



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107361

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2012 02667	(73)	Власник(и): ДЕБРЕЖА Е АСОС'Є ФАРМА, 79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris, France (FR)
(22)	Дата подання заявки:	11.08.2010	(74)	Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.12.2014	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Buoyancy and drug release patterns of floating minitablets containing piretanide and atenolo as model drugs / ROUGE N ET AL // PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US. - 1.01.1998. - vol. 3, № 1. - P. 73-84 US 4101650 A, 18.07.1978 IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF FLOATING CONTROLLED RELEASE DOSAGE FORMS OF VERAPAMIL HYDROCHLORIDE / ELKHESHEN S A ET AL // PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE, AULENDORF, DE. - 1.01.2004. - vol. 66, №11. - P. 1364-1372 Compressibility of floating pellets with verapamil hydrochloride coated with dispersion Kollicoat SR 30 D / SAWICKI W ET AL // EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL. - 1.05.2005. - vol. 60, №1. - P. 153-158 WO 0066089 A1, 09.11.2000 US 2007092565 A1, 26.04.2007 WO 2005101983 A2, 03.11.2005 An innovative floating gastro retentive dosage system: Formulation and in vitro evaluation / SAUZET C ET AL // INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL. - 13.08.2009. - vol. 378, №1-2. - P. 23-29 US 6214386 B1, 10.04.2001
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0955641		
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.08.2009		
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	10.01.2013, Бюл.№ 1		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	25.12.2014, Бюл.№ 24		
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/FR2010/051691, 11.08.2010		
(72)	Винахідник(и): Лебон Крістоф (FR), Сюплі Паскаль (FR)			

## (54) МІКРОГРАНУЛИ

## (57) Реферат:

Винахід належить до плавучої гранули, що містить тверду серцевину, на якій підтримується активний інгредієнт, і що також містить сполуку, здатну викликати виділення газу.

UA 107361 C2



Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до плавучих мікрогранул та способу їх отримання.

Попередній рівень техніки

Зі всіх шляхів введення оральний шлях залишається переважним і тому найбільш вживаним в області терапії.

В зв'язку з цим проводяться широкі дослідження фізіології шлунково-кишкового тракту з метою оптимізації феномена всмоктування (абсорбція) і видалення, який регулює фармакокінетику лікарського засобу.

Так, шлунково-кишковий тракт моделюють і досліджують по різних параметрах (проходження, рН, площа поверхні, присутність рецепторів або специфічних переносників). Відповідно до своїх власних фізико-хімічних характеристик, активні інгредієнти, що містяться в лікарських формах, всмоктуються на виключно точних рівнях (ділянках) травного тракту.

Таким чином, є різні оральні форми відповідно до необхідних ефектів: форми з повільним вивільненням, форми із затриманим вивільненням, біоадгезивні форми, що дозволяють контролювати тривалість і положення вивільнення активного інгредієнта.

Один параметр залишається важким для контролю - це спорожнення шлунку евакуація; це чинник великої мінливості, що є згубним для хорошої відтворюваності необхідної терапевтичної дії. Дана проблема є істотною для лікарських речовин, які всмоктуються в самих верхніх відділах травного тракту і призводить до втрати біодоступності.

Для подолання цих утруднень запропоновані медичні рішення, призначені для збільшення часу, що проводиться в шлунку; так були розроблені різні плавучі форми.

Міжнародна заявка WO 01/10417 описує фармацевтичну композицію, яка знаходиться у формі пігулки, яка плаває в шлунку і яка складається з активної фази, що включає активний інгредієнт у поєднанні з одною або більше допоміжною речовиною, і неактивної фази, що включає систему, що генерує газ ( $\text{CO}_2$ ), і гідрофільний полімер або пористу мінеральну сполуку. Переважно система, що генерує газ, включає як однорідну суміш карбонат лужного металу або карбонат лужноземельного металу, або бікарбонат лужно-земельного металу у поєднанні з кислотою, вибраною конкретно з моно- або полікарбонатових кислот. Ця тонка суміш утворює шипучу пару.

Міжнародна заявка WO 01/80822 відноситься до шипучих гранул та способу їх отримання. Такі гранули включають шипучу пару і екструдовану високоплавку зв'язуючу речовину. Шипуча пара є поєднанням кислотного агента і лужного агента, що призводить до утворення газу у присутності води. Таким чином, склади, описані в WO 01/80822, включають поєднання кислотного агента і основного агента.

Міжнародна заявка WO 02/085336 відноситься до оральної диспергованої пігулки, яка включає принаймні один активний інгредієнт, суміш допоміжних речовин, шипучі гранули, що складаються з суміші кислотного агента, лужного агента і отриманої гарячою екструзією зв'язуючої речовини. Такі пігулки розпадаються в ротовій порожнині у контакті зі слиною менш ніж за 60 сек.

Роботи Goole (International Journal of Pharmaceutics, 334, 2 007, 35-41) описують плавучі міні-пігулки, поміщені в оболонку або покриті, з продовженим вивільненням. Такі міні-пігулки зазвичай містять мінімум активного агента, зв'язуючий агент та шипучу суміш (виннокам'яну кислоту, бікарбонат натрію і карбонат кальцію).

Sheth і Tossounian (US 4424235) описують желатинову плавучу капсулу з продовженим вивільненням на основі розширення целюлозного похідного у присутності рідини.

Таким чином, на цей момент основна частина композицій описаних вище, відноситься до пігулок, що включають суміш кислоти і основи з метою надання шипучості.

Проте вибір форми пігулок при розробці плавучої форми не є оптимальним, оскільки це монолітна форма, яка таким чином діє за принципом "все або нічого" при спорожненні шлунку, що збільшує і без того велику варіабельність.

Виявлено також, що через свою форму і вагу пігулка представляє проблему для отримання хорошої плавучості лікарської форми. В цьому випадку стає необхідним застосування великої кількості шипучого агента для досягнення необхідної плавучості.

Вищезгадані системи повинні застосовувати пару з кислотного і лужного агентів, здатну забезпечувати шипучість, що додатково додає до ваги і розміру пігулки і таким чином врешті-решт знижує необхідну плавучість. Таким чином, робота Goole, згадана вище, включає розвиток міні-пігулок, що мають діаметр 3 мм, але які застосовують кисло-основну пару для додання шипучості.

Близькість кислотного агента і основного агента усередині однієї і тієї ж лікарської форми є проблематичною з погляду стабільності і конкретно в умовах високої відносної вологості. Це

припускає застосування відповідної упаковки (алюмінієвою або PVDP, або бутлів з поглиначем вологи).

Об'єктом даного винаходу є надання рішення, яке позбавляє від всіх вищезгаданих недоліків.

5 Суть винаходу

Таким чином, об'єктом є надання оральної форми, яка дозволяє поліпшити біодоступність та відтворюваність терапевтичної дії активних інгредієнтів, що володіють вузькою областю абсорбції або всмоктуваних у верхніх відділах травного тракту.

10 Іншим об'єктом винаходу є надання плавучої форми з множини частинок з продовженим вивільненням, яка дає особливі переваги для зменшення варіабельності і таким чином підвищення відтворюваності і яка дозволяє уникнути недоліків, які спостерігають у разі монолітних форм, таких як капсули або пігулки.

Іншим об'єктом даного винаходу є надання плавучої форми з множини частинок, яка оберігає стінку шлунку і зменшує ризик місцевої непереносимості.

15 Таким чином, даний винахід включає надання конкретної розробленої композиції для отримання лікарської форми, яка володіє достатнім вмістом активного інгредієнта при підтримці достатньо невеликого розміру з метою отримання необхідної плавучості.

20 Далі даний винахід відноситься до плавучих гранул, що включають тверду серцевину, яка підтримує активний інгредієнт, причому гранули відрізняються тим, що вони також включають сполуку, що здатна викликати виділення газу, складається з лужного агента і не включає ніякого кислотного агента.

25 Крім того, даний винахід відноситься до плавучих гранул, що включають тверду серцевину, яка підтримує активний інгредієнт, причому гранули відрізняються тим, що вони включають тільки лужний агент як сполуку, здатну до генерації виділеного газу. Зазначена сполука, здатна викликати виділення газу, не включає ніякого кислотного агента.

Таким чином, даний винахід відноситься до плавучих гранул, що включають тверду серцевину, яка підтримує активний інгредієнт, причому гранули відрізняються тим, що вони включають лужний агент і не включають кислотного агента.

30 Плавучі гранули відповідно до даного винаходу характеризуються тим, що вони включають принаймні один активний інгредієнт, розташований на твердій серцевині або підкладці, і тим, що вони включають агент, здатний викликати виділення газу, який складається тільки з лужного агента.

35 Плавучі гранули відповідно до даного винаходу таким чином не застосовують суміші кислотного і лужного агента, зазвичай вживаної в прототипах. Відповідно до даного винаходу, плавучість досягається шляхом реакції кислотного вмісту шлункового соку при його дифузії всередину лікарської форми.

Плавучі гранули відповідно до даного винаходу здатні плавати в шлунку протягом достатнього тривалого часу і багатошаровий склад додатково забезпечує тривалу дифузії активного інгредієнта.

40 Відповідно до даного винаходу, вищезгаданий лужний агент може також підтримуватися на твердій підкладці. Таким чином, такі плавучі гранули відповідно до даного винаходу включають утримувані на твердій підкладці принаймні один активний інгредієнт і лужний агент, здатний викликати виділення газу.

45 Відповідно до даного винаходу, вищезгаданий лужний агент може також застосовуватися безпосередньо як підкладка. Таким чином, такі плавучі гранули згідно винаходу включають на твердій підкладці, що складається з лужного агента, принаймні один активний інгредієнт.

Відповідно до даного винаходу, лужний агент застосовують як тверду серцевину, на якій утримується активний інгредієнт, або він включений до складу шарів, що складають гранулу, тобто розташований на твердій підкладці з активним інгредієнтом(ами) або присутній в шарі, нанесеному зверху на такий, утворений активним інгредієнтом(ами).

50 Таким чином, плавучі гранули відповідно до даного винаходу відрізняються тим, що вони не включають ніякого кислотного агента, здатного викликати виділення газу. Термін "кислотний агент" відноситься до будь-якої мінеральної або органічної кислоти у формі вільної кислоти, ангідриду кислоти або солі кислоти, здатної викликати виділення газу. Таким чином плавучі гранули згідно винаходу не включають ніякої карбонової кислоти, здатної викликати виділення газу (тобто ніякої моно- або полікарбонової кислоти).

Переважно, плавучі гранули відповідно до даного винаходу не включають кислотного агента в кількості, достатній для генерації викиду газу.

60 Таким чином, плавучі гранули згідно винаходу переважно відрізняються тим, що вони не включають ніякої кислоти з рН меншим або рівним 4,5 при кімнатній температурі.

Переважно, плавучі гранули згідно винаходу не включають виннокам'яної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, яблучної кислоти, адипінової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, гліколевої кислоти, альфагідроксикислоти, аскорбінової кислоти, амінокислот або солей та похідних таких кислот.

5 Плавучі гранули відповідно до даного винаходу мають багатошарову структуру, при якій активний інгредієнт розташований на підкладці та інші допоміжні речовини у свою чергу знаходяться навколо цієї серцевини.

Плавучі гранули відповідно до даного винаходу відрізняються тим, що в них немає безпосереднього контакту між лужним агентом, здатним викликати виділення газу, і кислотним компонентом. Дійсно, якщо гранули згідно винаходу містять кислотний компонент (як активна речовина або допоміжна речовина), вони містять плівки (або шари) між зазначеним кислотним і лужним агентом щоб уникнути реакції між ними. Присутність таких проміжних плівок дозволяє отримати стабільні гранули. Зазначені плівки діють як захисні плівки з метою підвищення стабільності.

15 Гранули відповідно до даного винаходу характеризуються присутністю "бар'єрних" шарів, що підвищують стабільність зазначених гранул. Такі "бар'єрні" шари застосовуються для запобігання реакції між різними компонентами гранул. Вони також запобігають прояву шипучості зазначених гранул до приведення їх в контакт з вмістом шлунку.

20 Згідно одному здійсненню плавучих гранул, за винаходом, лужний компонент розташований на твердій підкладці; у такому разі частинки активного інгредієнта і лужного агента розподілені схожим чином на підкладці. Згідно іншому здійсненню плавучих гранул, лужний агент утворює інший шар, незалежний від шару, що утворюється активним інгредієнтом. Таким чином, лужний агент може бути включений в різні шари гранул. Він може також застосовуватися безпосередньо як підкладка для гранули.

25 Термін "гранула" відноситься до препарату, що складається із зерняток сухої твердої речовини, де кожне утворює агрегат частинок порошку, що володіють достатньою твердістю для проведення різних операцій.

З фізичної точки зору гранули є агрегатами частинок різних порошків, що є кристалічними або аморфними.

30 Гранули відповідно до даного винаходу конкретно призначені для введення по оральному шляху і конкретніше для заковтування в тому вигляді, як вони є.

Гранули за винаходом володіють характерною структурою типу серцевина/зовнішня частина, де серцевина не відноситься до того ж типу, що сполуки, які створюють зовнішню частину.

35 Гранули за винаходом володіють багатошаровою структурою. Активний інгредієнт знаходиться на серцевині і таким чином утворює шар (або зовнішню частину), розташований навколо такої серцевини (або підкладки).

Серцевина гранул може також вважатися підкладкою, на якій закріплюються частинки активного інгредієнта.

40 Серцевина складається з твердих частинок і активний інгредієнт, підтримуваний серцевиною, знаходиться також в твердій формі.

Таким чином, даний винахід заснований на розробці нової оральної форми, що складається з множини частинок.

Гранули за винаходом мають шар активного інгредієнта.

45 Відповідно до необхідних остаточних фармакологічних параметрів цей перший шар може бути покритий іншими полімерними шарами із застосуванням різних покриваючих полімерів і різних добавок, які зазвичай застосовуються (пластифікаторів, солюбілізаторів, лубрикантів, протиадгезивних агентів і таке інше).

Плавучі гранули за винаходом включають тверду серцевину, яку переважно вибирають з нерозчинних підкладок і конкретніше вибирають з групи, яка включає поліоли, смоли, похідні кремнезему, похідні кальцію або калію, мінеральні сполуки, такі як фосфат кальцію двозаміщений, фосфат кальцію тризаміщений, сахароза, похідна целюлоза, конкретно монокристалічна целюлоза, етилцелюлоза та гідроксипропілметил-целюлоза, крохмаль, глюконати, силікати, кристали цукру та їх суміші.

55 Згідно конкретному здійсненню, як зазначено вище, тверда серцевина може складатися з лужного агента. Конкретна група гранул згідно винаходу таким чином включає плавучі гранули як визначено вище, в яких активний інгредієнт(и) нанесений на бікарбонат натрію (що є як серцевиною гранул, так і лужним агентом, здатним викликати виділення газу).

Тверда серцевина гранул може також складатися з суміші сполук, конкретно, з суміші нерозчинних матеріалів підкладки. Таким чином, це конкретно включає суміш, утворену сахарозою і крохмалем або мінеральними сполуками, отриманими з кремнезему або кальцію.

5 Тверда серцевина може також складатися з розчинних матеріалів підкладки, включаючи окремі розчинні види ПЕГ (конкретно ПЕГ 4000 або ПЕГ 6000).

Термін "похідні кремнезему" відноситься до кремнезему та осадових силікатів, отриманих з лужних силікатів, конкретно Aerosil® або тальку, бентоніту або каоліну.

10 Термін "похідні кальцію" відноситься до кристалічних допоміжних речовин, отриманих з гідроокису кальцію, продуктів, нерозчинних у воді, вживаних в медицині як розчинники, або заряджених агентів, а також до абразивних агентів.

Термін "похідні калію" відноситься конкретно до бікарбонату калію або хлориду калію.

Нерозчинні підкладки, утворюючи серцевину гранул згідно винаходу можуть також включати похідні магнію (карбонати або оксиди).

15 У плавучих гранулах згідно винаходу лужний агент переважно вибирають з групи, що включає карбонати та бікарбонати, і конкретно вибирають з групи, що включає бікарбонат натрію, карбонат натрію, гліцинкарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат магнію, карбонат кальцію та їх суміші.

Гранули за винаходом можуть також включати зв'язуючий агент.

20 Функцією зв'язуючого агента є скріплення разом частинок, тобто поліпшення зв'язності гранул. Таким чином, зв'язуючий агент, забезпечує хорошу зв'язність активного інгредієнта і серцевини гранул.

Таким чином, зв'язуючі речовини знаходяться навколо серцевини гранул, як і активний інгредієнт.

25 Зв'язуючі речовини можуть включати більшість гідрофільних допоміжних речовин, що надають в'язкі розчини: гуміарабік і трагакантову смолу, метилцелюлозу і карбоксиметилцелюлозу, желатин, крохмаль, мальтодекстрини, ПЕГ 4 000 і 6000 в спиртовому розчині, полівідон у водному або спиртовому розчині, а також розчини сахарози, глюкози або сорбіту.

30 Зв'язуючі речовини гранул за винаходом переважно вибирають з групи, яка включає крохмаль, сахарозу, гуміарабік, полівінілпіролідон (ПВП або полівідон), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), шелак, гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), целюлозу, полііоли, полігліколізовані гліцериди (Gelucire®) або макрогліцериди, конкретно стеароїлмакрогліцериди, а також похідні акрилу та їх суміші.

Полііоли можуть конкретно включати Маніт, сорбіт, мальтит і ксиліт.

35 Згідно конкретному здійсненню, зв'язуючі речовини переважно вибирають з групи, що включає полівінілпіролідон, шелак, полііоли, полігліколізовані гліцериди (Gelucire®) або макрогліцериди, конкретно стеароїлмакрогліцериди та їх суміші.

40 Можна також застосовувати зв'язуючі речовини, вибрані з груп із зазначеними вище конкретними властивостями, наприклад, може бути переважним застосовувати як зв'язуючі рН-залежні допоміжні речовини, такі як Eudragit® L100 або шелак. Можна також вибирати для переважного застосування полігліколізовані гліцериди (Gelucire®) через їх гідрофобну природу.

Покриті гранули складаються із зерняток, покритих одним або більше шаром з суміші різних допоміжних речовин.

45 Таким чином, переважні покриті гранули відповідно до даного винаходу включають додатковий шар, що складається з покриваючого агента.

Згідно конкретному здійсненню, гранули за винаходом переважно не містять ніякого кислотного агента.

50 Гранули згідно винаходу можуть також включати оболонку, що включає покриваючий агент, вибраний з групи, що включає похідні воску, пластифікатори (плівкотвірні агенти), шелак, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, похідні целюлози, такі як ГПМЦ або ГПЦ, сахарозу, гліцериди жирних кислот і метакрилові полімери.

Термін "похідні воску" відноситься до природних і синтетичних продуктів, що включають складні ефіри жирних кислот і спиртів, які зазвичай знаходяться в твердому стані при кімнатній температурі і які застосовуються в різних пропорціях у медичних препаратах.

55 Плавучі гранули за винаходом можуть бути також покриті плівковою оболонкою, в яку додані одна або більше допоміжні речовини, такі як лубриканти, забарвлюючі речовини, підсолоджувачі, пластифікатори або протиадгезивні агенти.

Гранули за винаходом можуть також включати кишкове покриття, що конкретно включає метакрилові полімери, конкретно Eudragit®L, шелак або ГПМЦФ (фталат

гідроксипропілметилцелюлози - фталат гіпромелози). Таким чином, такі гранули є стійкими в шлунку.

Присутність такого кишкового покриття може впливати на біодоступність активного інгредієнта, конкретно, шляхом запобігання його деградації в кислому середовищі.

5 Плавучі гранули згідно винаходу можуть також містити покриття для продовженого вивільнення.

Такі гранули дозволяють також проводити модифіковане або сповільнене вивільнення активних інгредієнтів (гранули з модифікованим вивільненням).

10 Таке покриття отримують за допомогою покриваючих агентів, що конкретно включають співполімери метакрилатів та акрилатів Eudragit® S100, Eudragit® RS, Eudragit®RL, Eudragit®RS, Eudragit®30D, Eudragit®RL30D, шелак, похідні целюлози, конкретно етилцелюлозу, воску (конкретно, Gelucire®) та акрилові похідні.

Присутність такого покриття для модифікованого вивільнення особливо впливає на уявний час життя активного інгредієнта.

15 Плавучі гранули за винаходом можуть також включати лубрикант та/або ароматизатори, та/або підсолоджувач, та/або барвник.

Лубриканти, вживані в контексті даного винаходу, можуть включати конкретно тальк, стеарат магнію, похідні кремнезему (конкретно, Aerosil®) або воску.

20 Ароматизатори, вживані в контексті даного винаходу, можуть включати ароматизатори, зазвичай вживані як харчові добавки.

Підсолоджувачі, вживані в контексті даного винаходу, є конкретно такими, як зазначено в директиві 94/35/ЕС від 30 червня 1994 відносно підсолоджувачів, призначених для застосування в харчовій промисловості (модифікованій за допомогою директиви 2006/25/СЕ від 5 липня 2006). Таким чином, конкретні посилання можна зробити на аспартам E951, сорбіт E420, Маніт E421, ацесульфам-K E950, сахарин E954, стевію або тауматин.

25 Забарвлюючі агенти, вживані в контексті даного винаходу, можуть включати конкретно такі, як зазначено в директиві 95/45/ЕС від 26 липня 1995 г відносно барвників для застосування в харчових виробках (модифікованої шляхом директиви 2006/33/ЕС від 20 березня 2006). Таким чином, конкретні посилання можна зробити на барвники від E100 до E180.

30 Плавучі гранули за винаходом можуть включати будь-який активний інгредієнт, вживаний в терапевтичній медицині і зв'язаних областях. Переважно, активними інгредієнтами, вживаними в препаратах плавучих гранул, згідно винаходу, є активні інгредієнти з вузькою областю абсорбції або що абсорбуються у верхніх відділах травного тракту.

Переважно, активні інгредієнти не є кислими сполуками.

35 Активні інгредієнти, вживані в препаратах плавучих гранул, згідно винаходу, можуть конкретно включати фуросемід, тіаприд, алфузосин, каптоприл, GBH або метформін. Переважно, активний інгредієнт не є атенололом.

40 Проте, можливо також згадати активні інгредієнти з менш специфічною абсорбцією і, не обмежуючись цим, протівірусні речовини, антидепресанти, цитостатичні агенти, агенти проти гіпохолестеролемії, антальгічні агенти, протизапальні анальгетики, діуретики і представники будь-якого іншого класу терапевтичних агентів.

Лікарська форма, описана тут, має переваги в області ветеринарії, живлення, косметики та сільського господарства.

45 Переважні активні інгредієнти можуть включати антальгічні речовини і анальгетики. Анальгетики дозволяють позбавляти хворого від болю. Класи анальгетиків можуть конкретно включати морфінові анальгетики центральної дії (похідні морфіну), не-морфінові анальгетики центральної дії, анальгетики периферичної дії та інші, наприклад, бензодіазепіни.

50 Переважно, активні інгредієнти гранул згідно винаходу вибирають з групи, яка включає ніфедипін, сульфат морфіну, оксикодон, гаммагідроксибутирову кислоту або одну з її солей, бупренорфин, модафініл, декстропропоксифен, метадон, трамадол, налбуфин, тетрагідроканабінол і бензодіазепіни.

Згідно переважному здійсненню, плавучі гранули за винаходом включають від 0,5 % до 60 %, переважно від 15 % до 50 % за вагою активного інгредієнта відносно загальної ваги гранул.

55 Переважно, плавучі гранули відповідно до даного винаходу містять від 15 % до 70 %, переважно, від 25 % до 50 % за вагою лужного агента відносно загальної ваги гранул.

Переважно, плавучі гранули відповідно до даного винаходу характеризуються тим, що тверда серцевина складає від 20 % до 80 % за вагою відносно загальної ваги гранул.

60 Згідно конкретному переважному здійсненню, плавучі гранули відповідно до даного винаходу мають діаметр менше 3 мм.

Такий розмір менше 3 мм забезпечує хорошу плавучість в шлунковій рідині.

Завдяки зменшеному розміру і внаслідок цього зниженій вазі, плавучі гранули згідно винаходу можуть легко спливати в рідкому вмісті шлунку. Їм не потрібно містити велику кількість сполуки, здатної викликати виділення газу. Слід також відзначити, що, як відомо, гранули з

таким зменшеним розміром мають такий недолік, як дуже короткий час перебування в шлунку. Проте, завдяки специфічній структурі і хімічним модифікаціям (присутності ізолюючих шарів) плавучі гранули відповідно до даного винаходу не мають такого недоліку.

Таким чином, плавучі гранули за даним винаходом можуть також називатися "плавучі мікрогранули".

Даний винахід також відноситься до способу отримання плавучих гранул, як визначено вище, що відрізняється тим, що він включає стадію нанесення шляхом розпилювання активного інгредієнта на тверду частинку твердої підкладки.

Спосіб також включає стадію, що включає додавання лужного агента.

Згідно конкретному здійсненню, лужний агент додають безпосередньо в суміш з активним інгредієнтом і розпилюють на підкладці. Тому такий спосіб включає нанесення шляхом розпилювання активного інгредієнта або лужного агента на частинку твердої підкладки.

Згідно конкретному здійсненню, лужний агент застосовують як тверду підкладку. Таким чином, тому такий спосіб включає нанесення шляхом розпилювання активного інгредієнта на лужний агент, що є частинкою твердої підкладки.

Спосіб за винаходом може також включати після стадії розпилювання стадію покриття гранули, конкретно шляхом нанесення плівкотвірного покриваючого агента у вигляді плівки на гранулу, за необхідності з подальшою стадією змішування з лубрикантом та/або ароматизатором, та/або підсолоджувачем, та/або барвником.

Структура гранул за винаходом пов'язана з проведенням такого специфічного способу, що дозволяє гранулам набувати структури типу серцевина/зовнішня частина.

Вищезгадана стадія розпилювання за способом для отримання гранул згідно винаходу може також включати стадію розпилення спиртового або водно-спиртового, або водного розчину зв'язуючої речовини.

Цю стадію розпилення і стадію розпилювання переважно проводять одночасно або по черзі.

Переважно, стадію розпилювання, згадану вище, проводять одночасно із стадією розпилення зв'язуючої речовини у формі розчину.

Поєднання цих стадій забезпечує хороше зчеплення/зв'язність активного інгредієнта на серцевині гранул.

Переважне застосування способу згідно винаходу таким чином включає активний інгредієнт, який можна змішувати або не змішувати з лужним агентом, який наносять у вигляді порошку на вищезгадані частинки твердої серцевини (або серцевини гранул) по черзі з етапами розпилення зв'язуючої речовини у вигляді розчину.

Спосіб за винаходом може також включати після стадії розпилювання одну або більше стадію нанесення покриття гранули, конкретно за допомогою покриваючого агента(ів), який наносять у вигляді плівок на гранулу шляхом покриття плівкою.

Переважне здійснення способу згідно винаходу включає спосіб, що включає після стадії нанесення покриття стадію змішування з лубрикантом та/або ароматизатором, та/або підсолоджувачем, та/або барвником, які можна отримувати у вигляді гранул з метою остаточного змішування з активними гранулами.

Проте лубриканти, ароматизатори, підсолоджувачі і барвники можна також додавати до вищезгаданої стадії розпилювання.

#### ПРИКЛАДИ

Нижченаведені приклади відносяться до конкретних прикладів плавучих гранул, згідно винаходу.

Приклад 1. Плавучі гранули на базі фуросеміду



Суша сировина	міліграм	%
Фуросемід	60,000	18,13
Нейтральні (речовини) розміром 550-750	100,000	30,211
ПВП К30	20,000	6,04
Gelucire 50/02	30,000	9,06
Карбонат кальцію	30,000	9,06
Бікарбонат натрію	60,000	18,13
Aquacoat EC30D	25,000	7,55
Дібутілсебакат	6,000	1,81
Розчинники		
96 % спирт	Qs	
Очищена вода	Qs	
Теоретична маса	Qs	
Суша теоретична маса	331,000	100,00
Теоретичний вміст (міліграм/г)	181,27	

Вищезгадані гранули отримують за наступним робочим способом.

- 5 По-перше, проводять стадію об'єднання шляхом розпилювання активного інгредієнта фуросеміду на нейтральній підкладці по черзі з розпиленням спиртового розчину зв'язуючої речовини ПВП.

Потім проводять перше покриття гранул, отриманих на попередній стадії, шляхом додавання лужних агентів (карбонату кальцію і бікарбонату натрію) та сполуки типу воску (Gelucire®) для ізоляції.

- 10 Під кінець, проводять друге покриття гранул водною суспензією, що включає пластифікатор (дібутілсебакат) і покриваючий агент Aquacoat® EC30D.

Приклад 2. Плавучі гранули на базі ніфедипіну

Суша сировина	міліграм	%
Ніфедипін	30,000	11,26
Бікарбонат натрію	150,00	56,29
ГПМЦ 603	40,00	15,01
Оранжевий жовтий S	3,320	1,24
Eudragit® FS30D	33,200	12,46
Триетилцитрат	3,320	1,24
Тальк	6,640	2,50
Розчинники		
96 % спирт	Qs	
Очищена вода	Qs	
Теоретична маса	Qs	
Суша теоретична маса	266,480	100,00
Теоретичний вміст (мг/г)	112,57	

- 15 Вищезгадані гранули отримують за наступним робочим способом.

По-перше, отримують водну суспензію, що містить активний інгредієнт (MOR920) і зв'язуючу речовину (ГПМЦ).

Суспензію далі розпилюють на підкладці, що складається з бікарбонату натрію (лужний агент) і гранули далі висушують в проточній повітряній ванні.

- 20 Далі проводять покриття LP гранул, отриманих раніше, водною суспензією, що включає пластифікатор (триетилцитрат), тальк, покриваючий агент Eudragit® FS30D і барвник.

Приклад 3. Плавучі гранули на базі метформіну

Суша сировина	міліграм	%
Метформін	500,000	42,55
Pearlitol 400 DC	100,00	8,51
GLDB	150,000	12,77
Етилцелюлоза/eudragit® E100	100,000	8,51
Бікарбонат натрію	300,000	25,53
Precirol ATO5	25,000	2,13
Розчинники		
96 % спирт	Qs	
Теоретична маса	Qs	
Суша теоретична маса	1,175,000	100,00
Теоретичний вміст (мг/г)	425,53	

Вищезгадані гранули отримують за наступним робочим способом.

- 5 По-перше, проводять стадію об'єднання шляхом розпилювання активного інгредієнта фуросеміду на підкладку з Манітом (Pearlitol 400 DC, Roquette) по черзі з розпиленням спиртового розчину зв'язуючої речовини (шелак - GLDB).

Гранули далі висушують в проточній повітряній ванні.

- 10 Далі проводять покриття гранул, отриманих на попередній стадії, шляхом нанесення лужного агента (бікарбонату натрію) і розпилення спиртової суспензії, що включає покриваючий агент Eudragit® E100 з етилцелюлозою і під кінець сполуку Precirol ATO5 (Gattefosse).

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Плавуча гранула, яка містить:
  - 15 i) тверду серцевину, на якій підтримується активний інгредієнт, і
  - ii) лужний агент, здатний генерувати виділення газу, яка **відрізняється** тим, що зазначений активний агент вибраний з групи, що складається з фуросеміду, тіаприду, алфузосину, каптоприлу, GHB, метформіну, ніфедипіну, бупренорфіну, модафінілу, метадону, налбуфіну, тетрагідроканнабінолу.
- 20 2. Гранула за п. 1, яка **відрізняється** тим, що, якщо активний інгредієнт являє собою кислотну сполуку, лужний агент та зазначена кислотна сполука відділені проміжним шаром.
3. Гранула за пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що лужний агент вибирають з групи, що складається з карбонатів та бікарбонатів і, зокрема, з групи, що складається з бікарбонату натрію, карбонату натрію, гліцинкарбонату натрію, бікарбонату калію, карбонату магнію та карбонату кальцію.
- 25 4. Гранула за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що тверду серцевину вибирають з нерозчинних підкладок, переважно з групи, яка складається з поліолів, гуми, похідних кремнію, похідних кальцію або калію, мінеральних сполук, таких як дикальцію фосфат і трикальцію фосфат, сахароза, похідні целюлози, переважно монокристалічна целюлоза, етилцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль, глюконат, силікат, кристали цукру, їх суміші.
- 30 5. Гранула за п. 1, яка **відрізняється** тим, що лужний агент складає тверду серцевину, на якій підтримується активний інгредієнт.
6. Гранула за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона містить зв'язуючу речовину, переважно вибрану з групи, яка складається з мальтодекстрину, крохмалю, сахарози, гуміарабіку,
  - 35 полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози, шелаку, гідроксипропілцелюлози, целюлози, поліолів або їх суміші.
7. Гранула за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що вона покрита покриваючим агентом, вибраним з групи, що складається з шелаку, полівінілпіролідону, поліетиленгліколю, похідної целюлози, такої як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) або гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), сахарози, гліцеридів жирних кислот та їх суміші.
- 40 8. Гранула за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що активний інгредієнт вибирають з групи, яка складається з антальгетиків та анальгетиків.
9. Гранула за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що вона містить від 0,5 ваг. % до 60 ваг. % активного інгредієнта відносно загальної маси гранули.
- 45 10. Гранула за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що вона містить від 15 ваг. % до 70 ваг. % лужного агента відносно загальної ваги гранули.
11. Гранула за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що її тверде ядро складає від 20 ваг. % до 80 ваг. % відносно загальної маси гранули.

12. Гранула за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що має діаметр менше ніж 3 мкм.
13. Спосіб приготування плавучої гранули за будь-яким з пп. 1-11, що включає стадію нанесення шляхом розпилювання активного інгредієнта на нерозчинну підкладку і стадію додавання лужного агента.
- 5 14. Спосіб приготування плавучої гранули за п. 4, що включає стадію нанесення шляхом розпилювання активного інгредієнта на лужний агент, що становить тверду серцевину, на якій цей активний інгредієнт підтримується.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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