исходную смесь омепразола и маннита обрабатывают примерно 10% карбоксиметилкрахмала (Explotab[®], поставляется компанией Mendell) с целью полного разложения гранул при рН, равным 6,8 и примерно 5% поверхностно-активного вещества, такого как лаурилсульфат натрия, который облегчает растворение омепразола в среде кишечника.

Более того, обладающие высокой вязкостью, порядка 15 сантипуаз (15×10^{-3} Па · с) растворы гидроксипропилметилцеллюлозы (Pharmacoat[®], поставляется компанией Shin - Etsu), применяемой в виде растворов в смеси, по меньшей мере, 80% этанола и не более 20% воды, например, в смеси 10 частей воды на 90 частей 95° этанола, и используемые в малых количествах с целью ограничить, насколько это возможно, содержание растворителя и воды в гранулах при получении активных гранул, применяют в качестве связующих растворов для нанесения активного слоя на нейтральную сердцевину и затем дополнительной маннитовой защиты.

При получении гранул омепразола после предварительной обработки гранул активного омепразола и маннита путем напыления 83%-го сиропа сахарозы в смеси 44/56 по массе воды и этанола с образованием промежуточного слоя наносят покрытие, устойчивое к воздействию желудочного сока, состоящее из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (марки HP 50R, поставляемая компанией Shin - Etsu) в виде 7,5% раствора в смеси 80/20 по массе ацетона и 95° этанола, причем общая масса сахарозы в сахарном сиропе составляет 25% от массы конечного покрытия, защищающего от воздействия желудочного сока. Этот внешний слой может содержать тальк в качестве средства, придающего скольжение.

В течение всех стадий нанесения покрытий температуру гранул поддерживают между 32 и 38°C; между всеми стадиями проводят сушку так, чтобы содержание растворителей и воды было минимальным, причем конечное содержание воды составляет менее 1%, а этанола - менее 2000 ч. на млн.

Другие признаки и преимущества этого изобретения станут очевидными в свете следующих примеров.

Пример 1:

Способ получения микрогранул, содержащих 8,41 мас.% омепразола.

Все указанные количества выражены в килограммах сухой массы конечного количества, равного 237,80 кг микрогранул с содержанием омепразола 84,1 мг на грамм микрогранул.

Композиция

Нейтральные крупинки из сахара и крахмала	80,00
---	-------

Активный слой:				
Омепразол				20,00
Маннит				20,00
Карбоксиметилкрахмал (КМК)				4,00
Лаурилсульфат натрия				2,00
Дополнительный защитный слой:				
Маннит				50,00
Сахароза				8,00
ГПМЦ, 15 сантипуаз				3,20
Слой, оказывающий сопротивление желудочному соку ГПМЦФ				32,00
Тальк				18,60
				237,80

Способ в соответствии с изобретением состоит в том, что 20 кг омепразола разбавляют 20 кг маннита в присутствии 4 кг КМК и 2 кг лаурилсульфата натрия и полученную сухую смесь связывают с 80 кг нейтральных зерен из сахара и крахмала с диаметром между 0,7 и 0,9 мм, с помощью 4%-го раствора ГПМЦ (1,6 кг) в смеси воды (20 частей) и 95° этанола (80 частей) во вращающейся турбине с плоским наклонным дном, защищают полученные таким образом активные зерна с помощью 50 кг маннита, наносимого остальным раствором ГПМЦ (т.е. 1,6 кг), с последующей обработкой полученных таким образом гранул 33%-ным сахарным сиропом (8 кг сахарозы), состоящим из 44 частей воды на 56 частей 95° этанола, и, наконец, наносят покрытие, защищающее от воздействия желудочного сока, с помощью загрузки 32 кг ГПМЦФ в виде 7,5% раствора в смеси 80 частей 95° этанола на 20 частей ацетона.

Полученные таким образом гранулы оказывают сопротивление воздействию желудочного сока более, чем на 85% в среде с рН, равной 1,2, так как через 2 часа при температуре 37°С количество не высвобожденного омепразола в этой среде составляет 91,7%. В водной среде с рН, равной 6,8 растворение гранул через 30 минут показывает содержание омепразола 92%, т.е. количество, большее, чем 75%, что является минимальным приемлемым стандартом.

К концу 12 и 24 месяцев соответствующие величины сопротивления воздействию желудочного сока составляют 92,1% и 92,8%, а растворение при рН, равном 6,8 происходит на 91,4% и 93,8% при тех же условиях работы.

Более того, очень бледно-бежевый цвет микрогранул, хранимых в желатиновых капсулах при комнатной температуре и влажности внешней среды 60% в стеклянных бутылках, закрытых предохранительными пробками и содержащих осушитель, остается постоянным в течение, по меньшей мере, 24 месяцев.

Пример 2:

Испытание стабильности

Исследование стабильности омепразола было проведено на 4 партиях желатиновых капсул, заключающих в себе микрогранулы в соответствии с изобретением, и на 1 партию микрогранул. Ниже представлены данные об исследованиях партии образцов, условий хранения, методах анализа и результаты.

1. Исследованные партии образцов

Желатиновые капсулы с омепразолом

C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3 и C458-2-4

Микрогранулы омепразол
UQM 001-3

Партии	Дата получения	Время хранения (месяцев)
C458-1-2	июнь 1983	36
C458-1-6	февраль 1984	36
C458-2-3	сентябрь 1984	24
C458-2-4	октябрь 1984	24
UQM 001-3	октябрь 1990	3

2. Условия хранения

- 25°C - относительная влажность 60%
- 30°C - относительная влажность 30-40%, 60%
- 37°C - относительная влажность 20-30%, 90%
- 50°C - относительная влажность 80%
- Холодильник.

3. Анализ образцов

а. Желатиновые капсулы

Образец раствора

А - Для количественного определения омепразола помещали содержимое 5-желатиновых капсул в мерную колбу емкостью 250 мл, затем вносили 200 мл метанольно-водного (95/5) раствора аммиака и перемешивали магнитной мешалкой в течение 30 минут. Доводили объем до метки тем же растворителем. Фильтровали и разбавляли 10 мл фильтрата в мерной колбе емкостью 100 мл 30 мл дихлорметана и доводили объем до метки раствором метанол/водный раствор аммиака/дихлорметан (24/1/75).

В - Для определения продуктов разложения растворяли содержимое двух желатиновых капсул в 8 мл метанольно-водного (95/5) раствора аммиака при перемешивании магнитной мешалкой в течение 30 минут. Фильтровали и разбавляли 2,5 мл фильтрата 100 мл дихлорметана. Вкалывание в хроматограф осуществляли немедленно.

Оборудование и условия

- Прибор для высокоэффективной жидкостной хроматографии ВЭЖХ, снабженный У.Ф. детектором.
- Фор-коллонка с диоксидом кремния 7 мкм длиной 15 мм и внутренним диаметром 3,2 мм (Brownlee или эквивалентная).
- Колонка с 5 мкм Lichrosorb Si 60 длиной 124 мм и внутренним диаметром 4 мм (Hibar Merck или эквивалентная).
- Скорость потока: 1 мл/мин.
- Показания снимают при 280 нм.
- Вкалывание: 40 мл.

Исследование системы

После достижения стабильности базовой линии систему исследуют следующим образом:

Растворяют 5 мг стандартного омепразола и 5 мг соответствующего сульфона Н 168/66 [формула которого приведена ниже] в 100 мл подвижной фазы. Вводят 40 мл несколько раз, пока не будет получено постоянное время удерживания (разница между двумя вкалываниями меньше 1%).

Время удерживания омепразола составляет 10 минут, а время удерживания сульфона Н 168/66 - 8 минут.

В. Микрогранулы

Определение содержания омепразола в микрогранулах

Содержание омепразола в микрогранулах определяют с помощью ультрафиолетовой спектроскопии после разделения путем высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Реагенты

- Ацетонитрил для ВЭЖХ (например, Carlo Erba №412409).
- Двухосновной фосфат натрия (Na_2HPO_4).
- Одноосновной фосфат натрия ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).
- Дистиллированная вода.
- Рассматриваемое вещество: омепразол.

Оборудование

Аппарат для жидкостной хроматографии с У.Ф.-детектором (280 нм);

* 2 колонки из нержавеющей стали в наборе:

- фор-колонка: длина 1,5 см - внутренний диаметр 3,2 мм - размер частиц 7 мкм
- колонка: длина 12,5 см - внутренний диаметр 4 мм - размер частиц 5 мкм

* Стационарная фаза: Lichrosorb RP 18.

* Система вкалывания: для количества 20 мл (например, автоматический инжектор Wisp 712).

* Интегратор: Perkin Elmer LCI 100 или Waters 645 с модулем данных.

Испытание сопротивления воздействию желудочного сока и растворения.

Микрогранулы перемешивали в течение 2 часов 30 в подходящей среде при постоянной температуре ($37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$) в аппарате для растворения.

Оборудование

Аппарат, используемый для растворения, - это лопастной аппарат, описанный в Европейской фармакопее.

Применяемый ход процесса: 500 мл буферного раствора с рН 1,2. Добавление 400 мл буферного раствора с рН 7,6.

Буферные растворы

Буферный раствор I: Буферный раствор с кислой средой:

Вводят 2 г хлорида натрия и 7 мл концентрированной (37%) соляной кислоты в мерную колбу объемом 1 л. Доводят объем до метки очищенной водой. Перемешивают до растворения. Значение рН этого раствора должно быть $1,2 \pm 0,05$.

Буферный раствор II: Буферный раствор с рН 7,6 (для добавления)

0,235 М раствор двухосновного фосфата натрия (Na_2HPO_4). Готовят 1 л раствора для 2 сосудов.

4. Результаты и обсуждение

Результаты суммированы в следующих таблицах.

При определении содержания примесей во всех партиях образцов были обнаружены две основные примеси. В таблицах результатов они обозначены как 1 и 1'.

Таблица 1

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С 458-1-2

Время хранения	Условия хранения - °С -отно- сительная влажность %		Внешний вид	Разложение /мин./	Содержание омепра- зола /мг/жел./	Содержание примесей в %		
						1	F 1'	Другие
0			a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	7	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
	50	80	c	7	19.4	<0.5	<0.5	<0.3
12	25	60	a	5	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	7	20.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	25	60	a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.3
36	25	60	b	6	19.9	<0.5	<0.5	<0.3
холодильник			a	6	20.8	<0.5	<0.5	<0.2

a = белый, b= окрашенный, соответствует; c= окрашенный, не соответствует,

Таблица 2

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия С458-1-6

Время хранения	Условия хранения - °С -отно- сительная влажность %		Внешний вид	Разложение /мин./	Содержание омепра- зола /мг/жел./	Содержание примесей в %		
						1	F 1'	Другие
0			a	5	19.4	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	19.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	6	19.5	<0.5	<0.5	<0.2
	50	80	c	7	18.7	<0.5	<0.5	<0.4
12	25	60	a	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	5	19.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	5	19.1	<0.5	<0.5	<0.3
24	25	60	a	6	19.0	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	6	19.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	холодильник		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	19.3	<0.5	<0.5	<0.2

36	холодильник		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2

a=белый; b=окрашенный, соответствует;

c=окрашенный, не соответствует;

Таблица 3

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия C458-2-3

Время хранения	Условия хранения - °С - относительная влажность %		Внешний вид	Разложение	Содержание омепразола /мг/жел./	Содержание примесей в %		
/месяцы /				/мин./		1	F 1'	Другие
0			a	<5	21.2	<0.5	<0.5	<0.2
6	холодильник		a	<5	20.9	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	21.1	<0.5	<0.5	<0.2
12	холодильник		a	5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	<5	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
18	холодильник		a	<5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.2
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2

a=белый;

Таблица 4

Желатиновые капсулы с омепразолом, партия C458-2-4

Время хранения	Условия хранения - °С - относительная влажность %		Внешний вид	Разложение	Содержание омепразола /мг/жел./	Содержание примесей в %		
/месяцы/				/мин./		1	F 1'	Другие
0			a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	<5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
12	25	60	a	5	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
24	холодильник		a	5	20.0	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.5

a=белый; b = окрашенный, соответствует;

Микрогранулы омепразола, UQM 001-3

Время хранения (месяцы)	Условия хранения - °С - относительная влажность	Внешний вид	Содержание омепразола (мг/г)	Испытание сопротивления воздействию желудочно-	Испытание растворения - %
-------------------------	---	-------------	------------------------------	--	---------------------------

					го сока	
0			a	78.0	95.9	95.0
1	25	55-65	a	80.0	93.9	94.0
	30	30-40	a	81.2	94.4	95.0
	37	20-40	a	80.4	97.0	97.0
	37	90	a	77.6	97.5	100.0
3	25	56-65	a	81.4	91.6	92.0
	30	30-40	a	79.1	95.7	96.0
	37	20-40	a	80.2	92.0	93.0
	37	90	c	41.9	-	-

a = белый, c = окрашенный, не соответствует

Желатиновые капсулы обладают высокой стабильностью в холодильнике и при температуре 25°C вплоть до времени хранения 36 месяцев. Концентрация всех примесей - ниже 0,50%.

Содержание примесей несколько возрастает с повышением температуры и влажности и может оказаться достаточным, чтобы вызвать окрашивание гранул.

Микрогранулы, хранимые в большом объеме, обладают высокой стабильностью в течение 3 месяцев при комнатной температуре и относительной влажности 55-65%, при температуре 30°C и относительной влажности 30-40%, при температуре 37°C и относительной влажности 20-30%; и в течение месяца при температуре 37°C и относительной влажности 90%.

Срок действия

В свете полученных результатов характерные свойства сохраняются в течение 36 месяцев при условии, что температура в течение этого времени не превышает 25°C.

Характеристики

1. Внешний вид Твердые желатиновые капсулы, содержащие гранулы от не совсем белого до более или менее бежевого цвета без посторонних частиц.
2. Средняя масса Примерно 235 мг $\pm$ 10%
3. Содержание омепразола 18,0-22,0 мг/желатиновую капсулу (90-110%)
4. Сопротивление воздействию кислой среды $\geq 85\%$
5. Степень высвобождения при pH=6,8 $\geq 75\%$
6. Продукты разложения Общее содержание $\leq 2,0\%$, содержание индивидуального продукта $\leq 0,5\%$.

Несомненно, квалифицированный в этой области специалист сможет воплотить изображение в виде микрогранул, изменяя, в частности, аппаратное оформление стадии покрытия, например, применяя псевдооживленный слой вместо турбин с плоским днищем, описанных выше, или с помощью метакриловых полимеров, используемых в качестве материалов, защищающих от воздействия желудочного сока (например, эудрагит Eudragit® L

100-55 или L 30 D компания Rohm & Hass), или используя другие полимеры, оказывающие сопротивление воздействию желудочного сока, не отступая от контекста и сферы действия настоящего изобретения.

С другой стороны, изобретение не предназначено для получения микрогранул с помощью обычных приемов экструзии, уже описанных в предыдущих публикациях; эти приемы требуют применения омепразола в растворе, в массе, содержащей растворители и воду, которых избегают в данном способе, с целью преодоления последствий нестабильности омепразола в таких условиях.

Формула изобретения

1. Микрогранулы омепразола с устойчивым к воздействию желудочного сока полимерным покрытием, содержащие нейтральную сердцевину, состоящую из сахара и крахмала с полимерным коллоидным слоем и активный слой омепразола в сочетании с маннитом и полимерным покрытием, **отличающиеся тем, что** соотношение омепразола и маннита активного слоя равно 1:1.

2. Микрогранулы по п.1 **отличающиеся тем, что** активный слой омепразола дополнительно содержит мас.10% карбоксиметилкрахмала.

3. Микрогранулы по п.2, **отличающиеся тем, что** активная часть дополнительно содержит мас.5% поверхностно-активного вещества, типа лаурилсульфата натрия.

4. Микрогранулы по пп.1-3, **отличающиеся тем, что** активная часть дополнительно содержит слой из маннита, нанесенный с помощью связующего полимерного вещества с высокой вязкостью типа гидроксипропилметилцеллюлозы.

5. Способ получения микрогранул с устойчивым к воздействию желудочного сока полимерным покрытием путем смешения омепразола и маннита в присутствии полимерного коллоидного связующего, после чего данную смесь наносят на нейтральные зерна из сахара и крахмала, затем наносят полимерный защитный слой с последующим нанесением устойчивого к воздействию желудочного сока полимерного слоя, после чего полученные хлопья экстрагируют, сушат и калибруют, **отличающийся тем, что** нанесение омепразола и маннита на нейтральные ядра осуществляют в сухом виде с помощью раствора полимерного связующего типа гидроксипропилметилцеллюлозы с высокой вязкостью в смеси мас.80% этанола и мас.20% воды.

6. Способ по п.5, **отличающийся тем, что** после нанесения омепразола и маннита с помощью полимерного связующего дополнительно наносят инертное покрытие из маннита.

7. Способ по п.5, **отличающийся тем, что** нанесение каждого слоя сухой смеси сопровождают сушкой в температурном интервале от 35°C до 40°C в течение времени, дающем возможность снизить содержание воды в активных микрогранулах до мас.1%, а содержание в них этанола - до 2000 ч. на млн.

8. Способ по пп.5 и 7, **отличающийся тем, что** используют нейтральные микрогранулы размером от 0,7 до 0,9 мм.

9. Способ по пп.5-8, **отличающийся тем, что** нанесение омепразола с маннитом и полимерного слоя, защищающего от воздействия желудочного сока, осуществляют в турбине с плоским дном