



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120715

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 10548

(22) Дата подання заявки: 31.03.2015

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 27.01.2020

(41) Публікація відомостей  
про заявку: 10.01.2018, Бюл.№ 1

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 27.01.2020, Бюл.№ 2

(86) Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ РСТ/ЕР2015/056982,  
31.03.2015

(72) Винахідник(и):

Атіліо Лос Маріо (AR)

(73) Власник(и):

ЛАБОРАТОРІОС БАГО С.А.,

Bernardo de Irigoyen 248, Buenos Aires,  
C1072AAF, Argentina (AR),

ІСТБРЕНД ХОЛДІНГ ГМБХ,

Börseplatz 4, A-1010 Wien, Austria (AT)

(74) Представник:

Федорова Ірина Олександрівна, реєстр.  
№11

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

DE 102008045339 A1, 04.03.2010

US 2012/058194 A1, 08.03.2012

WO 2006/134611 A1, 21.12.2006

WO 2004/062552 A2, 29.07.2004

## (54) ПЕЛЕТИ, ВКРИТІ ЕНТЕРОСОЛЮБІЛЬНОЮ ОБОЛОНКОЮ, ЯКІ МІСТЯТЬ ІНГІБІТОР ПРОТОННОЇ ПОМПИ

### (57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання пелет із ентеросолюбільним покриттям, які містять інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою, що використовується для одержання мультипартикулярних фармацевтичних композицій для перорального застосування, який включає наступні стадії:

I) нанесення на серцевину із чистої целюлози водно-спиртової суспензії, що містить інгібітор протонної помпи, двохосновну амінокислоту та полівінілпіролідон;

II) нанесення на серцевину із чистої целюлози з нанесеним покриттям, одержаним на стадії I, антиагломеранту (антиадгезиву);

III) застосування ентеросолюбільного покриття щодо часточок, одержаних на стадії II вище; та

IV) висушування часточок, одержаних на стадії III вище, та калібрування за розміром, а також стосується мультипартикулярної фармацевтичної композиції у формі таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині, порошку для суспензії для перорального застосування чи капсул для перорального застосування, що включає пелети з ентеросолюбільним покриттям, із середнім діаметром між 350 та 500 мікронів та вмістом інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою, який становить понад 10,5 %, одержані за допомогою методики, зазначеної вище.

UA 120715 C2



Цей винахід стосується способу виготовлення пелет з ентérosолюбильним покриттям, які містять ядра із чистої целюлози, що несуть на своїй поверхні по суті однорідно розподілений інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою разом з двохосновною амінокислотою як засобом внутрішнього захисту, головним чином у аморфному стані, переважно повністю аморфному, інгібітором рекристалізації двохосновної амінокислоти, та наступним нанесенням ентérosолюбильного покриття; де вміст інгібітора протонної помпи становить більше ніж 10,5 % і, переважно, більше ніж 12,0 %, і середній розмір пелет становить менше ніж 710 мікрон, переважно знаходиться між 350 та 500 мікронами.

Винахід також стосується мультипартикулярних фармацевтичних композицій або у формі таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині, порошку для суспензії, або капсул, що складаються з пелет, отриманих у результаті процесу винаходу.

Мультипартикулярні фармацевтичні композиції винаходу мають переваги, які полягають у тому, що вони не протипоказані пацієнтам, які мають "непереносимість лактози", чи хворим на діабет.

Пелети використовуються для приготування мультипартикулярних фармацевтичних композицій, характерною особливістю яких є простота їх застосування і, зокрема, простота застосування пацієнтами, які мають труднощі при ковтанні, навіть якщо зазвичай ці проблеми при прийомі їжі відсутні.

Рівень техніки

Таблетки для перорального застосування є кращою фармацевтичною формою та використовуються у медицині.

Виготовлення таблеток для перорального застосування пов'язане із декількома практичними проблемами, які з часу винаходу першої таблетки протягом 1890-их років, потребують пошуку шляхів конкретного технологічного вирішення, прийнятного у кожному випадку та для кожної конкретної проблеми.

Так, наприклад, у відповідних технологіях, що були розроблені, предметом, що становив особливий інтерес, *inter alia*, були: (a) полегшення виготовлення, (b) маскування смаку активного інгредієнта, що вони містять (c) забезпечення стійкості активного інгредієнта *vis-à-vis* допоміжних речовин у таблетках і навіть *vis-à-vis* у кислому середовищі у шлунку, (d) підвищення біодоступності активного інгредієнта, та інші, які покращують загальну якість таблеток, що виготовляються.

Упродовж двох останніх десятиліть деякі розроблені технології зосереджені на забезпеченні полегшення ковтання таблеток, інші – на покращенні абсорбції активного інгредієнта, який вони містять, а ще інша група – на поєднанні цих обох переваг.

Однією з перешкод, що виникають при використанні таблеток у медицині, є труднощі, які часто спостерігаються при їх прийомі, головним чином у дітей та осіб літнього віку. Труднощі при прийомі таблеток виникають через проблеми із ковтанням, що зумовлені різними чинниками (психічними або фізичними), особливо сильно вираженими труднощами у пацієнтів із дисфагією, пов'язаною із певними патологіями, такими як хвороба Паркінсона, неврологічні проблеми чи стани, що супроводжуються нудотою.

Труднощі із ковтанням є також у дорослих, які не мають жодних проблем під час звичайного прийому їжі. Таким чином, це висвітлюється, *inter alia*, як викладено нижче:

- дослідження національного масштабу у США (USA TODAY – The Society for the Advancement of Education-Oct. 2004) наводить дані, які свідчать, що:

а) понад 40 % дорослого населення має проблеми при ковтанні таблеток, навіть якщо у них не виникає труднощів при ковтанні їжі чи під час пиття,

б) що проблеми із ковтанням спричиняють: пізніший прийом ліків (14 %), пропуск прийняття дози (8 %) чи припинення лікування (4 %).

- Інше дослідження, проведене у Норвегії (Taerson o et al (1995) - Tidsskr, Nor Laegerforen-115, 947-949), виконане на 6158 пацієнтах загальної медицини, показало, що приблизно 26 % цих пацієнтів не приймають лікарський препарат, призначений лікарем, через проблеми із ковтанням. Проблеми не були пов'язані з розміром таблетки, особливостями її поверхні чи смаком.

Як добре відомо, основа успіху чи невдача терапевтичного лікування залежить від неперервності лікування, призначеного пацієнту.

Упродовж останнього десятиліття альтернативою для подолання згаданих проблем було зростання інтересу до розробки таблеток ородисперсного типу (таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині), відомих за даними Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) під акронімом ODT (таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині).

Такі таблетки мають різні переваги:

1) Вони легко приймаються дорослими пацієнтами і, зокрема, геріатричними пацієнтами та дітьми.

2) Вони особливо придатні для застосування пацієнтами, які відмовляються від контакту, є інвалідами, мають ментальні проблеми або стан, що супроводжується дисфагією.

3) Їх не потрібно приймати з водою.

4) При контакті зі слиною вони негайно дезінтегруються, утворюючи суспензію, яку легко ковтати.

5) Вони надають можливості дошлункової абсорбції (рот, глотка, езофагус), що дає змогу частково чи повністю уникнути біотрансформації лікарського засобу на етапі проходження через печінку та підвищити біодоступність активного інгредієнта.

6) Вони сприяють дотриманню режиму лікування.

Лікарська форма цього типу таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині, є складнішою, ніж лікарська форма традиційних таблеток для перорального прийому, тому що повинна бути вирішена значна кількість технічних проблем. Це підтверджується численними технологіями, запатентованими або згаданими в технічній бібліографії. Так, для прикладу можна навести Amit Kumar et al., J. Pharm. Educ. Res., Vol. 2, Issue No 1, June 2011; Fernández Tabares D.F. et al., Ars. Pharm., 2009, Vol. 50 No.3, 153-167; та інші.

Іншою альтернативою було виготовлення композицій у формі порошку для суспензії або капсул, які мають невеликий розмір. Обидві форми є досяжними лише за умови, що природа активного інгредієнта це дозволяє.

Іншою метою підвищення технологічного інтересу, головним чином упродовж двох останніх десятиліть, було та залишається питання підвищення біодоступності активного інгредієнта.

Цікавою альтернативою, яка допомагає покращити біодоступність лікарського засобу, є мультипартикулярний фармацевтичний формат (Multiple Unit Dose, дозована лікарська форма), яка на відміну від традиційних фармацевтичних форм (або простої лікарської форми, Single Unit Dose) складається із значної кількості маленьких часточок (гранул, пелет), що містять фармацевтично активний інгредієнт.

Мультипартикулярні фармацевтичні композиції представлені у вигляді таблеток чи капсул; вони характеризуються вивільненням після прийому значної кількості часточок, що розподіляються рівномірно уздовж кишково-шлункового тракту. Їх перевага у порівнянні з традиційними формами полягає у тому, що дає змогу уникнути концентрації всього лікарського засобу, який міститься в композиції, одночасно в одній частині кишково-шлункового тракту, мінімізуючи при цьому ризик локальної токсичності.

Як правило, мультипартикулярні композиції мають наступні переваги:

1) Більш рівномірний розподіл активного інгредієнта, який в них міститься, уздовж кишково-шлункового тракту.

2) Приймання їжі має менший вплив на абсорбцію активного інгредієнта.

3) Вивільнення активного інгредієнта в композиції може бути повторним.

4) Існує менша статистична варіабельність абсорбції між пацієнтами або у одного й того ж пацієнта при різних способах застосування.

5) Vis-à-vis активних інгредієнтів з низькою активністю вони пропонують можливість більшої абсорбції, пов'язаної із кращим розподілом активного інгредієнта у кишково-шлунковому тракті.

6) Більшу ймовірність загального вивільнення активного інгредієнта, що міститься у фармацевтичній композиції, та, як результат, вищу абсорбцію та біодоступність.

Технічна

Джерела інформації: в якій описано переваги мультипартикулярних систем доставки ліків над монопартикулярною чи одноразовою лікарською формою, надзвичайно численна.

EMA (Європейська Агенція з оцінки лікарських препаратів (The European Medicines Agency) - London, July 29-1999-Regulation CPMP/QWP/604/96) також висловлюється на користь мультипартикулярних композицій:

"Розробка монопартикулярних лікарських форм, які не розпадаються, не була схвалена, оскільки час їх перебування у шлунку є непередбачуваним та загалом довшим, ніж дезінтеграція мультипартикулярних лікарських форм чи пелет."

Тверді мультипартикулярні лікарські форми часто згадуються в технічній літературі. Таким чином, наводимо для прикладу:

Документ US 5.464.632 описує мультипартикулярні таблетки з прийнятною швидкістю дезінтеграції при контакті із слиною ротової порожнини.

Документ GB A 2.147.501 згадує таблетку, яка диспергується у ротовій порожнині, що містить парацетамол у присутності гідроксипропілцелюлози і етилцелюлози.

Документ US 5.026.560 згадує сферичні часточки, що мають серцевину, вкриту активним інгредієнтом та гідроксипропілцелюлозою, однак таблетки не диспергуються у ротовій порожнині.

Документ JP-A-5-271054 описує приготування таблеток, які швидко розчиняються та містять цукри та активний інгредієнт.

Однак, у попередніх документах, метою яких було виготовлення таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині, у жодній із частин не було описано присутність активного інгредієнта, який є нестабільним *vis-à-vis* кислотності у шлунку і, відповідно, вони також не давали відповіді на те, як технічно вирішити питання приготування мультипартикулярних фармацевтичних композицій, що містять лікарські препарати, які є нестійкими у кислому середовищі.

Серед активних інгредієнтів, чутливих до кислотного середовища шлунку через притаманну їм нестабільність, увагу було зосереджено на інгібіторах протонної помпи, типу омепразолу, лансопразолу, пантопразолу, есомепразолу чи рабепразолу. Всі з-поміж них є надзвичайно нестабільні *vis-à-vis* кислотного pH шлунку. Майже упродовж кількох хвилин вони повністю руйнуються. Крім того, такі інгібітори використовуються згідно з потребою пацієнта у композиціях, які містяться у кількості від 10 і 80 міліграмів на уніфіковану дозу.

Нестабільність у кислому середовищі та широке варіювання дози, згадані вище, визначають потребу у наявності гнучкої технології для приготування обраної мультипартикулярної фармацевтичної композиції.

Документи US 7.431.942 (07-10-2008) та ES 2.274.625 T3 (16-05-2007) конкретно описують таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині, що складаються з:

1) Дрібних гранул із середнім розміром часточок, який становить 400 мікрон.

2) Гранули виготовляються із нейтральної серцевини (ядра), що складається з кристалічної целюлози (від 40 до 50 мас. %) і 50 % або більше лактози.

3) На серцевину із целюлози і лактози наносять бензімідазольну сполуку (конкретно, лансопразол), який чутливий до кислот у середовищі шлунка. Конкретно, лансопразол, який нерозчинний у воді, додається у твердому стані, утворюючи водну суспензію на поверхні серцевин із целюлози і лактози.

4) Ці серцевини покриваються основною неорганічною сіллю.

- Основна неорганічна сіль, описана у всіх прикладах, – це карбонат магнію у кристалічному фізичному стані.

- Неорганічна сіль присутня у кількості, що перевищує 30 мас. % активної бензімідазольної сполуки, для надання стійкості бензімідазольній сполуці у кислому середовищі.

5) На таблетки-ядра на першому етапі наноситься водне ентросолюбильне покриття (кополімер метакрилату) та наступний шар, який складається з цукроспирту (еритритолу або маннітолу).

Вміст лактози у згаданих серцевинах є істотним і становить, приблизно, 50 мас. %.

У зв'язку з лактозою, у літературі відмічено, що її небажано призначати пацієнтам, які мають "непереносимість лактози", складну патологію, викликану зменшенням кількості чи відсутністю фермента лактози у мікроросинках кишківника. Ця відсутність чи зменшення секреції лактози визначає неможливість метаболізувати лактозу та серед іншого: недостатнє поглинання, втрату ваги, недостатнє харчування чи абдомінальні болі.

Автори також описують інші основні неорганічні солі натрію, калію або кальцію, зокрема з найбільш бажаним вмістом, який становить приблизно від 20 до 50 мас. % по відношенню до бензімідазольної сполуки, яку містять пелети або часточки.

Нанесення оболонки на нейтральну серцевину, згадану вище, здійснюють шляхом розприскування рідини, яка містить бензімідазольну сполуку, основну неорганічну сіль та гідроксипропілцелюлозу у воді; органічний розчинник або суміш органічного розчинника і води не використовується.

Таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині, виготовлені на основі раніше згаданих таблеток-ядер та відомих допоміжних речовин фармацевтичного використання, мають час дезінтеграції, що становить одну хвилину або менше.

Також Європейська Заявка на Патент EP 1.813.275 A1 описує приготування таблеток, які дезінтегруються у ротовій порожнині.

Ці таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині, включають одну або більше часточок чи суб-таблеток, з нанесеною ентросолюбильною оболонкою, що містить ліки, чутливі до кислого середовища, та які включають:

1) Нейтральну серцевину, виготовлену конкретно із сахарози, як технічно називається столовий цукор, що, як правило, протипоказаний пацієнтам із діабетом.

- Вони не містять лужний стабілізуючий засіб та покриваються безпосередньо ліками

бензімідазольного типу (лансопразолом), що є чутливим до кислого середовища.

2) Перше покриття, що застосовується, також не містить лужного стабілізатора.

3) Після цього застосовується неорганічний лужний стабілізатор.

5 - Лужний стабілізатор має неорганічну природу і містить карбонат кальцію чи магнію або їх суміш.

- Вміст карбонату магнію становить більше ніж 50 % від вмісту за вагою лансопразолу, що міститься в часточках із ентeросолюбильним покриттям (так, наприклад, Таблиця I свідчить: лансопразол 30 мг та карбонат магнію 15 мг).

10 4) На лужний захисний засіб наноситься ентeросолюбильне покриття кополімеру метакрилової кислоти.

5) Та шляхом змішування часточок або суб-таблеток з ентeросолюбильним покриттям, яке містить один або більше ексципієнтів, отримують таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині.

15 6) Насамкінець, згідно з Таблицею 2 (сторінка 9 Патента EP 1 813 275 A1) таблетки виготовляють з використанням 50 мас. % двох опціонально обраних допоміжних речовин, що містять лактозу, таких як:

a) СТАРЛАК (що складаються з 85 % моногідрату лактози та 15 % кукурудзяного крохмалю)

- конкретно, таблетки вагою 708 мг містять 378,5 мг СТАРЛАК, інші 750 мг містять 394 мг та таблетки вагою 592 мг містять 322 мг СТАРЛАК, фактично, близько 300 мг лактози на таблетку.

20 b) ЦЕЛАКТОЗА 80 (виготовлені із 75 % моногідрату лактози і 25 % целюлози)

- Конкретно, таблетки з кінцевою вагою 526 мг, мають 234 мг ЦЕЛАКТОЗИ 80, і таблетки з кінцевою вагою 560 мг, складаються з 249 мг ЦЕЛАКТОЗИ 80, а також мають високий вміст лактози.

25 - Призначення таблеток із високим вмістом лактози є небажаним для пацієнтів, які потребують лансопразолу, передусім для тих, хто має "непереносимість лактози", через відомі проблеми, які виникають у цих пацієнтів, коли вони приймають лактозу, пов'язані з відсутністю фермента лактози в мікрроворсинках кишківника.

Два патенти описують відповідно:

30 a) Використання ядер (серцевин) із лактози і целюлози у різних відсоткових співвідношеннях при виготовленні таблеток із високим вмістом лактози.

b) Використання серцевин із цукру чи сахарози.

c) Негативним їх боком є те, що прийом лактози протипоказаний пацієнтам із "непереносимістю лактози", а поглинання цукру протипоказане пацієнтам із діабетом.

35 d) Обидва обмежені використанням неорганічного лужного стабілізуючого засобу, у твердому стані та з високим вмістом. Це призводить до більшого середнього розміру пелет, виготовлених згідно цих патентів.

Разом з тим, жоден з документів не містить ідею чи неочікувані технічні переваги щодо використання таблеток-ядер із чистої целюлози, як описано у цьому винаході.

40 Таким чином, ще виникає потреба у забезпеченні невеликого розміру таблеток, що містять активні інгредієнти, які є лабільними у кислому шлунковому середовищі, і достатньою стійкістю, для того щоб вивільнення активного інгредієнта відбувалось при рН кишківника, де відбувається абсорбція інгредієнта, та які дозволяють виготовлення мультипартикулярних фармацевтичних композицій, що легко приймаються незалежно від того, чи є вони у формі таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині, порошку для суспензії чи капсул, та які можуть

45 призначатись також пацієнтам з діабетом та непереносимістю лактози.

Суть винаходу

50 Відповідно, перша мета винаходу полягала у тому, щоб забезпечити пелети, які містять інгібітор протонної помпи із прийнятною стабільністю у кислому середовищі шлунку для приготування мультипартикулярних фармацевтичних композицій для перорального застосування.

Іншою метою винаходу є забезпечити нові пелети із чистої целюлози, що містять активний інгредієнт з бензімідазольною структурою та з інгібуючою активністю протонної помпи, що використовуються для приготування фармацевтичної композиції, яка після прийому не розпадається при рН 4,5 упродовж 45 хвилин і має здатність вивільняти вказаний інгібітор при рН 6,8.

Іншою метою винаходу є забезпечити нові пелети із чистої целюлози, що містять активний інгредієнт з бензімідазольною структурою, розподілений на поверхні целюлозних ядер.

60 Іншою метою винаходу є забезпечити пелети невеликого розміру з ентeросолюбильним покриттям інгібітора протонної помпи, що робить можливим виготовлення мультипартикулярних фармацевтичних композицій, які дезінтегруються у ротовій порожнині, порошку для суспензії чи

капсул, менших ніж ті, що є комерційно доступними.

Іншою метою винаходу є забезпечити пелети з ентеросолюбільним покриттям, які включають інгібітор протонної помпи, з достатньою технологічною гнучкістю, для того щоб вони могли бути використані для приготування різних фармацевтичних композицій, що є необхідним у кожному випадку, та які згідно з характерними особливостями пелет у різному діапазоні середнього розміру, витримують стадію компресії у процесі приготування мультипартикулярних фармацевтичних композицій у формі таблеток, які дезінтегруються у ротовій порожнині, з притаманними їм перевагами.

Іншою метою винаходу є забезпечити пелети невеликих розмірів з ентеросолюбільним покриттям, які однак містять інгібітор протонної помпи та мають високий його вміст, за допомогою чого забезпечується необхідне поглинання для лікування пацієнта.

Іншою метою винаходу є забезпечити фармацевтичні композиції, що представлені у мультипартикулярній формі з біофармацевтичними перевагами, широко описаними для цих композицій, та зі здатністю сприяти їх поглинанню пацієнтами та розширенню діапазону дозування.

Іншою метою цього винаходу є забезпечити фармацевтичні композиції, що представлені у мультипартикулярній формі, які можуть призначатись пацієнтам з діабетами обох типів та непереносимістю лактози.

Докладний опис винаходу

Цей винахід стосується нової методики приготування часточок або пелет, які складаються з ядер із чистої целюлози, які містять на своїй поверхні рівномірно нанесений інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою разом з двохосновною амінокислотою як внутрішнім захисним засобом, головним чином в аморфному стані, переважно повністю аморфному, інгібітор рекристалізації двохосновної амінокислоти (переважно полівінілпіролідон та ще більш переважно полівінілпіролідон К 30), та ентеросолюбільної оболонки як зовнішнього захисного засобу, які разом визначають хімічну стабільність активного інгредієнта *vis-à-vis* кислотного середовища у шлунку у вказаній фармацевтичній композиції, що містить вказані пелети.

Ядра із чистої целюлози мають перевагу, яка полягає в тому, що вони є інертними, целюлоза не гідролізується в організмі людини та не протипоказана пацієнтам з діабетом або з "непереносимістю глюкози".

Целюлоза утворюється від поєднання молекул бета-1,4-глюкопіранози за рахунок бета-1,4 глюкозидних зв'язків, які в результаті гідролізу утворюють молекули глюкози. Однак у людей та тварин через відсутність фермента целюлази вони не утворюють глюкозу; відповідно ядра із чистої целюлози є інертними.

В літературі також висвітлено, що важливо включити целюлозу в харчування людини як дієтичні волокна, для того щоб покращити травлення.

У попередньому рівні техніки не описується нанесення на ядра із чистої целюлози покриття з водно-спиртової суспензії, що містить раніше розчинений інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою та двохосновну амінокислоту у суміші етанолу та води (переважно між 80:20 та 95:5), яка надалі трансформується в суспензію, якщо тальк додається до води разом із когезивним чи зв'язуючим засобом (полівінілпіролідон), який діє шляхом інгібування рекристалізації двохосновної амінокислоти.

Новий вищезазначений розчин інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою у суміші етанол-вода (переважно між 80:20 та 95:5) визначає рівномірний розподіл інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою на поверхні всіх ядер із чистої целюлози, за допомогою вказаного попереднього розчинення, яке попереджає вищу концентрацію інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою на частині загальної маси та забезпечує однорідний розподіл всіх часточок.

Жоден з документів з рівня техніки в даній галузі не описує нове застосування органічних засобів як лужних стабілізаторів (двохосновних амінокислот) з перевагами, не описаними для неорганічних стабілізаторів, які згадуються в літературі.

Двохосновна амінокислота, що була використана як внутрішній протектор у цьому винаході, розчиняється раніше разом з інгібітором протонної помпи та, таким чином, завдяки подальшій елімінації розчинника, що його містить, отримують рівномірний розподіл двохосновної амінокислоти та активного інгредієнта на поверхні ядер, переводячи обидва компоненти (двохосновну кислоту та активний інгредієнт) у твердий стан. Неочікувано, цей шлях забезпечує достатній внутрішній захист активного інгредієнта, нестабільного у кислому середовищі.

Помітний захист двохосновної амінокислоти є ефективним лише, якщо вміст становить близько 10,0 % від ваги по відношенню до ваги активного інгредієнта. Ця перевага раніше не була описана у технічній літературі.

Оскільки, з використанням неорганічних засобів, згаданих у попередньому рівні техніки, які перебувають у твердому стані, утворюється проста фізична суміш з інгібітором протонної помпи, та, відповідно, необхідне використання високого вмісту (від 30 до 50 %) вказаних неограничених засобів, для того щоб забезпечити стійкість засобу - інгібітора протонної помпи.

Ці нові характеристики, разом з невеликим середнім розміром пелет із ентросоліюбильним покриттям (меншим, ніж 710 мікрон та переважно меншим ніж 500 мікрон) та стійкістю у кислому середовищі активного інгредієнта, який вони містять, дають можливість трансформувати їх у кінцевому результаті в нові обрані фармацевтичні композиції.

Цей винахід забезпечує нову методику приготування пелет із достатньою технологічною гнучкістю для їх застосування для приготування різних фармацевтичних композицій, що потрібні у кожному випадку та відповідно до їх характерних особливостей як пелет у різному діапазоні середнього діаметра.

Обрані композиції для перорального застосування представлені у формі таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині (ODT), порошку для суспензії у воді чи інших рідинах, капсул (переважно менших ніж ті, що є комерційно доступними) або мультипартикулярних таблеток.

Всі вони сприяють легкому прийому пацієнтами та мають мультипартикулярні властивості.

Вони містять інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою та відмінним захистом проти кислотного pH у шлунку. Їх можна отримати, як описано у цьому винаході в Експериментальній Частині, за допомогою двохосновних амінокислот, головним чином, в аморфному стані та ядер із чистої целюлози.

Активний інгредієнт із бензімідазольною структурою та активність інгібітора протонної помпи, які містяться у фармацевтичній композиції у формі нових пелет із чистої целюлози, після прийому не деградує при pH 4,5 упродовж 45 хвилин та має здатність вивільняти вказаний інгібітор при pH 6.8 у проміжку часу не більше, ніж 45 хвилин, згідно з результатами аналізу, описаного в Британській фармакопеї (BP) 2012 Vol.III.

- Нестабільність омепразолу у кислому середовищі загальновідома та описана у технічній літературі та в літературі, що стосується патентів.

- Відомо також, що проста ентросоліюбильна оболонка, яка використовується загальноприйнятими методиками, описаними в технічній літературі для інших активних інгредієнтів, не є достатньою для приготування фармацевтичних композицій омепразолу із прийнятною стабільністю у кислому середовищі шлунку.

- Цей винахід вирішує практичну проблему та може знайти застосування щодо інших інгібіторів протонної помпи з бензімідазольною структурою типу езомепразолу, лансопразолу, пантопразолу чи рабепразолу.

Композиції цього винаходу представлені у мультипартикулярній лікарській формі з біофармацевтичними перевагами, широко описаними для цих композицій, зі здатністю полегшувати їх прийом пацієнтами та розподіл дозування.

- Обрана композиція винаходу представлена переважно у формі таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині (ODT).

- Таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині (ODT), можуть бути застосовані безпосередньо. Однак, вони мають характерну особливість, яка полягає в тому, що їх можна залити водою чи іншим напоєм та після їх повної дезінтеграції, для якої потрібно менше, ніж хвилину часу, та переважно менше ніж 30 секунд, вони можуть бути прийняті у вигляді суспензії дорослими пацієнтами, які мають проблеми із ковтанням, а також педіатричними пацієнтами. В обох випадках, відповідно до об'єму суспензії, яку приймають, можливо регулювати дозу. Описані таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині (ODT), також пропонують прийнятний рівень гнучкості дозування.

- Пелети малого розміру із ентросоліюбильним покриттям, що містить інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою у цьому винаході та можливість їх відбору шляхом просіювання (калібрування) у процесі їх приготування також робить можливим отримання капсул, які менші ніж ті, що є комерційно доступними. Комерційно доступні пелети, що містять інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою, або ті, що описані в літературі, мають середній розмір часточок, що становить близько 1000 мікрон. Цей розмір значно перевищує розмір часточок даного винаходу. Відповідно, капсули, що їх містять, мають значно більший розмір.

- Невеликі капсули, описані у прикладах в Експериментальній Частині, мають мультипартикулярну природу та полегшують їх приймання пацієнтами, які мають проблеми при ковтанні. Вони мають наступне практичне застосування:

а) завдяки меншим розмірам, ніж інші капсули, вони можуть бути призначені пацієнтам, що мають проблеми при ковтанні (навіть якщо вони не мають проблем зі звичайним прийманням



їжі).

b) можливо висипати вміст капсули у воду чи іншу рідину та приймати суспензію поступово невеликим порціями.

5 c) У шпиталізованих пацієнтів із назогастральним зондом, за його допомогою можна вводити суспензію, що складається з невеликих пелет із капсул та води.

Приготування гранул з ентérosолюбильною оболонкою, що містить інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою згідно з цим винаходом, здійснюється на основі ядер із чистої нейтральної целюлози.

10 - Ядра із чистої целюлози, як зазначалось, мають перевагу, яка полягає в тому, що вони є інертними, оскільки целюлоза не гідролізується у кишківнику через відсутність фермента целюлази та не утворює глюкозу у людини. Відповідно вони можуть призначатись пацієнтам з діабетом, а також відомо, в харчуванні людини присутність целюлози в кишківнику сприяє травленню.

15 - До сьогоднішнього дня не було дано жодного опису щодо використання ядер із чистої целюлози для приготування пелет, з нанесеними інгібіторами протонної помпи.

- Також не було зроблено опису використання таких пелет у новому поєднанні інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою та захисного засобу типу двохосновної амінокислоти. Як буде пояснено далі, цей засіб є особливо корисним та необхідним для приготування композиції, що є стійкою у кислому середовищі.

20 - Опис лише був наведений, як зазначалось, у розділі "Передумови винаходу": А) ядер, що складаються з целюлози та лактози, та В) інших, що складаються з цукру, обидва використовуються як основа для лансопрозолу, однак не є прийнятними для призначення пацієнтам із "непереносимістю лактози" чи діабетом.

25 Комерційно доступні ядра із чистої целюлози існують у широкому інтервалі розмірів часточок. Вони включають: ядра з діапазоном розміру часточок між 106 та 212 мікронами, між 150 та 300 мікронами, між 300 та 500 мікронами, між 500 та 710 мікронами та інші більшого розміру. Деякі з них продаються під назвою бренду Celphere, та вони виготовляються компанією Asahi Kasei.

30 Ці серцевини із чистої целюлози, як буде показано, становлять особливий практичний інтерес для цього винаходу, оскільки дають змогу виробляти пелети в різному діапазоні середнього діаметру та, що є надзвичайно важливим, з високим вмістом активного інгредієнта. Обидва аспекти становлять особливий інтерес для приготування обраної фармацевтичної композиції.

35 Використання органічного внутрішнього захисного засобу типу двохосновної амінокислоти у процесі приготування пелет, неочікувано дало змогу рівномірного нанесення інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою на поверхні целюлозних ядер. В принципі, внутрішній захисний засіб розчиняється у середовищі та в кінцевому результаті, разом зі зв'язуючим засобом, що інгібує рекристалізацію амінокислоти, після того як розчинник видаляється, амінокислота відкладається головним чином на часточках (та навіть повністю) у аморфному фізичному стані.

40 - Глибинний або внутрішній захисний засіб інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою являє собою двохосновну амінокислоту, переважно обрану серед лізину, гістидину чи І-аргініну, при чому І-аргінин є одним із найкращих.

45 - Попереднє розчинення внутрішнього захисного засобу двохосновної амінокислоти у воді та інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою у суміші вода-етанол у присутності зв'язуючого засобу (полівінілпіролідон) визначає, що внутрішній захисний засіб є головним чином (або навіть повністю) у аморфному стані, коли розчинник елімінується та рівномірно розподілений разом з інгібітором протонної помпи з бензімідазольною структурою на поверхні целюлозних ядер, забезпечуючи глибинний чи внутрішній захист vis-à-vis кислот та вологості.

50 Неочікувано, практичне значення попереднього розчинення двохосновної амінокислоти у присутності зв'язуючого засобу (полівінілпіролідону) спостерігали під мікроскопом, що становило предмет особливого практичного інтересу цього винаходу. Полівінілпіролідон, відомий як зв'язуючий засіб, діє одночасно як інгібітор кристалізації упродовж випаровування на поверхні целюлозних ядер суміші розчинників (вода-етанол) та визначає:

55 а) Рівномірний розподіл двохосновної амінокислоти та інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою на поверхні ядер із чистої целюлози.

b) Присутність двохосновної амінокислоти в аморфному стані.

60 c) У фізичному аморфному стані двохосновна амінокислота забезпечує більший контакт поверхні з кислим середовищем, та відповідно, вона неочікувано виявила нейтралізуючу здатність.

d) Лише присутність близько 10 % двохосновної амінокислоти від ваги необхідна по відношенню до ваги інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою (на поверхні ядер із чистої целюлози), для того щоб забезпечити захист активного інгредієнта від кислотності.

5 Вміст лише близько 10 % двохосновних органічних засобів забезпечує істотну відмінність із основними захисними, але неорганічними засобами, що існують у фізичному кристалічному стані та які згадуються та описуються раніше у передумовах винаходу.

Основні неорганічні засоби повинні мати високий вміст, для того щоб забезпечити стабільність у кислотному середовищі активного інгредієнта.

10 Таким чином, згадувалось, наприклад, у Патенті США 7.431.942, де вміст карбонату магнію становить від 20 та 40 % від ваги бензімідазольної сполуки та в EP 1.813.275, де вміст перевищує 50 %.

Потреба у меншому необхідному вмісті двохосновної амінокислоти визначає також отримання пелет меншого розміру і відкриває можливості для приготування різних обраних 15 фармацевтичних композицій цього винаходу.

Неочікувано, було встановлено експериментально, що зв'язуючий засіб (полівінілпіролідон) запобігає рекристалізації двохосновної амінокислоти, переважно лізину, гістидину або l-аргініну, та найбільш переважно l-аргініну, розчиненого у суміші, яка складається з води-етанолу (між 20:80 та 5:95), після випаровування розчинника, та визначає рівномірний розподіл двохосновної 20 амінокислоти та активного інгредієнта на поверхні часточок.

Висушування пелет до вологості, нижчої ніж 1 %, несподівано показало, що це є надзвичайно корисним, оскільки з часом це визначає вищу стійкість інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою, який вони містять, у кислому середовищі та vis-à-vis вологості.

Несподівано було досягнуто, що гранули, отримані за допомогою цієї методики, описаної у 25 прикладах, мають вищий вміст інгібітора протонної помпи з бензімідазолом, більше ніж 10,5 %, переважно більше ніж 12,0 %.

Високий вміст інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою в гранулах, отриманих за допомогою описаної методики, дає змогу для виготовлення мультипартикулярних 30 фармацевтичних композицій, які легко приймати, та є надзвичайно корисними для пацієнтів, що мають труднощі з ковтанням.

Методика приготування часточок із ентросолубільним покриттям, що містить інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою, що є предметом цього винаходу, включає чотири послідовні стадії. Кожна стадія виконує специфічну функцію та повністю визначає 35 стабільність у кислотному середовищі, якої ця мультипартикулярна фармацевтична композиція потребує.

Переважно, методика, як показано у приготуванні зразків, включає схематично:

- Стадія I: Мета полягала у тому, щоб забезпечити рівномірне покриття ядер із чистої целюлози інгібітором протонної помпи, двохосновною амінокислотою, як захисним засобом, 40 попередньо розчиненим у спиртовому розчині, насамкінець, у аморфному стані (або, щонайменше, головним чином аморфному), засобом, що інгібує рекристалізацію внутрішнього захисту, і тальку.

- Часточки із чистої целюлози, обрані для цього винаходу, мають переважно середній діаметр у діапазоні між 150 та 300 мікронами. Наприклад: Celpherg тип CP-203 або тому подібні.

- Згідно з обраною фармацевтичною композицією, використовуються інші ядра із чистої 45 целюлози з іншим діапазоном середнього діаметру часточок, ніж ті, що були згадані вище (наприклад: від 106 до 212 мікрон, Celpherg тип CP-102), від 300 до 500 мікрон (Celpherg CP-305).

Інкорпорований тальк мав переважно середній діаметр часточок, що становить 74 мікрони (# 200 меш).

50 - Після виготовлення та висушування целюлозних ядер разом з інгібітором протонної помпи бензімідазольної структури у визначеній лікарській формі містяться:

1) Двохосновна амінокислота в аморфному стані, однорідно розподілена разом із інгібітором протонної помпи з бензамідазольною структурою на поверхні целюлозних ядер, що забезпечувало внутрішній захист від кислого середовища, та

55 2) Тальк, який завдяки здатності адсорбувати вологу, також сприяє стійкості інгібітора протонної помпи.

- Стадія II: Метою є покриття шляхом розпилення часточок, отриманих на Стадії I.

Нанесення покриття здійснюється переважно за допомогою гідроксипропілметилцелюлози, попередньо суспендованої у суміші ізопропілового спирту-води, разом з іншими компонентами 60 (поліетиленгліколь 400, полісорбат 80 та діоксид титану), як буде конкретно описано у

прикладах.

Гідроксипропілметилцелюлоза та інші компоненти, призначені для нанесення плівкового покриття на ядра із чистої целюлози, вкриті відповідно до Стадії I, і як описано у відповідних прикладах, можуть бути заміщені комерційно доступними сумішами, що виконують ті ж самі функції, тобто діють як ізолюючі засоби. Так, наприклад, можливе використання комерційної композиції, що має назву Opadry White YS-1-7003 (гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь, полісорбат 80 та діоксид титану).

- Стадія III: Це відповідає нанесенню покриття, стійкого до дії шлункового соку, на часточки, отримані на Стадії II.

Неочікувано, було встановлено, що на часточки, отримані на Стадії II, надалі та однаково успішно може бути нанесене покриття, стійке до дії шлункового соку, за допомогою двох різних способів: а) водно-спиртового та б) водного. В обох випадках таке покриття виконує свої специфічні функції, як описано в експериментальній частині.

Двома кращими способами нанесення покриття є:

- Нанесення ентросолюбільної оболонки у водно-спиртовому середовищі.

- Зовнішній захисний агент, виготовлений із кополімеру Типу A (USP/NF), тріетил цитрату, гліцерил моностеарату, полісорбату 80 і діоксиду титану, етилакрилату та дисперсії метилкополімеру метакрилату (USP/NF).

- Не обмежуючи загальної суті вищесказаного, комерційно доступний Кополімер Типу A is Eudragit L 100 та етилакрилат і метилкополімер метакрилату (USP/NF) – це Eudragit NE 30 D.

- Нанесення ентросолюбільного покриття у водному середовищі.

Необов'язково, зовнішній захист часточок, отриманих на Стадії II, виконували виключно у водному середовищі, яке містить кополімер метакрилової кислоти, тріетилцитрат, гліцерил моностеарат і полісорбат 80, як наведено в експериментальній частині.

У цьому випадку неочікувано високим був вміст інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою в отриманих пелетах з ентросолюбільним покриттям, який досягав 23 %.

Такий вміст не був відмічений для пелет із ентросолюбільним покриттям, що містять інгібітор протонної помпи з бензамідазольною структурою, серед комерційно доступних пелет, що містять інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою.

В жодній технічній літературі до сьогоднішнього дня пелети з таким високим вмістом описані не були.

Високий вміст отриманих пелет сприяє подальшому приготуванню обраної фармацевтичної композиції.

- Стадія IV: Мета полягала у тому, щоб висушити пелети або часточки, отримані на Стадії III, до вологості, нижчої ніж 1 %, та, переважно, відібрати часточки за діапазоном розміру.

- Висушені ентросолюбільні часточки, отримані на Стадії III, були просіяні, а фракція часточок із середнім розміром, меншим ніж 590 мікрон, була відібрана для приготування фармацевтичної композиції.

Неочікувано було виявлено, що гранули з вмістом води, більшим ніж 1 %, швидше втрачали їх початкову стійкість до кислотного середовища та температури.

Переважно, суспензію для покриття на Стадії I) для нанесення на целюлозні ядра готували шляхом:

i) розчинення двохосновної амінокислоти у воді;

ii) додавання етанолу до попереднього розчину (i) доки пропорція етанол-вода не становила між 80:20 та 95:5 та переважно 90-10; та інгібітора протонної помпи до повного його розчинення;

iii) додавання тальку до розчину, отриманого на ii) для утворення суспензії, та подальше додавання полівінілпіролідону (переважно полівінілпіролідону K30) при перемішуванні, переважно між 8500 і 10500 об/хв, та найбільш переважно при 9500 об/хв;

iv) фільтрування суспензії, отриманої на iii), переважно завдяки використанню 250-мікронного фільтру та при перемішуванні суспензії;

v) нанесення вищезгаданої суспензії (iv) на ядра із чистої целюлози, переважно із середнім діаметром, що становить від 150 до 300 мікрон, переважно за допомогою методу Вюрстера (апарату псевдозрідженого шару періодичної дії нижнього розпилення, так званого "bottom spray"), та переважно підтримуючи температуру від 38 до 42 °C упродовж процесу; та

vi) переважно, просіювання за допомогою 500-мікронного фільтру, для видалення агломератів великого розміру.

Нові пелети з ентросолюбільним покриттям, отримані згідно з попередньою методикою та описані в експериментальній частині, показали:

а) Що вони мають відмінну стабільність vis-à-vis інгібітора протонної помпи, який вони

містять, при pH 4,5 середовища упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при pH 6,8 у часовому проміжку не більше ніж 45 хвилин згідно з дослідженням, описаним у Британській фармакопеї 2012 Vol. III, як буде показано в Експериментальній Частині.

5 б) Високий вміст інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою в часточках з ентросолубільним покриттям, не описаних раніше, який становить більше ніж 10,5 % та навіть більше ніж 12,0 %, згідно з обраним рівнем ентросолубільного покриття (Стадія II). Вміст понад 14 % виявився особливо бажаним для фармацевтичної композиції.

10 с) Що описана методика є новою завдяки використанню серцевини із нейтральної чистої целюлози та через присутність органічного внутрішнього протектора (двохосновної амінокислоти).

д) Що амінокислота присутня у кількості, переважно меншій або такій, яка дорівнює 10 % від ваги, що стосується реального інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою.

е) Що його можна застосувати стосовно нейтральних таблеток-ядер з іншим діапазоном розміру часточок, ніж той, що згаданий вище.

15 ф) Що методика пропонує необхідну та достатню гнучкість для приготування, згідно з середнім діаметром часточок, отриманих у кожному випадку, обраної мультипартикулярної фармацевтичної композиції.

20 Цей винахід дозволяє, щоб обрана фармацевтична композиція, виготовлена з використанням часточок, стійких до дії шлункового соку, могла бути представлена (як описано у відповідних прикладах в Експериментальній Частині), без різниці, у наступних форматах:

а) Таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині.

б) Порошок для суспензії.

с) Капсули меншого розміру з однаковим вмістом активного інгредієнта, як і в інших комерційно доступних наразі капсулах, та які сприяють їх поглинанню.

25 д) Та поєднані у мікрокапсулах диклофенаку натрію, виготовлених раніше, як описано, *inter alia*, у міжнародній заявці на патент WO 2013/139377 за іменем того ж самого заявника цього винаходу. Переважно, виготовлені композиції містять від 25 до 100 мг мікрокапсульованого з нанесеним покриттям із диклофенаку натрію, стійким до дії шлункового соку, та між 10 та 40 мг інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою в пелетах; вони представлені як

30 таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, порошок для суспензії чи капсули. У всіх випадках нові мультипартикулярні та невеликого розміру композиції можуть бути виготовлені завдяки тому факту, що пелети, які входять до складу композиції, мають високу концентрацію активного інгредієнта.

35 Не обмежуючи загальної суті вищесказаного, цей винахід буде описано більш докладно у наступних прикладах, які описують шлях його практичного виконання.

Експериментальна частина

Приклад I – Приготування гранул з ентросолубільною оболонкою, що містить омепразол

40 Розпочинаючи з таблеток-ядер із чистої нейтральної целюлози (100 %) та чистого активного інгредієнта омепразолу, з послідовними стадіями нанесення покриття у псевдозріженому стані, використовуючи спиртово-водні суспензії, були отримані ентросолубільні пелети омепразолу, розмір яких становив від 420 та 590 мкм.

Приготування відбувалось на чотирьох незалежних стадіях, кожна з яких виконувала специфічні функції. Ці стадії є наступними:

45 Стадія I: Нанесення на серцевину із чистої целюлози спиртово-водного розчину, що містить розчинений омепразол та двоосновну амінокислоту, та форми для суспензії шляхом включення тальку та в подальшому засобу полівінілпіролідону.

Склад суспензії наведено в Таблиці I

Таблиця1

Сирий матеріал	Грама / 100 г суспензії
Омепразол	14,7
Полівінілпіролідон K-30	3,6
L-аргінін	1,5
Тальк	1,5
Етанол	70,8
Вода	7,9

50 Суспензію готували шляхом розчинення L-аргініну у воді; додавання етанолу та розчинення омепразолу забезпечувало суміш етанол-вода. Додаванням тальку її було трансформовано у

суспензію, яку було гомогенізовано при перемішуванні упродовж 20 хвилин. Після цього додавали полівінілпіролідон К-30, суспензію гомогенізували при перемішуванні упродовж інших 20 хвилин, після чого суспензію фільтрували через 250-мікронний фільтр.

За допомогою пристрою для нанесення покриття у псевдозрідженому стані, загалом 15372 грамів цієї суспензії, додавали до 2500 грамів ядер із чистої целюлози, розмір яких знаходився між 150 та 300 мкм, підтримуючи упродовж процесу температуру продукту між 38 та 42 °С. Наприкінці цієї стадії, було використано 500-мікронний фільтр для видалення агломератів, що могли утворитись під час цього процесу. В кінцевому результаті було отримано 5250 грамів капсул омепразолу, захищених двохосновною амінокислотою.

10 Стадія II: Нанесення плівкового покриття на часточки, отримані на Стадії I

Водно-спиртову суспензію готували за допомогою гідроксипропіл метилцелюлози (HPMC) та інших компонентів, вказаних у формулі в Таблиці 2, при перемішуванні упродовж однієї години.

Таблиця 2

Склад суспензії для плівкового покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Гідроксипропілметилцелюлоза (6ср)	3,66
Гідроксипропілметилцелюлоза (3ср)	3,66
Поліетиленгліколь 400	0,96
Полісорбат 80	0,12
Діоксид титану	3,6
Ізопропіловий спирт	71
Вода	17

15 Загалом 2625 грамів ядер, покритих на Стадії I, додавали до гранулятора у псевдозрідженому стані, попередньо нагрітого до 40 °С, за допомогою методу Вюрстера ("bottom spray") на них наносили покриття з використанням 7066 грамів суспензії для плівкового покриття, склад якої наведений вище. Упродовж процесу підтримувалась температура від 40 до 45 °С. За допомогою 590 мкм фільтру агломерати, які утворились під час процесу, було

20 видалено, що в кінцевому результаті дало 3350 грамів капсул омепразолу, захищених двохосновною амінокислотою та вкритих плівковим покриттям із гідроксипропілметилцелюлози. Суміш допоміжних речовин, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю, полісорбату 80 та діоксиду титану, може бути заміщена, наприклад, на плівкове покриття Opadry White Ys-1-7003 або тощо.

25 Стадія III: Водно-спиртове ентросолубільне покриття часточок, отриманих на Стадії II.

Водно-спиртовий препарат готували із кополімеру А типу метакрилової кислоти (USP/NF) згідно з формулою в Таблиці 3 нижче:

Таблиця 3

Склад суспензії для ентросолубільного покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Етилакрилат та метилкополімер метакрилату	7,94
Тріетил цитрат	1,59
Діоксид титану	1,00
Ізопропіловий спирт	84,60
Вода	4,87

30 До гранулятора додавали загалом 2500 грамів часточок, отриманих на Стадії II, після нагрівання устаткування до 35 °С; їх підігрівали з 28775 грамами вищевказаної суспензії, підтримуючи температуру між 32 та 38 °С упродовж процесу. За допомогою 710 мкм фільтру агломерати, що могли утворитись у процесі, були видалені, що в кінцевому результаті дало

35 пелети омепразолу, захищені двохосновною амінокислотою, з нанесеним покриттям із гідроксипропілметилцелюлози та гастро-резистентних компонентів. Продукт показав хороші аналітичні результати в середовищі з рН 4,5 упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при рН 6,8 і не більше ніж 45 хвилин згідно з

результатами аналізу, описаного в ВР 2012 Vol. III.

Стадія IV: Висушування часточок із внутрішнім та зовнішнім захистом, отриманих на Стадії III, та їх калібрування (відбір розміру).

Часточки, отримані на Стадії III, висушували до рівня вологості, нижчого ніж 1 %, у тому ж устаткуванні для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі (fluid bed equipment). Температуру продукту підтримували при 40 °C упродовж вказаного процесу висушування.

Попередньо та за допомогою декількох зразків, висушених до різного відсотка залишкової вологості, на експериментальній основі було виявлено, що вміст води понад 1,0 % сприяв розпаду вмісту омепразолу в отриманих пелетах та одночасно, було визначено, підвищення вмісту споріднених речовин (або речовин, які виділяються в результаті розпаду омепразолу).

За допомогою вібратора для просіювання башеного типу (Zonytest) були відібрані часточки розміром між 420 та 590 мікронами. Часточки з розміром більше ніж 590 мікрон, були видалені (приблизно 1,5 %).

Аналітично було показано:

1) Що вміст омепразолу на одиницю ваги отриманих пелет становив 12,6 %, а їх відносна вологість була меншою ніж 1 %.

2) Що отримані пелети є гастро-резистентними та задовільняють тест "Розчинення", описаний в ВР.

3) Це показало, що на Стадії II ефективне нанесення плівкового покриття дало підвищення ваги, виражене у гідроксипропілметилцелюлозі, більше ніж на 19 %.

4) Що часточки відповідають тестам на присутність споріднених речовин, описаним у ВР 2012 Vol. III.

5) Прискорений температурний стрес-тест:

- Було показано, що отримані пелети омепразолу після зберігання при 60 °C упродовж 10 днів не виявляють істотного зниження концентрації активного інгредієнта (лише 0,70 %) та незначне підвищення значення вмісту споріднених речовин (0,50 %).

- За однакових умов, комерційно доступні пелети, з більшим діапазоном середнього розміру часточок, використані як еталонні, показали зниження вмісту омепразолу на близько 2,3 % та підвищення вмісту споріднених речовин близько до 3,2 %, підтверджуючи переваги описаної методики.

- Замість етилакрилату та метилкополімеру метакрилату, не обмежуючи суті винаходу, можливе використання: Eudragit L 100.

Описана методика також була застосована щодо езомепразолу.

Приклад II – Приготування пелет з ентросолюбильним покриттям, що містить омепразол, з вищим вмістом пластифікатора і тальку

Приготування здійснювали на чотирьох незалежних стадіях, кожна з яких виконує специфічні функції.

Стадія I була подібною до тієї, що описана в Прикладі I, однак у цьому випадку загалом було використано 2000 грамів ядер із чистої целюлози; їх підігрівали з 17837 грамами суспензії.

Стадія II була подібною до тієї, що описана в Прикладі I. В результаті цих двох стадій були отримані мікрочасточки омепразолу, захищені двофазною амінокислотою та покриті плівкоутворюючою речовиною - гідроксипропілметилцелюлозою. В подальшому з використанням захищених та з нанесеним покриттям мікрочасточок були отримані пелети із ентросолюбильним покриттям з вищою концентрацією пластифікатора (тріетил цитрату) та тальку, що використовується у Прикладі I згідно з описом.

Стадія III: Водно-спиртове ентросолюбильне покриття часточок, отриманих на Стадії II.

Водно-спиртовий препарат було отримано за допомогою кополімеру метакрилової кислоти А типу (USP/NF) згідно з наступною формулою:

Сирий матеріал	Грама / 100 г суспензії
Кополімер метакрилової кислоти	7,94
Тріетил цитрат	2,38
Діоксид титану	1,00
Тальк	1,00
Ізопропіловий спирт	83,28
Вода	4,40

Загалом 1300 грамів часточок, отриманих на Стадії II, додавали до гранулятора у псевдозрідженому стані, попередньо нагрітого до 35 °C, та їх підігрівали з 13930 грамами суспензії, склад якої наведений вище, підтримуючи температуру між 30 та 35 °C упродовж

всього процесу. За допомогою 710 мкм фільтру агломерати, які утворились під час цього процесу, були видалені, що в кінцевому результаті дало пелети омепразолу, захищені двохосновною амінокислотою, з нанесеним покриттям із гідроксипропілметилцелюлози та гастро-резистентних компонентів.

5 Продукт виявив відповідну стабільність в середовищі з pH 4,5 упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при pH 6,8 у часовому проміжку не більше ніж 45 хвилин згідно з результатами аналізу, описаного в ВР 2012 Vol. III.

Стадія IV: Висушування часточок із внутрішнім та зовнішнім захистом, отриманих на Стадії III, та калібрування (відбір розміру).

10 Часточки, отримані на Стадії III, висушували до вологості, рівень якої був нижчим ніж 1 %, у тому ж самому устаткуванні (грануляторі у псевдозрідженому шарі). Температуру продукту підтримували при 40 °C упродовж всього процесу висушування.

За допомогою вібросита для просіювання башеного типу (Zonytest) було визначено розподіл розміру часточок. Було встановлено, що 97 % часточок мали розмір між 420 та 590 мікронами.

15 Часточки з розміром понад 590 мікрон вилучали (приблизно 1,5 %).

Аналітично: Характер змін отриманих пелет внаслідок підвищення вмісту пластифікатора до 30 % був подібний до пелет, отриманих згідно з Прикладом I вище по відношенню до: тестів на вологість (нижча ніж 1 %) та гастро-резистентність, "Розчинення" та вміст споріднених речовин. Вміст омепразолу становив 15,0 %.

20 Вищий вміст тріетил цитрату у процесі Стадії III визначив більш гнучку резистентність покриття до сили компресії у процесі приготування таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині, згідно з загальною методикою, описаною у подальших прикладах.

Приклад III – Приготування гранул з ентросолубільною оболонкою, що містить омепразол та ядро із чистої целюлози із середнім діаметром між 300 та 500 мікронами

25 Використовуючи як основу нейтральні ядра із чистої (100 %) целюлози, розмір яких знаходився між 500 та 300 мкм, та чистий омепразол як активний інгредієнт, за допомогою послідовних стадій нанесення покриття розпиленням у псевдозрідженому шарі (bottom spray coating), з використанням водно-спиртової суспензії, були отримані ентросолубільні пелети омепразолу, розмір яких знаходився між 500 та 710 мкм.

30 Виготовлення здійснювалось на чотирьох незалежних стадіях, кожна з яких має специфічні функції. Ці стадії є наступними:

Стадія I: Нанесення покриття на целюлозну серцевину за допомогою спиртово-водної дисперсії, яка містить розчинений омепразол і двохосновну амінокислоту у аморфному стані, суспензію, яка утворюється додаванням тальку до розчину омепразолу та амінокислоти і, надалі, додаванням полівінілпіролідону як засобу, що інгібує рекристалізацію двохосновної амінокислоти, що міститься у суспензії.

35 На першому етапі, готували суспензію, що містить інгібітор протонної помпи, двохосновну амінокислоту (L-аргінін) як внутрішній протектор, розчинений у розчиннику, зв'язуючий засіб (полівінілпіролідон K-30) і тальк, згідно з формулою в Таблиці 1.

40

Таблиця 1

Склад суспензії активного покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Омепразол	14,7
Полівінілпіролідон K-30	3,6
L-аргінін	1,5
Тальк	1,5
Етанол	70,8
Вода	7,9

Суспензію для покриття отримували попереднім розчинням L-аргініну у воді.

В результаті додавали етанол, а омепразол розчиняли; далі додавали тальк, що забезпечувало отримання суспензії.

45 Суспензію гомогенізували упродовж 20 хвилин, додавали полівінілпіролідон K-30 та гомогенізували її упродовж ще 20 хвилин. В кінцевому результаті суспензію фільтрували через 250 мкм фільтр.

За допомогою устаткування для нанесення покриття розпиленням (bottom spray), загалом 5704 грамів цієї суспензії наносили на 3000 грамів ядер із чистої целюлози, з діапазоном

розміру між 300 та 500 мкм, підтримуючи температуру продукту при 40 °С упродовж процесу. Наприкінці цієї стадії, 710 мкм фільтр був використаний для видалення агломератів, які повинні були утворитись упродовж цього процесу. В кінцевому результаті було отримано 4106 грамів капсул омепразолу, захищених двоосновною амінокислотою.

5 Стадія II: Вилучення часточок, отриманих на Стадії I.

Водно-спиртову суспензію готували за допомогою гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) та інших компонентів, зазначених у формулі в Таблиці 2, при перемішуванні упродовж однієї години.

Таблиця 2

Склад суспензії для ентросолубільного покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Гідроксипропілметилцелюлоза (бср)	3.9
Гідроксипропілметилцелюлоза (Зср)	3.9
Поліетиленгліколь 400	0.96
Полісорбат 80	0.12
Діоксид титану	3.9
Ізопропіловий спирт	70
Вода	17

10

Загалом 4000 грамів ядер, покритих на Стадії I, додавали до гранулятора у псевдозрідженому стані, попередньо нагрітого до 40 °С, де на них за допомогою устаткування для нанесення покриття розпиленням було нанесено 3335 грамів вищевказаної суспензії для ентросолубільного покриття. Упродовж процесу підтримували температуру від 38 до 42 °С. За допомогою 710 мкм фільтру агломерати, які утворились під час процесу, було видалено, що в кінцевому результаті дало загалом 4326 грамів капсул омепразолу, захищених двоосновною амінокислотою, та з нанесеним покриттям із гідроксипропілметилцелюлози.

15

Суміш допоміжних речовин, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю, полісорбату 80 та діоксиду титану, може бути заміщена, наприклад, на Opadry White Ys-1-7003 або тому подібну.

20

Стадія III: Нанесення ентросолубільного водно-спиртового покриття на часточки, отримані на Стадії II.

Водно-спиртову суспензію готували за допомогою кополімеру метакрилової кислоти А типу (USP/NF), згідно з формулою, наведеною у наступній Таблиці 3:

25

Таблиця 3

Склад суспензії для ентросолубільного покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Кополімер метакрилової кислоти	7,94
Тріетил цитрат	1,27
Тальк	0,79
Ізопропіловий спирт	84,86
Вода	5,14

30

Загалом 3600 грамів часточок, отриманих на Стадії II, додавали до гранулятора у псевдозрідженому стані, попередньо нагрітого до 35 °С, та їх підігрівали з 21600 грамами вищевказаної суспензії, підтримуючи температуру між 32 та 38 °С упродовж процесу. За допомогою 1000 мкм фільтра агломерати, утворені під час процесу, були видалені, що в кінцевому результаті дало пелети омепразолу, захищені двоосновною амінокислотою, з нанесеним покриттям з гідроксипропілметилцелюлози та гастро-резистентних компонентів.

Продукт показав хороші результати у середовищі з рН 4,5 упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при рН 6,8 у часовому проміжку не більше ніж 45 хвилин згідно з результатами аналізу, описаного в BP 2012 Vol. III.

35

Стадія IV: Висушування часточок із внутрішнім та зовнішнім захистом, отриманих на Стадії III та калібрування (відбір розміру).

Часточки, отримані на Стадії III, висушували до вологості, нижчої ніж 1 %, за допомогою того



ж самого гранулятора, при температурі 40 °С.

За допомогою вібросити для просіювання башеного типу (Zonytest) було визначено розподіл розміру часточок. Було встановлено, що 93 % часточок мали розмір, який знаходився між 500 та 710 мікронами. Часточки більшого розміру були видалені.

5 Аналітичним шляхом було показано:

1) Що вміст омепразолу на одиницю ваги отриманих пелет становив 10,67 %, а їх відносна вологість була нижчою ніж 1 %.

2) Відбирання зразка перед висушуванням до вологості, нижчої ніж вказаний 1 %, неочікувано показано, що, якщо вміст води є вищим ніж 1 %, це швидко прискорює розпад омепразолу, який міститься в отриманих пелетах. Також, істотно підвищується присутність споріднених речовин.

3) Отримані пелети відповідають вимогам щодо гастро-резистентності та тесту "розчинення", описаним у Британській фармакопеї.

15 - Було показано, що на Стадії II ефективне нанесення плівкової оболонки супроводжувалось збільшенням ваги, вираженої у гідроксипропілметилцелюлозі, більше ніж на 6 %.

4) Що часточки відповідають результатами тестування на присутність споріднених речовин, описаного в БФ 2012, Т. III.

5) Прискорений температурний стрес-тест:

20 - Зменшення значення титру пелет омепразолу з вологістю нижчою ніж 1 %, отриманих та збережених при 60 °С упродовж 17 днів становив 1,32 %, а підвищення вмісту споріднених речовин складало 1,32 %.

25 - За однакових умов, упродовж лише 10 днів, комерційно доступні пелети, з більшим діапазоном середнього діаметру часточок, які були використані як еталон, виявили зниження вмісту омепразолу приблизно на 2,3 % та підвищення вмісту споріднених речовин близько 3,2 %, підтверджуючи переваги описаної методики.

- Відмінність стосовно температури і часу виявила вищу стабільність нових пелет у порівнянні з традиційними пелетами.

6) Прискорений тест на стабільність:

30 - Було показано, що отримані пелети омепразолу при зберіганні при 40 °С при відносній вологості 75 %, упродовж 7 місяців, не виявляють істотного зниження концентрації активного інгредієнта та незначне підвищення значень вмісту споріднених речовин.

Приклад IV – Приготування гранул з ентросолюбільною оболонкою, що містить омепразол, на ядрах із чистої целюлози та з водним ентросолюбільним покриттям

35 Пелети омепразолу з ентросолюбільним покриттям були отримані, розпочинаючи з ядер із чистої нейтральної целюлози (100 %) з середнім розміром між 150 та 300 мікронами, з 3 послідовними етапами нанесення на них оболонки розпиленням (bottom spraying).

40 На мікрочасточки омепразолу, попередньо захищені двофазною амінокислотою та з нанесеним покриттям з використанням гідроксипропілметилцелюлози, було нанесено водну суспензію ентросолюбільного покриття, що забезпечило отримання пелет, розмір яких знаходився між 350 та 500 мкм та з вмістом омепразолу понад 20 %.

Приготування було здійснено на чотирьох стадіях, кожна з яких виконувала специфічні функції. Стадії були наступними:

45 Стадія I: Нанесення покриття на целюлозні ядра за допомогою водно-спиртовою дисперсії, що містить омепразол та двофазну амінокислоту, розчинені у суміші етанол-вода (90/10); суспензія утворюється в результаті додавання тальку та наступним додаванням засобу, що інгібує рекристалізацію двофазної амінокислоти (полівінілпіролідону), та гомогенізацією

Це було виконано відповідно до Стадії I Прикладу I за тією ж формулою та умовами процесу.

50 Загалом 17837 грамів водно-спиртової суспензії омепразолу було нанесено на 2000 грамів ядер із чистої целюлози.

Стадія II: Виділення часточок, отриманих на Стадії I.

Це виконувалось за тією ж формулою, препаратами та умовами процесу, які використовувались на Стадії II Прикладу I.

Стадія III: Нанесення ентросолюбільного покриття на часточки, отримані на Стадії II.

55 Водну суспензію С Типу кополімеру метакрилової кислоти (USP/NF) готували згідно з формулою в Таблиці 1:

Таблиця 1

## Склад суспензії для ентérosолюбильного покриття

Сирий матеріал	Грами / 100 г суспензії
Метакрилової кислоти та етилметакрилату кополімер	12,6
Тріетил цитрат	2,52
Гліцерил моностеарат	0,95
Полісорбат 80	0,13
Вода	83,8

Загальну кількість 1300 грамів часточок, отриманих на Стадії II, додавали до устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому стані, попередньо нагрітого до 35 °С, після чого на них наносили 4336 грамів вищезазначеної суспензії, температуру якої підтримували між 25 та 28 °С упродовж процесу. За допомогою 590 мкм фільтру агломерати, утворені в ході процесу, були видалені, що в кінцевому результаті дало пелети омепразолу, захищені двохосновною амінокислотою, ізольовані шаром метилцелюлози та шлунково-резистентних компонентів.

Продукт виявив хороші аналітичні результати у середовищі з рН 4,5 упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при рН 6,8 у часовому проміжку не більше ніж 45 хвилин згідно з результатами аналізу, описаного в BP 2012 Vol. III.

Стадія IV: Висушування часточок із внутрішнім та зовнішнім захистом, отриманих на Стадії III, та калібрування (відбір розміру).

Часточки, отримані на Стадії III, висушували до вологості, нижчої ніж 1 %, за допомогою того ж самого устаткування для грануляції, при температурі 40 °С.

За допомогою вібросита для просіювання башеного типу (Zonytest) було визначено розподіл розміру часточок. Було встановлено, що 92 % становили часточки, розмір яких знаходився між 350 та 500 мікронами. Часточки, розмір яких перевищував 590 мікрон (приблизно 5 %), були видалені.

Аналітично було показано:

1) Що вміст омепразолу на одиницю ваги отриманих пелет із відносною вологістю нижче 1 %, становив 23,4 %.

2) Відбір зразка перед висушуванням показав, що, коли вміст вологи перевищує 1 %, швидкість розпаду омепразолу, що міститься в пелетах, прискорюється температурою, а присутність споріднених речовин зростає.

3) Що отримані пелети відповідають тестам на гастрорезистентність та "Розчинення", описані в BP 2012 Vol. III.

- Було показано, що на Стадії II ефективне нанесення покриття було отримано внаслідок збільшення ваги, відображене в гідроксипропілметилцелюлозі, на понад 19 %.

4) Що часточки задовольняють вимогам тестів на присутність споріднених речовин, описаних у USP 32, сторінка 3426.

5) Прискорений температурний стрес-тест:

- Було показано, що пелети омепразолу з вологістю нижче 1 %, які були отримані та зберігались при 60 °С упродовж 10 днів, не мають істотного зниження значення титру та виявили незначне підвищення значення щодо вмісту споріднених речовин (0,6 %).

- За однакових умов комерційно доступні пелети, в діапазоні середнього розміру часточок, використані як еталонні, виявили зниження вмісту омепразолу близько 2,3 % та підвищення вмісту споріднених речовин приблизно на 3,2 %, підтверджуючи переваги описаної методики.

- Як метакрилова кислота та етил кополімер метакрилату, може бути використаний Eudragit L30 D55.

Пелети були отримані з вологістю нижче 1 % та вмістом омепразолу між 20 та 24 %.

Приклад V: Виготовлення пелет із ентérosолюбильним покриттям, що містять омепразол на основі ядер із чистої целюлози та водного ентérosолюбильного покриття (альтернативна методика до Прикладу IV з додаванням тальку та діоксиду титану)

Використовуючи як основу нейтральні ядра із чистої (100 %) целюлози із середнім розміром між 150 та 300 мікронами та за допомогою послідовних етапів нанесення покриття шляхом розпилення у псевдозрідженому шарі (bottom spray coating), були отримані пелети омепразолу з ентérosолюбильним покриттям.

Мікрочасточки омепразолу, раніше захищені двохосновною амінокислотою та з нанесеною плівкою з гідроксипропілметилцелюлози, були покриті водною суспензією ентérosолюбильного

покриття, в результаті чого було отримано пелети, розмір яких знаходився між 350 та 500 мкм та з високим вмістом омепразолу.

Приготування здійснювали на чотирьох незалежних стадіях, кожна з яких виконує специфічні функції. Цими стадіями були:

5 Стадія I: нанесення покриття на целюлозні ядра за допомогою спиртово-водної дисперсії, яка містить розчинений омепразол та двохосновну амінокислоту у суміші етанол-вода (90 /10); суспензія утворюється додаванням тальку та подальшим додаванням засобу, що інгібує рекристалізацію (полівінілпіролідону) двохосновної амінокислоти, та гомогенізацією.

Стадію I виконували згідно з Прикладом I за тією ж формулою та умовами процесу.

10 Стадія II: Нанесення покриття на часточки, отримані на Стадії I.

Це виконувалось за тією ж формулою, препаратами та умовами процесу, що й на Стадії II Прикладу I.

Стадія III: Нанесення водного ентросолюбільного покриття на часточки, отримані на Стадії II.

15 Водну суспензію кополімеру метакрилової кислоти C Типу (USP/NF) готували згідно з Формулою в Таблиці 1:

Таблиця 1

склад суспензії для ентросолюбільного покриття

Сирий матеріал	Грама / 100 г суспензії
Метакрилової кислоти та етилметакрилату кополімер	11,7
Тріетил цитрат	2,0
Гліцерил моностеарат	0,7
Полісорбат 80	0,1
Тальк	0,6
Діоксид титану	0,6
Вода	84,1

20 Загалом 5650 грамів часточок, отриманих на Стадії II, додавали до устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому стані та додавали 22658 грамів суспензії, раніше підігрівши устаткування до 35 градусів, що в кінцевому результаті дало пелети омепразолу, захищені двохосновною амінокислотою, з нанесеним покриттям із гідроксипропілметилцелюлози та гастрорезистентних продуктів.

25 Продукт показав хороші результати у середовищі з pH 4,5 упродовж 45 хвилин та здатність вивільняти вказаний інгібітор при pH 6,8 у часовому проміжку не більше ніж 45 хвилин згідно з результатами аналізу, описаного в BP 2012 Vol. III.

Стадія IV: Висушування часточок із внутрішнім та зовнішнім захистом, отриманих на Стадії III, та калібрування (відбір розміру).

Часточки, отримані на Стадії III, висушували до вологості, нижчої ніж 1 % за допомогою того ж самого гранулятора, при температурі 40 °C.

30 За допомогою вібросита для просіювання башеного типу (Zonytest) було визначено розподіл розміру часточок. Було встановлено, що 92 % становили часточки, розмір яких знаходився між 350 та 500 мікронами. Часточки розміром понад 590 мікрон (приблизно 5 %) видаляли.

Аналітично було показано, :

35 1) Що вміст омепразолу на одиницю ваги отриманих пелет становив 20,4 % та їх відносна вологість була нижчою ніж 0,7 %.

2) Що вміст води понад 1 % прискорює розпад омепразолу, який міститься в отриманих пелетах та підвищує присутність споріднених речовин.

3) Що отримані пелети відповідають тестам на гастрорезистентність та тесту "Розчинення", описаним в BP 2012 Vol. III.

40 - Було показано, що на Стадії II ефективно покриття отримують за рахунок збільшення ваги, вираженої у гідроксипропілметилцелюлозі, на понад 19 %.

4) Що часточки відповідають тесту на присутність споріднених речовин, описаному в USP 32, сторінка 3426, та BP 2012 Vol. III.

45 За допомогою методики, описаної вище, були отримані пелети із вмістом води, нижчим ніж 1 % та вмістом омепразолу між 20,0 % та 24,0 %.

Приклад VI – Виготовлення таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині (ODT), за допомогою пелет, що містять омепразол на поверхні ядер із чистої целюлози та з використанням водного ентросолюбільного покриття у достатній кількості для 20 мг дозування

Розпочинаючи з пелет омепразолу з ентросолюбільним покриттям, описаних у Прикладі IV, шляхом прямої компресії були отримані таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині. Відповідно до формули, вони складаються приблизно з 30 % капсул омепразолу та 70 % допоміжних речовин, для прямої компресії, яка зазвичай використовується у фармацевтичній промисловості. Були отримані наступні композиції:

Таблиця 1

Склад таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині

Сирий матеріал	Формула А	Формула В
	% кожного компонента	% кожного компонента
Пелети омепразолу (достатня кількість для 20 мг/одиночку дозування)	28.5	30.2
Pharmaburst 500 (*)	60.3	43.8
Перехресно зшитий Повідон	3.0	5.0
Кремнію діоксид колоїдний	0,5	0,5
Лимонна кислота	3.0	3.0
Лаймово-лимонна есенція	2.0	0
М'ятна есенція	0	4.0
Сукралоза	1.7	2.5
Мікрористалічна целюлоза	0	10.0
Натрію стеарилфумарат	1.0	1.0

(\*)Pharmaburst: перероблений продукт, що складається з маннітолу, сорбітолу, мальтитолу, кросповідону, коповідону та діоксиду кремнію.

10 Приготування здійснювали на трьох незалежних стадіях. Це наступні стадії:

Стадія I: Змішування пелет омепразолу та допоміжних речовин.

15 - Всі допоміжні речовини, за винятком змащуючого засобу (натрію стеарилфумарату), просіювали через сітчастий фільтр 25 меш, для того щоб видалити агломерати. Після цього їх додавали до прийнятних розмірів конусного змішувача, разом з пелетами омепразолу, та перемішували упродовж 20 хвилин при 80 об/хв.

Стадія II: Додавання зволожуючих речовин (любрикантів) до суміші.

Спочатку натрію стеарилфумарат було пропущено через сито 35 меш, його додали до перемішувача, який містив суміш, отриману на Стадії I, та перемішували упродовж 5 хвилин при 80 об/хв.

20 Стадія III: Пресування кінцевої суміші.

Для пресування суміші було використано компресор Píccola з чотирма отворами. Було отримано зразки у 2 різних форматах: круглі, з діаметром 9 мм, та квадратні, з довжиною сторони 10 мм. Сила компресії 5,5 KN, 7,5 KN та 10,5 KN була використана для круглого формату і 6,1 KN, 9,1 KN та 13,0 KN – для квадратного формату, у всіх випадках при одиниці ваги – 350 мг. У всіх випадках суміш виявила хорошу плинність (текучість) та пресуємість (здатність до ущільнення) упродовж процесу.

Види контролю, застосовані до кожного отриманого зразка:

Зразки, отримані на Стадії III з різною силою компресії, були піддані наступним видам контролю:

30 1) Контроль однорідності ваги, твердості, товщини та діаметру.

2) Тестування для визначення стійкості до розчавлювання (відповідно до USP 32).

3) Контроль дезінтеграції.

35 Всі зразки виявили варіювання індивідуальної ваги менше ніж на 5,0 % та середньої ваги менше ніж на 2,5 %. Для формули А у круглому форматі, середня твердість кожного зразка становила 2,7 SC, 6,7 SC та 10,8 SC для сили 5,5 KN, 7,5 KN та 10,5 KN відповідно. Товщина таблеток становила 4,2 мм, 3,9 мм та 3,8 мм по відношенню до отриманих зразків з підвищеною силою компресії. Для формули В у квадратному форматі, середня твердість кожного зразка становила 3,3 SC, 5,6 SC та 7,0 SC для сили 6,1 KN, 9,1 KN та 13,0 KN відповідно. Товщина таблеток становила 4,9 мм, 4,8 мм та 4,6 мм по відношенню до отриманих зразків з підвищеною силою компресії.

40 У першому випадку, отримані зразки при 7,5 KN та 10,5 KN мали значення крихкості нижче

0,5 % та задовільний зовнішній вигляд наприкінці тестування. Однак, зразки таблеток, отримані при 5,5 KN мали значення крихкості, вище ніж 0,5 % та, відповідно, вони були видалені. Для квадратного формату та формули В, всі отримані зразки мали значення крихкості менше ніж 0,5 % та хороший зовнішній вигляд.

5 Час дезінтеграції у воді для формули А та круглого формату, становив 6 секунд для сили компресії 5,5 KN, 12 секунд для сили 7,5 KN та 20 секунд для сили 10,5 KN. Для формули В та для квадратного формату був отриманий час, який становив 12 секунд, 18 секунд та 20 секунд з підвищеною силою компресії.

Аналітичний контроль:

10 Було здійснено контроль наступних показників: оцінка вмісту омепразолу, однорідності одиниці дозування, тест на гастрорезистентність та тест "розчинення", описані в ВР 2012 Vol. III.

У цьому прикладі було показано, що розпочинаючи з мікрочасточок, отриманих у ПРИКЛАДІ IV (мікрочасточок омепразолу, захищених двофазною амінокислотою, з нанесеним шаром гідроксипропілметилцелюлози та вкритих водною суспензією ентросоліюбильного покриття, з кінцевим розміром між 350 та 500 мкм), можливо отримати таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині.

Описана методика дає змогу отримувати таблетки, які диспергуються в ротовій порожнині, для дозування 10 та 40 мг омепразолу, ущільнені в одиниці маси 175 мг та 700 мг відповідно.

20 За допомогою методик, подібних до цієї, були отримані таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині, розпочинаючи з:

а) Мікрочасточок омепразолу, захищених двофазною амінокислотою, покритих шаром гідроксипропілметилцелюлози та з покриттям, стійким до дії шлункового соку, нанесеним за допомогою водно-спиртової суспензії, з кінцевим розміром між 500 та 710 мкм (описано у Прикладі III).

25 б) Мікрочасточок омепразолу, захищених двофазною амінокислотою, та з нанесеним шаром гідроксипропілметилцелюлози, з нанесенням водно-спиртової суспензії ентросоліюбильного покриття, з кінцевим розміром між 420 та 590 мкм (описано у Прикладі I та II).

30 - У всіх випадках час дезінтеграції в ротовій порожнині становив менше 30 секунд та, переважно, менше 15 секунд.

- У подібний спосіб були виготовлені таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, які містять езомепразол та омепразол з 10 чи 40 мг.

Приклад VII – Отримання капсул за допомогою мікрочасточок омепразолу з ентросоліюбильним покриттям у достатній кількості для 20 мг дозування активного інгредієнта

35 Використовуючи як основу пелети омепразолу з ентросоліюбильним покриттям, описані у прикладах вище, достатня кількість часточок була дозована в твердих желатинових капсулах, для того щоб забезпечити 20 мг дозу активного інгредієнта – чистого омепразолу на капсулу.

При виборі розміру капсул було взято до уваги наступне:

а) Що новий розмір отриманих пелет із ентросоліюбильним покриттям є значно меншим, ніж у комерційно доступних пелет із ентросоліюбильним покриттям, які мають середній діаметр 1000 мікрон чи більше. б) Що вміст омепразолу в пелетах із ентросоліюбильним покриттям, згідно з різними прикладами, наведеними вище, був вищим, ніж у комерційно доступних пелетах з ентросоліюбильним покриттям. - Конкретно отримані у відповідних прикладах пелети показали: Приклад	Целюлозне ядро (серцевина) (діаметр (мікрони))	Суспензія для ентросоліюбильного покриття (Стадія III) (середовище)	ОМЕП-РАЗОЛ	Пелети СЕРЕД-НІЙРОЗМІР мікрони
I	150/300	Водно-спиртове	12,6 %	420/590
II	150/300	Водно-спиртове	15,0 %	420/590
III	300/500	Водно-спиртове	10,6 %	500/710
IV	150/300	Водне	23,4 %	350/500
V	150/300	Водне	20,4 %	350/500

с) Були обрані пелети із вмістом, вищим ніж 10,5 % та, переважно, пелети із вмістом, вищим ніж 12,0 % від ваги.

d) 20 мг омепразолу, виражені в активному інгредієнті, показали, що їх можна додавати до капсул меншого розміру, ніж ті, що зазвичай використовуються (№2) та комерційно доступні.

5      Методика:

Отримані мікрочасточки були дозовані в твердих желатинових капсулах Coni-Snap, білого та жовтого кольорів. Для наповнення капсул було використано устаткування компанії Zuma з наповненням вручну.

10      Загалом було отримано 200 капсул з пелетами із ентросолюбільним покриттям, з кожного із згаданих прикладів.

- За допомогою пелет із ентросолюбільним покриттям, отриманих згідно з Прикладами IV та V, були наповнені пусті капсули, настільки малі, наскільки це можливо та доступно у промисловості. Зокрема, капсули № 5.

15      - У всіх випадках, капсули, що містять 20 мг омепразолу у формі пелет згідно з цим винаходом, були меншими, ніж комерційно доступні капсули з 20 мг омепразолу.

При оцінці якості виготовлених капсул було досліджено наступні параметри:

- Однорідності дозування (за допомогою середньої маси), варіювання менше ніж 2,5 %.

- Визначення середньої маси, з варіюванням менше ніж 5 %.

- Середня вага: 98,04 мг (95,59 – 100,49).

20      - Вага окремої капсули: 98,04 мг (93,14 – 102,94).

Порівняння з капсулами комерційних продуктів з однаковим вмістом:

Використовуючи комерційні продукти як еталонні, зокрема, ті, що називаються Ulcozol 20 мг (виробник Laboratorios Bagó S.A.) та Buscasan 24 (виробник Laboratorios Boheringer Ingelheim), які також містять 20 мг омепразолу у формі гранул з ентросолюбільною оболонкою, було встановлено, що вони знаходяться всередині капсул № 2, що є більшими, ніж капсули, отримані на цьому прикладі (капсули № 5).

Менший розмір капсул (№5, 4 ó 3), які можуть бути виготовлені за допомогою нових пелет з ентросолюбільним покриттям згідно з цим винаходом, визначають наступні практичні переваги:

30      1) Менші витрати на виробництво та вартість процесу первинного пакування капсул у алюміній/алюмінієвих блістерах. Суттєві промислові переваги.

2) Легше ковтаються пацієнтами.

35      - 20 волонтерів отримали комерційні капсули нормального розміру з 20 мг омепразолу, а також менші капсули, що містять 20 мг омепразолу, згідно з цим прикладом. Всі вони віддали перевагу меншим капсулам.

3) У 20 здорових волонтерів була показана інша можливість використання. Тобто, шляхом відкриття капсули та висипання її вмісту у воду чи їжу, ковтаючи його після цього. Пелети невеликих розмірів з ентросолюбільним покриттям не викликають відчуття дискомфорту при застосуванні.

40      - Обидві альтернативи (ковтання повністю капсул невеликого розміру чи порошку із капсул) показали можливість їх застосування у пацієнтів, зокрема, у пацієнтів, які мають труднощі при ковтанні.

- Капсули, що містять 10 та 40 мг омепразолу, також були наповнені.

45      - Згадані характерні особливості є прямим наслідком малого розміру та високого вмісту чистого омепразолу як активного інгредієнта, що міститься в пелетах із ентросолюбільним покриттям, отриманих згідно з прикладами, описаними вище.

Приклад VIII – Приготування порошку для пероральної суспензії, що містить пелети омепразолу, виготовлені на основі целюлозних ядер та з використанням водного ентросолюбільного покриття

50      Розпочинаючи з пелет омепразолу з ентросолюбільним покриттям, описаних у Прикладі 4, розмір яких знаходився між 350 та 500 мікронами, та з вмістом омепразолу понад 20,0 %, була отримана порошкова суміш для суспензії для перорального застосування, що була розфасована в саше, в достатній кількості для дози, що відповідає 20 мг чистого активного інгредієнта омепразолу.

55      Рецептūra включає приблизно від 2 % до 3 % пелет омепразолу, 20 % зв'язувального засобу, що забезпечує стабільність суспензії, 4 % лимонної кислоти, що дещо підкислює суспензію, захищаючи ентросолюбільну природу пелет, 70 % цукру та ароматизатори, які зазвичай використовуються у фармакологічній промисловості. Були виготовлені наступні рецептюри:

60

Таблиця 1

Склад порошкової суміші для суспензії для перорального застосування

Сирий матеріал	Формула А	Формула В
	% кожного компонента	% кожного компонента
Пелети омепразолу (достатня кількість для 20 мг/одиночку дози)	3,3 %	2,1 %
Сукралоза	0,8 %	0,8 %
Лимонна есенція	-	0,7 %
Апельсинова есенція	0,7 %	0 %
Вершкова есенція	0,7 %	0 %
Ароматизатор	0	0,7 %
Лимонна кислота	4,0 %	4,0 %
Мікрокристалічна целюлоза та натрію карбоксиметилцелюлоза	20,0 %	20,1 %
Цукор	70,5 %	71,8 %

Приготування здійснювали на двох незалежних Стадіях. Ці стадії наступні:

Стадія I: Змішування допоміжних речовин.

- 5 Всі допоміжні речовини, за винятком цукру, були просіяні за допомогою фільтру 25 меш, для видалення агломератів. Після цього їх додали до конусного змішувача прийнятної розміру, разом з відповідною кількістю цукру та перемішували упродовж 15 хвилин при 80 об/хв.

Стадія II: Фасування.

- 10 Дозування здійснювали за допомогою машини для упаковки в пакети саше з двома станціями подачі. Суміш допоміжних речовин дозували на першій станції, а пелети омепразолу з ентросолубільною оболонкою – на другій. Пдача до кожної станції була відкалібрована заздалегідь, одна незалежно від іншої, так що кількість пелет, дозована на саше, була достатньою для 20 мг дози омепразолу, та кількість допоміжних речовин, дозована за допомогою першої станції, була достатньою для отримання кінцевого вмісту 5 грамів на саше.

- 15 Матеріал для виготовлення саше – прийнятні алюмінієві листи, що забезпечували захист продукту від світла та вологості навколишнього повітря.

Контроль якості кожного отриманого зразка:

Зразки, отримані на Стадії II, були піддані наступному контролю:

- 20 1) Контроль однорідності ваги. За вивільненням вмісту кожної дозованої дози лише з пелетами омепразолу з ентросолубільним покриттям.  
 2) Контроль однорідності ваги. За вивільненням вмісту кожної дозованої дози лише з сумішшю допоміжних речовин (ексципієнтів).  
 3) Контроль однорідності ваги. За вивільненням вмісту кожної кінцевої дозованої одиниці.  
 4) Контроль герметичності.  
 5) Контроль зовнішнього вигляду.  
 25 Всі зразки мали індивідуальну мінливість ваги, нижчу ніж 5,0 % та мінливість середньої ваги, нижчу ніж 2,5 %.

Методи аналітичного контролю

Були застосовані наступні методи тест-контролю: оцінка вмісту омепразолу, однорідності одиниці дозування, гастрорезистентності та тесту "Розчинення", описані в ВР 2012, Том III.

- 30 Наступні лікарські форми були отримані за тією ж рецептурою, як описано раніше, та модифікуючи фасування на одиницю у пропорційному розподілі:

- а) порошок для суспензії в саше, що містять 10 та 40 мг омепразолу на одиницю дози, при кінцевій масі 2,5 г та 10 г відповідно.  
 б) порошок для суспензії, розфасований у віали для одноразової та багаторазової дози, що забезпечує на одиницю дози 10, 20 або 40 мг омепразолу відповідно.  
 35 - Ковтання порошку, розведеного водою, розфасованого у пакети саше чи віали та з різним вмістом омепразолу, жодного разу не викликало проблем з ковтанням серед волонтерів, які приймали відповідну суспензію, завдяки розміру пелет, які містяться у вказаному порошку.  
 - У всіх випадках, застосовували відновлений порошок.

- 40 Приклад IX – Порошок без цукру для суспензії:

Його готували згідно з Прикладом VIII, наведеним вище, з використанням пелет омепразолу з ядрами із чистої (100 %) целюлози та наступних Стадій I та II, описаних вище, однак

вилучаючи цукор, згаданий в Таблиці 1 вище, та підвищуючи до 5,0 % відсоток сукралози, зазначеної у вказаній Таблиці.

Сукралоза, яка додається як підсолоджувач, практично не адсорбується і не змінює рівні цукру в крові, як відомо та описано в бібліографії.

5 Характер змін сукралози, разом з ядрами із чистої целюлози, вільними від описаних цукрів, визначає, що приготування у формі порошку для суспензії є, зокрема, привабливим для пацієнтів із діабетом.

Приклад X: Фармацевтична композиція, що містить пелети омепразолу, у поєднанні з мікрокапсулами диклофенаку натрію

10 Пелети з ентросолюбильним покриттям, отримані, як описано у ПРИКЛАДІ IV, розмір яких знаходився у проміжку між 350 та 500 мікронами та з високим вмістом омепразолу, були об'єднані в мікрокапсули з ентросолюбильним покриттям диклофенаку натрію.

Мікрокапсули диклофенаку були отримані раніше, як описано у міжнародній заявці на патент, опублікованій за номером WO 2013/139377 A1 тими ж самими заявниками, що й цей винахід.

Отримані композиції містять від 25 до 100 мг мікрокапсульованого та з ентросолюбильним покриттям диклофенаку натрію та від 10 до 40 мг капсул омепразолу.

Були отримані наступні лікарські форми:

20 а) Таблетки, які диспергуються у ротовій порожнині (ODT), згідно з методикою, описаною у Прикладі IV.

б) Капсули, згідно з методикою, описаною у Прикладі VII. У цьому випадку обрані капсули мали розмір № 4.

с) Порошок для пероральної суспензії, згідно з Прикладом VIII.

25 У всіх випадках, приготування здійснювали з тими ж допоміжними речовинами та за допомогою методик, згаданих у кожному прикладі. До сумішей, описаних у кожному прикладі, додавали мікрокапсули диклофенаку у кількості між 25 та 100 мг диклофенаку натрію, раніше скоригованій за допомогою значення титрування.

Отримані композиції мали більшу вагу, ніж та, що наводилась для кожної композиції у Прикладах IV, VII та VIII, однак фізичні характеристики були подібними.

30

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання пелет із ентросолюбильним покриттям, що містять інгібітор протонної помпи з бензімідазольною структурою, які використовуються для одержання мультипартикулярних фармацевтичних композицій для перорального застосування, який **відрізняється** тим, що включає наступні стадії:

35 I) нанесення на серцевину із чистої целюлози, яка має розмір часточок в інтервалі між 150 та 500 мікронів, водно-спиртової суспензії, що містить інгібітор протонної помпи, двохосновної амінокислоти та полівінілпіролідону;

40 II) нанесення на ядра із чистої целюлози з покриттям, одержані на стадії I, антиагезиву (антиагломеранта);

III) нанесення ентросолюбильного покриття на часточки, одержані на стадії II вище; та

45 IV) висушування часточок, одержаних на стадії III вище, та сепарування за розміром, де амінокислота присутня у кількості, меншій або такій, що дорівнює 10 мас. % відносно маси присутнього інгібітора протонної помпи, та де пелети, одержані на стадії IV з ядер із чистої целюлози з середнім діаметром між 150 та 300 мікронів, мають середній діаметр між 350 та 590 мікронів, та пелети одержані на стадії IV, з ядер із чистої целюлози з середнім діаметром між 300 та 500 мікронів, мають середній діаметр між 500 та 710 мікронів.

50 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що суспензію для нанесення покриття зі стадії I) для нанесення на целюлозні ядра одержують наступним чином:

i) розчиняють двохосновну амінокислоту у воді;

ii) додають етанол до вказаного вище розчину (i) у пропорції етанол-вода між 80:20 та 95:5; та інгібітор протонної помпи до його повного розчинення;

55 iii) додають тальк до розчину, одержаного на ii) для утворення суспензії, та з подальшим додаванням полівінілпіролідону, переважно полівінілпіролідону K30, при перемішуванні між 8500 та 10500 об./хв., переважно при 9500 об./хв.;

iv) фільтрують суспензію, одержану на iii), переважно через 250-мікронний фільтр та підтримують суспензію при перемішуванні;



v) наносять вищевказану суспензію (iv) на ядра із чистої целюлози, із середнім діаметром, що становить від 150 до 300 мікрон, переважно наносять за допомогою методу Вюрстера, та переважно підтримуючи температуру при 38 до 42 °C упродовж процесу; та

vi) переважно, просіюють через 500-мікронний фільтр для видалення агломератів більшого розміру.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що одержані пелети мають вміст інгібітора протонної помпи, який становить більше ніж 10,5 мас. % відносно загальної маси пелет, переважно більше ніж 12 % та ще більш переважно більше ніж 14 %.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 2 або 3, який **відрізняється** тим, що стадія I) iii) включає інгібування рекристалізації двохосновної амінокислоти додаванням достатньої кількості полівінілпіролідону, менше ніж або такої, що дорівнює 4 %, переважно полівінілпіролідону K30.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що стадія II включає:

i) нанесення на ядра зі стадії I водно-спиртової суспензії, що містить за масою від 5 до 7,2 % гідроксипропілметилцелюлози, від 0,5 до 1 % поліетиленгліколю 400, від 0,1 до 0,14 % полісорбату 80, від 2,5 до 3,6 % діоксиду титану, від 15,0 до 17 % води та від 76,9 до 71 % ізопропанолу, за допомогою устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі, при температурі від 38 до 45 °C; та

ii) переважно, відокремлюючи за допомогою сітчастого фільтра менші або такі, що дорівнюють 710 мікрон, та вилучаючи більші агломерати з процесу.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що стадія III включає:

i) нанесення на часточки, одержані на стадії II, водно-спиртової суспензії, що містить від 6 до 8 % кополімера метакрилової кислоти та метилметакрилату, від 1,5 до 2,50 % триетилцитрату та до 1 % діоксиду титану у суміші, що складається з ізопропілового спирту та води у пропорції між 90:10 та 95:5; за допомогою устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі при температурі між 30 та 38 °C; та

ii) переважно, вилучаючи за допомогою сітчастого сита менші або такі, що дорівнюють 1000 мікрон, та надзвичайно переважно 710 мікрон, агломерати, які утворились, більшого розміру.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що нанесення ентросолюбільного покриття на стадії здійснюється винятково у водному середовищі у наступній послідовності:

i) нанесення на часточки, одержані на стадії II, водної суспензії, що містить від маси від 11 % до 13 % кополімеру метакрилової кислоти та етилметакрилату, до 3 % триетилцитрату, до 1 % гліцерилмоностеарату, до 0,2 % полісорбату 80 та до 1,0 % діоксиду титану у воді, в устаткуванні для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі, підтримуючи температуру між 25 та 35 °C упродовж процесу;

ii) переважно, вилучають за допомогою сита 590 мікрон, агломерати більшого розміру.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що стадія IV включає:

i) висушування пелет, одержаних на стадії III, до вологості, нижчої ніж 1 %, в тому ж грануляторі у псевдозрідженому шарі при температурі 40 °C; та

ii) переважно, відбір часточок, розмір яких становив 350-710 мікрон, за допомогою вібросита для просіювання баштового типу.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ядра із чистої целюлози мають розмір часточок в діапазоні між 150 та 300 мікронів.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що, якщо на стадії IV одержують пелети, розмір яких знаходився між 350 та 590 мікронів, розпочинаючи з ядер із чистої целюлози з діаметром між 150 та 300 мікронів, лише від між 5 до 7 % вказаних пелет мають середній діаметр, який перевищує 500 мікрон.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що інгібітором протонної помпи безімідазольної природи є омепразол або езомепразол.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що двохосновна амінокислота обирається з групи, що складаються з лізину, гістидину та l-аргініну, та, переважно, l-аргініну.

13. Мультипартикулярна фармацевтична композиція у формі таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині, яка **відрізняється** тим, що вона містить від 20 до 35 мас. % відносно загальної маси композиції гранул з ентросолюбільною оболонкою, з середнім діаметром між 350 та 500 мікронів та вмістом інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою більше ніж 10,5 мас. % відносно загальної маси пелет з ентросолюбільним покриттям, переважно більше ніж 12 %, одержаної відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-12, разом з допоміжними речовинами, які мають фармацевтичне застосування.

14. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що час розпаду таблеток у ротовій порожнині становить менше ніж 30 секунд та переважно менше ніж 15 секунд.

15. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 10, 20 або 40 мг інгібітора протонної помпи.
16. Композиція за п. 13 або п. 15, яка **відрізняється** тим, що представлена у формі моно- або мультипартикулярної композиції.
- 5 17. Композиція за будь-яким з пп. 13-16, яка **відрізняється** тим, що пелети інгібітора протонної помпи асоціюються в тій же композиції з капсулами диклофенаку з ентросолюбільним покриттям.
18. Композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що вміст інгібітора протонної помпи в композиції становить між 10 та 40 мг, а вміст диклофенаку знаходиться між 25 та 100 мг.
- 10 19. Композиція за будь-яким із пп. 17 або 18, яка **відрізняється** тим, що інгібітором протонної помпи є омепразол або езомепразол.
20. Мультипартикулярна фармацевтична композиція у формі порошку для суспензії для перорального застосування, яка **відрізняється** тим, що вона містить між 2 та 4 мас. % відносно загальної маси композиції гранул з ентросолюбільною оболонкою, розмір яких становить між 15 350 та 500 мікронів, та з вмістом від маси інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою, який становить більше ніж 10,5 мас. % відносно загальної маси пелет з ентросолюбільним покриттям, переважно більше ніж 12 %, одержаних відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-12, разом з 20 між 10 та 30 %, переважно 20 %, суміші мікрокристалічної целюлози та карбоксиметилцелюлози як пластифікатора, між 2 та 6 %, переважно 4,0 % лимонної кислоти, та щонайменше одного ароматизатора, переважно сукралози.
21. Композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 10, 20 або 40 мг інгібітора протонної помпи.
22. Композиція за п. 20 або 21, яка **відрізняється** тим, що представлена у формі моно- або 25 мультипартикулярної композиції.
23. Композиція за будь-яким з пп. 20-22, яка **відрізняється** тим, що пелети інгібітора протонної помпи асоціюються в тій же композиції з капсулами диклофенаку з ентросолюбільним покриттям.
24. Композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вміст інгібітора протонної помпи в композиції становить між 10 та 40 мг, а вміст диклофенаку знаходиться між 25 та 100 мг.
- 30 25. Композиція за будь-яким з пп. 24 або 25, яка **відрізняється** тим, що інгібітором протонної помпи є омепразол або езомепразол.
26. Мультипартикулярна фармацевтична композиція у формі капсул для перорального застосування, яка **відрізняється** тим, що пелети з ентросолюбільним покриттям з вмістом 35 більше ніж 10,5 мас. % відносно загальної маси пелет із ентросолюбільним покриттям, переважно більше ніж 12 %, інгібітора протонної помпи з бензімідазольною структурою, із середнім розміром між 350 та 500 мікронів, та одержані відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-12, додаються до желатинових капсул, менших, ніж № 2, та переважно № 5, де капсули завдяки їх невеликому розміру полегшують їх ковтання.
- 40 27. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить 10, 20 або 40 мг інгібітора протонної помпи.
28. Композиція за п. 26 або 27, яка **відрізняється** тим, що представлена у формі моно- або мультипартикулярної композиції.
29. Композиція за будь-яким із пп. 26-28, яка **відрізняється** тим, що пелети інгібітора протонної 45 помпи асоціюються в тій же композиції з капсулами диклофенаку з ентросолюбільним покриттям.
30. Композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що вміст інгібітора протонної помпи в композиції становить між 10 та 40 мг, а вміст диклофенаку знаходиться між 25 та 100 мг.
31. Композиція за будь-яким із пп. 29 або 30, яка **відрізняється** тим, що інгібітором протонної 50 помпи є омепразол або езомепразол.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601