



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89102 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/36 (2008.01)

A61K 38/46 (2008.01)

A61P 1/14 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЯДРА МІКРОПЕЛЕТ ПАНКРЕАТИНУ, ПРИДАТНІ ДЛЯ НАНЕСЕННЯ ЕНТЕРОСОЛЮБІЛЬНОГО ПОКРИТТЯ**

1

2

(21) а200803187

(22) 15.08.2006

(24) 25.12.2009

(86) PCT/EP2006/065313, 15.08.2006

(31) 05107474.8

(32) 15.08.2005

(33) EP

(31) 60/708,526

(32) 15.08.2005

(33) US

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ШЛІЕОУТ ДЖОРДЖ, DE, КЬОЛЛЫН КЛАУС-ЮРГЕН, DE, ЧЕСНІ ФРІТЬОФ, DE, ОНКЕН ЙЕНС, DE, РЮЗІНГ ГУІДО, DE

(73) СОЛВЕЙ ФАРМАС'ЮТИКАЛС ГМБХ, DE

(56) US 5378462 A 03.01.1995

US 2002/061302 A 23.05.2002

US 2004/101562 A 27.05.2004

(57) 1. Спосіб одержання ядер мікропелет панкреатину, що включає стадії:

а. приготування суміші, що екструдується, яка включає: i. від 10 до 95 % панкреатину;

ii. від 5 до 90 % щонайменше одного фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента;

iii. від 0 до 10 % щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного наповнювача; i

iv. один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників в кількості, достатній для одержання суміші, що екструдується;

де виражений у відсотках масовий вміст компонентів наведений в перерахунку на масу ядер мікропелет панкреатину i компоненти i), ii) та iii) додають до 100 мас. %;

b. екструзії суміші, що екструдується, з одержанням ядер мікропелет панкреатину;

c. надання ядрам мікропелет панкреатину приблизно сферичної або приблизно еліпсоїдної форми у присутності додаткового сприятливого для ферментів органічного розчинника; i

d. видалення одного або більшої кількості сприятливих для ферментів органічних розчинників з ядер мікропелет панкреатину так, щоб ядра мікропелет панкреатину в основному не містили один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників;

у якому ядра мікропелет панкреатину в основному не містять синтетичних масел.

2. Спосіб за п. 1, в якому панкреатин міститься в кількості, що становить від 70 до 90 мас. %, i зв'язуючий агент міститься в кількості, що становить від 10 до 30 мас. % у перерахунку на ядра мікропелет панкреатину.

3. Спосіб за п. 1, в якому не застосовується фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

4. Спосіб за п. 1, в якому зв'язуючий агент вибраний з групи, що включає: поліетиленгліколь 1500, поліетиленгліколь 2000, поліетиленгліколь 3000, поліетиленгліколь 4000, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 8000, поліетиленгліколь 10000, гідроксипропілметилцелюлозу, поліоксіетилен, співполімери оксіетилен/оксипропілен i суміші вказаних органічних полімерів.

5. Спосіб за п. 1, в якому зв'язуючим агентом є поліетиленгліколь 4000.

6. Ядро мікропелети панкреатину, що одержується способом за п. 1.

7. Мікропелета панкреатину, що включає ядро мікропелети панкреатину за п. 6 та ентеросолюбільне покриття.

8. Мікропелета панкреатину за п. 7, в якій ентеросолюбільне покриття не включає синтетичних масел.

9. Мікропелета панкреатину за п. 8, в якій ентеросолюбільне покриття включає aa. щонайменше один плівкоутворюючий агент, вибраний з групи, що включає: агар, карбомер полімери, карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилетилцелюлозу, караген, ацетатфталат целюлози, ацетатсукцинат целюлози, ацетаттримелітат целюлози, хітин, екстракт кукурудзяного крохмалю, етилцелюлозу, гуміарабік, гідроксипропілцелюлозу, ацетат гідроксипропілметилантарної кислоти, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилова кислота/етилметакрилат, метилцелюлозу, пектин,

полівінілацетатфталат, полівініловий спирт, шеклак, альгінат натрію, ацетатфталат крохмалю, співполімер стирол/малеїнова кислота i суміші вказаних плівкоутворюючих полімерів;

(13) C2

(11) 89102

(19) UA

bb. пластифікатор, вибраний з групи, що включає триетилцитрат, цетиловий спирт і суміші цетилового спирту і триетилцитрату в кількості, що перевищує 1,5 мас.% у перерахунку на щонайменше один плівкоутворюючий агент; і сс. необов'язково щонайменше один агент, що перешкоджає прилипанню.

10. Мікропелета панкреатину за п. 9, в якій плівкоутворюючим агентом є фталат гідроксипропілметилцелюлози.

11. Мікропелета панкреатину за п. 9, в якій пластифікатор включає цетиловий спирт і триетилцитрат, які спільно містяться в кількості, що перевищує 3 мас. % у перерахунку на плівкоутворюючий агент.

12. Мікропелета панкреатину за п. 9, в якій пластифікатором є цетиловий спирт, що міститься в кількості, що перевищує 1,5 мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент.

13. Спосіб одержання мікропелет панкреатину, що включає стадії: aa. одержання ядер мікропелет панкреатину за п. 6;

bb. одержання розчину ентеросолюбильного покриття, що включає і. щонайменше один плівкоутворюючий агент, вибраний з групи, що включає: агар, карбомер полімери, карбоксиметилцелюлозу,

карбоксиметилетилцелюлозу, караген, ацетатфталат целюлози, ацетатсукцинат целюлози, ацетаттримелітат целюлози, хітин, екстракт кукурудзяного крохмалю, етилцелюлозу, гуміарабік, гідроксипропілцелюлозу, ацетат гідроксипропілметилантарної кислоти, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилова кислота/етилметакрилат, метилцелюлозу, пектин, полівінілацетатфталат, полівініловий спирт, шлак, альгінат натрію, ацетатфталат крохмалю, співполімер стирол/малеїнова кислота і суміші вказаних плівкоутворюючих полімерів;

ii. пластифікатор, вибраний з групи, що включає триетилцитрат, цетиловий спирт і суміші цетилового спирту і триетилцитрату в кількості, що перевищує 1,5 мас. % у перерахунку на щонайменше один плівкоутворюючий агент; і

iii. необов'язково щонайменше один агент, що перешкоджає прилипанню, і

iv. один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників;

сс. нанесення на ядра мікропелет панкреатину розчину ентеросолюбильного покриття, при якому температуру ядер мікропелет панкреатину під час нанесення покриття підтримують при значенні, придатному для нанесення розчину ентеросолюбильного покриття; і

dd. сушки ядер мікропелет панкреатину з покриттям.

14. Фармацевтична композиція, що включає фармакологічно ефективну кількість ядер мікропелет панкреатину за п. 6 або мікропелет панкреатину за п. 7.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, в якій ядра мікропелет панкреатину або мікропелети панкреатину містяться в дозованій формі, придатній для перорального введення.

16. Фармацевтична композиція за п. 14 або п. 15, в якій ядра мікропелет панкреатину, мікропелети панкреатину і/або відповідні їх дозовані форми, придатні для перорального введення, додатково включені щонайменше в одну зовнішню упаковку, вибрану з групи, що включає капсули, пакети, блістери або флакони.

17. Застосування ядер мікропелет панкреатину за п. 6 або мікропелет панкреатину за п. 7 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування порушень травлення, панкреатичної екзокринної недостатності, панкреатиту, муковісцидозу, діабету типу I і/або діабету типу II.

У дійсному винаході описаний спосіб і застосування лікарського засобу, що містить панкреатин. Точніше, описані способи одержання ядер мікропеллет панкреатину, які в основному не містять синтетичних масел, і ядра мікропеллет панкреатину, що одержуються цим способом. Крім того, в дійсному винаході описані мікропеллети панкреатину, які є ядрами мікропеллет панкреатину, що містять ентеросолюбильне покриття.

Мікросфери панкреатину вибирають для лікування захворювань або порушень, викликаних дефіцитом травного ферменту, у ссавців, таких як люди. Це обумовлено тим, що високоактивний препарат панкреатину, що містить мікросфери, такий як Creon™, забезпечує подачу терапевтично ефективної кількості активних ферментів і одночасно подачу мікросфер відповідного розміру, які можуть поступати на оптимальну ділянку травного тракту, на якому необхідна дія травного ферменту, зокрема, у верхній відділ кишечника.

Нещодавно органи охорони здоров'я приступили до переоцінки сумісності деяких фармацевтичних інертних наповнювачів, які раніше застосо-

увалися для приготування препаратів, що містять, зокрема, панкреатин. Деякі органи охорони здоров'я привели рекомендації із застосування конкретних фармацевтичних інертних наповнювачів (див., наприклад, US Code of Federal Regulations, 21 CFR §201.302), таких як мінеральне масло. В даний час рекомендується не призначати мінеральне масло усім поспіль вагітним жінкам і/або немовлятам. Тому пацієнтам необхідні мікропеллети панкреатину, які б відповідали діючим рекомендаціям органів охорони здоров'я і не містили б синтетичні масла, такі як мінеральне масло.

Раніше було встановлено, що синтетичні масла, такі як парафіни, наприклад, рідкі парафіни (мінеральні масла), зокрема, низьков'язкий рідкий парафін (легке мінеральне масло) є інертними наповнювачами, необхідними для одержання мікропеллет панкреатину шляхом екструзії з подальшою сферонізацією екструдатів. Один приклад описаний в документі EP 0583726 (патент U.S. No. 5378462), в якому розкриті мікропеллети панкреатину і їх одержання з використанням поліетиле-  
 нг-

ліколю 4000, парафіну і нижчого спирту шляхом екструзії з подальшою сферонізацією.

У заявці U.S. No. 2004/0101562 (Maio) розкриті мікросфери панкреатичних ферментів, що володіють високою стабільністю, і спосіб їх одержання. Тверду суміш, що містить один або більшу кількість панкреатичних ферментів, один або більшу кількість гідрофільних низькоплавких полімерів та інші інертні наповнювачі, при перемішуванні нагрівають при температурі, більшій або рівній температурі плавлення вказаного гідрофільного низькоплавкого полімеру. Проте Maio підкреслив, що головною особливістю описаного способу є повна відсутність будь-яких розчинників, як води, так й інших органічних розчинників.

У заявці U.S. No. 2002/0061302 описаний спосіб лікування діабету шляхом введення пацієнтові, що потребує лікування, фізіологічно прийнятної суміші ферментів, що володіють ліполітичною, протеолітичною і аміполітичною активністю.

Заявка US 2004/0213847 відноситься до фармацевтичних композицій затриманого вивільнення, що містять інгібітори протонного насосу.

У патенті US No. 4786505 розкриті фармацевтичні препарати для перорального застосування.

Інші фармацевтичні препарати, які можуть включати панкреатин і ентеросолюбільне покриття, описані, наприклад, в документах DE 19907764; EP 0021129 (патент U.S. No. 4280971); EP 0035780; патенті U.S. No. 5225202; патенті U.S. No. 5750148; U.S. 6224910; заявці U.S. No. 2002/0146451 і WO 02/40045.

Відповідно, варіант здійснення, пропонований в дійсному винаході, відноситься до способу одержання і застосування ядер мікропеллет панкреатину, які в основному не містять синтетичних масел. Інший варіант здійснення відноситься до мікропеллет панкреатину, що в основному не містять синтетичних масел, які є ядрами мікропеллет панкреатину, що містять ентеросолюбільне покриття.

Інший варіант здійснення відноситься до способу лікування різних патологічних станів, таких як панкреатична екзокринна недостатність, панкреатит, муковісцидоз, діабет типу I і/або діабет типу II шляхом застосування ядер мікропеллет панкреатину і/або мікропеллет панкреатину, одержаних способами, описаними в дійсному винаході.

Інший варіант здійснення відноситься до фармацевтичної композиції у вигляді пероральної дозованої форми, що містить фармакологічно ефективну кількість панкреатину, в якій панкреатин знаходиться у формі ядер мікропеллет панкреатину і/або мікропеллет панкреатину, одержаних способами, описаними в дійсному винаході. Ядра мікропеллет панкреатину, мікропеллети панкреатину і/або їх фармацевтичні композиції можна додатково помістити щонайменше в одну зовнішню упаковку, вибрану з групи, що включає капсули, пакети, блістери і флакони.

Панкреатин є сумішшю різних фізіологічно активних ендогенних інгредієнтів, які одержують з підшлункової залози ссавців, і як головні компоненти містить травні ферменти, такі як ліпази, амілази і протеази. Панкреатична ліпаза ссавців є цінною добавкою травного ферменту при лікуванні

різних патологічних станів, таких як панкреатична екзокринна недостатність. Проте панкреатичні ліпази і амілази також роблять внесок до терапевтичної цінності панкреатину. Панкреатин для застосування у фармацевтиці зазвичай одержують з великої рогатої худоби або свиней і переважним є свинячий панкреатин.

Згідно винаходу несподівано було встановлено, що ядра мікропеллет панкреатину, які є підходящими для нанесення ентеросолюбільного покриття, володіють високою ферментативною активністю і в основному не містять синтетичних масел, таких як парафіни, наприклад, низьков'язкий рідкий парафін, можна одержати способом, описаним в дійсному винаході. Також було встановлено, що спосіб одержання, описаний в дійсному винаході, є покращеним в порівнянні з відомими способами, в яких застосовується мінеральне масло, або в порівнянні з відомими способами, в яких, наприклад, потрібна більша кількість стадій способу для одержання ядер мікропеллет панкреатину.

Зокрема, способом, пропонованим в дійсному винаході, можна одержати ядра мікропеллет панкреатину, які містять від 10 до 95мас.% панкреатину, від 5 до 90мас.% щонайменше одного фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента і від 0 до 10мас.% щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного наповнювача. Переважніше, описаним нижче способом можна одержати ядра мікропеллет панкреатину, які містять від 70 до 90мас.% панкреатину, від 10 до 30мас.% щонайменше одного фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента і від 0 до 5мас.% щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного наповнювача. В одному варіанті здійснення можна одержати ядра мікропеллет панкреатину, які містять від 70 до 90мас.% панкреатину і від 10 до 30мас.% щонайменше одного фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента, в кожному випадку компоненти всіх вказаних вище композицій додають до 100мас.%.

У дійсному винаході суфікс "мікро" при використанні для опису мікропеллети або мікросфери, означає, що діаметр або всі її розміри (довжина, висота, ширина) менше або рівні 5мм. Переважно одержувати ядра мікропеллет панкреатину, які є приблизно сферичними і володіють діаметром, рівним від 0,5 до 2,0мм.

Термін "синтетичні масла" означає вуглеводні або суміші вуглеводнів, які не омиляються, і включає, наприклад, рідкі і тверді парафіни, переважно - рідкі парафіни (мінеральні масла), переважніше - низьков'язкий рідкий парафін (легке мінеральне масло).

Вираз "в основному не містить синтетичних масел" означає, що в способах виготовлення, описаних в дійсному винаході і таких, що застосовуються для одержання ядер мікропеллет панкреатину і/або мікропеллет панкреатину, не використовуються одне або більша кількість синтетичних масел як інертний наповнювач, хоча синтетичні масла можуть міститися як фармацевтично прийнятні мікродомішки в зв'язуючому агенті (агентах), компонентах ентеросолюбільного покриття, сприятливих для ферментів органічних роз-

чинниках і/або інертних наповнювачах, які застосовуються для одержання ядер мікропеллет панкреатину і/або мікропеллет панкреатину, описаних в дійсному винаході.

Один варіант здійснення, описаний в дійсному винаході, відноситься до способу одержання ядер мікропеллет панкреатину, що включає стадії:

a. приготування суміші, що екструдується, яка включає:

- i. від 10 до 95 % панкреатину;
  - ii. від 5 до 90 % щонайменше одного фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента;
  - iii. від 0 до 10% щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного наповнювача; і
  - iv. один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників в кількості, достатній для одержання суміші, що екструдується;
- де виражений у відсотках масовий вміст компонентів наведений в перерахунку на масу ядер мікропеллет панкреатину і компоненти i.), ii.) і iii.) (якщо містяться) додають до 100мас.%;

b. одержання ядер мікропеллет панкреатину з суміші, що екструдується;

c. надання ядрам мікропеллет панкреатину приблизно сферичної або приблизно еліпсоїдної форми у присутності додаткового сприятливого для ферментів органічного розчинника; і

d. видалення одного або більшої кількості сприятливих для ферментів органічних розчинників з ядер мікропеллет панкреатину, так щоб ядра мікропеллет панкреатину в основному не містили один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників;

у якому ядра мікропеллет панкреатину в основному не містять синтетичних масел.

Приклади фармацевтично прийнятних зв'язуючих агентів включають поліетиленгліколь 1500, поліетиленгліколь 2000, поліетиленгліколь 3000, поліетиленгліколь 4000, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 8000, поліетиленгліколь 10000, гідроксипропілметилцелюлозу, поліоксіетилен, співполімери оксіетилен/оксипропілен і суміші вказаних органічних полімерів. Наведений вище перелік фармацевтично прийнятних зв'язуючих агентів є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших фармацевтично прийнятних зв'язуючих агентів або комбінацій зв'язуючих агентів. Поліетиленгліколь 4000 є переважним фармацевтично прийнятним зв'язуючим агентом. У дійсному винаході синтетичні масла і мономерні складні ефіри фталевої кислоти не розглядаються як підходящі фармацевтично прийняті зв'язуючі агенти.

Приклади підходящих фармацевтично прийнятих інертних наповнювачів включають агенти, що додають ковзкість, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, стеаринову кислоту, тальк і/або крохмаль; наповнювачі, такі як фосфат кальцію, кукурудзяний крохмаль, декстрини, декстрин, гідратований діоксид кремнію, мікрокристалічну целюлозу, каолін, лактозу, маніт, полівінілпіролідон, осаджений карбонат кальцію, сорбіт і/або тальк; агенти, що забезпечують розвалюваність, такі як аеросил™ (кремнієва кислота), альгінова кислота,

амілоза, альгінат кальцію, карбонат кальцію, оброблений формальдегідом желатин, карбонат пектину, крохмаль саго, бікарбонат натрію і/або крохмаль; і/або зволожувачі, такі як гліцерин і/або крохмаль. Наведений вище перелік фармацевтично прийнятих інертних наповнювачів є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших фармацевтично прийнятих інертних наповнювачів або комбінацій інертних наповнювачів. У дійсному винаході синтетичні масла не розглядаються як підходящі фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі. В одному варіанті здійснення ядра мікропеллет не містять фармацевтично прийнятих інертних наповнювачів, але можуть необов'язково містити більшу кількість або дозу панкреатину.

Переважаючими є варіанти способу, в яких, фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі містяться в кількості, що становить 0%.

Сприятливі для ферментів органічні розчинники полегшують перемішування та інші технологічні процедури і потім їх можна видалити, наприклад, шляхом сушки. Зазвичай після видалення сприятливих для ферментів органічних розчинників деяка кількість розчинника залишається в ядрах мікропеллет панкреатину. Розчинник, що залишився в ядрах мікропеллет, може включати сприятливі для ферментів органічні розчинники, воду або суміш сприятливих для ферментів органічних розчинників з водою. Якщо як розчинник міститься вода, то зазвичай вона міститься в панкреатині, який використовувався як початкова речовина. Кількість розчинника, що міститься в ядрах мікропеллет панкреатину після видалення сприятливих для ферментів органічних розчинників, в типовому випадку складає менше 5% і зазвичай - менше 3мас.% у перерахунку на масу ядер мікропеллет панкреатину.

Прикладами підходящих сприятливих для ферментів органічних розчинників є ацетон, хлороформ, дихлорометан і лінійні та розгалужені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> спирти, переважно - метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-бутанол, трет-бутанол і суміші вказаних розчинників. 2-Пропанол є переважним сприятливим для ферментів органічним розчинником. У дійсному винаході синтетичні масла не розглядаються як підходящі сприятливі для ферментів органічні розчинники. Сприятливий для ферментів органічний розчинник зазвичай використовується в кількості, що становить від 15 до 35мас.%, переважно - від 20 до 30мас.% у перерахунку на кількість панкреатину, що використовується. Наведений вище перелік підходящих сприятливих для ферментів органічних розчинників є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших сприятливих для ферментів органічних розчинників або комбінацій розчинників.

Кількості панкреатину, фармацевтично прийнятного зв'язуючого агента (агентів), фармацевтично прийнятного інертного наповнювача (наповнювачів) і/або сприятливого для ферментів

органічного розчинника фахівці в даній області техніки можуть міняти, так щоб одержати ядра мікропеллет панкреатину, що володіють переважним складом і характеристиками, вказаним в дійсному винаході.

Термін що "в основному не містить сприятливих для ферментів органічних розчинників" означає, що кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників, що містяться в ядрах мікропеллет панкреатину, складає менше 5мас.% у перерахунку на ядра мікропеллет панкреатину.

Видалення одного або більшої кількості сприятливих для ферментів органічних розчинників з ядер мікропеллет панкреатину на стадії d.) способу означає, що вказані ядра мікропеллет панкреатину знаходяться в умовах, при яких ядра мікропеллет в основному не містять сприятливих для ферментів органічних розчинників. Видалення сприятливих для ферментів органічних розчинників можна проводити за будь-якою методикою, відомою фахівцям із загальною підготовкою в даній області техніки. Переважною методикою є сушка. Сушку можна, наприклад, проводити при температурі від 25 до 75 °C, переважно - від 30 до 55°C. Крім того, видалення одного або більшої кількості сприятливих для ферментів органічних розчинників також зазвичай приводить до ядер мікропеллет панкреатину, що містять кількість води, яка менше 5% і зазвичай менше 3мас.% у перерахунку на ядра мікропеллет панкреатину.

У переважному варіанті здійснення розкритого способу одержання ядер мікропеллет панкреатину ядра мікропеллет панкреатину одержують на стадії b.) способу шляхом екструзії. Примітно, що суміш, що екструдується, одержують, навіть якщо суміш в основному не містить синтетичних масел. На стадії b.) способу, якщо одержання ядер мікропеллет проводять з суміші, що екструдується, за допомогою екструзії, то переважно, щоб під час екструзії температура не перевищувала 70°C, переважніше, щоб температура не перевищувала 50°C. Крім того, в разі екструзії переважно використовувати мундштуки для продавлювання, які володіють отвором діаметром від 0,5 до 2,0мм, переважно - від 0,7 до 1,5мм, наприклад, 0,8мм. Якщо екструдують суміш, що екструдується, то довжину фрагментів, що екструдуються, доводять до значення, підходящого для стадії формування. Це можна виконати, наприклад, за допомогою ріжучого пристрою, розташованого нижче по технологічній лінії від екструдуючого пресу, за методикою, відомою фахівцям із загальною підготовкою в даній області техніки. Формування на стадії c.) способу можна проводити, наприклад, в звичайному апараті для округлення. Потім в апараті для округлення фрагментам екструдату надають приблизно сферичну або приблизно еліпсоїдну форму у присутності додаткового сприятливого для ферментів органічного розчинника, який може бути тим же, що і сприятливий для ферментів органічний розчинник, що використовується на стадії a.) способу, або іншим.

При одержанні екструдату, як це описано в дійсному винаході (що в основному не містить синтетичних масел), обробка фрагментів екструдату в апараті для округлення поліпшується в порів-

нянні з іншими відомими способами. Наприклад, під час формування ядер мікропеллет панкреатину в частки приблизно сферичної або приблизно еліпсоїдної форми необхідно додавати меншу кількість сприятливого для ферментів органічного розчинника і при проведенні способу з використанням екструдера і апарату для округлення до деталей апарату для округлення прилипає менша кількість часток екструдату.

Інший варіант здійснення відноситься до мікропеллет панкреатину, які є ядрами мікропеллет панкреатину, що містять енттеросолюбільне покриття. Як енттеросолюбільне покриття можна використовувати будь-яке енттеросолюбільне покриття, яке придатне для вивільнення ядер мікропеллет панкреатину у верхньому відділі кишечника і сумісне з ядрами мікропеллет панкреатину. Прикладами є енттеросолюбільні покриття, описані в патенті U.S. No. 5378462, або наявні у продажу енттеросолюбільні покриття, такі як полімери Eudragit™. Переважними енттеросолюбільними покриттями є такі, для яких не потрібне включення синтетичних масел.

Згідно винаходу було встановлено, що ядра мікропеллет панкреатину і мікропеллети панкреатину, одержані способом, описаним в дійсному винаході, і в яких не застосовуються синтетичні масла, несподівано володіють в основному такими ж характеристиками, як і ядра мікропеллет панкреатину і мікропеллети панкреатину, одержані відомими способами з використанням мінеральних масел, такими як способи, описані в патенті U.S. No. 5378462. Зокрема, ядра мікропеллет панкреатину і мікропеллети панкреатину, одержані без використання синтетичних масел, володіють подібним розподілом часток за розмірами, насипною щільністю і виходять з аналогічними виходами, як і ядра мікропеллет панкреатину і мікропеллети панкреатину, одержані способами, в яких застосовуються синтетичні масла. Крім того, ядра мікропеллет панкреатину, одержані без використання синтетичних масел, при порівнянні з аналогічними мікропеллетами панкреатину, одержаними з використанням синтетичних масел, виявляють подібну структуру поверхні і подібні характеристики в разі нанесення енттеросолюбільного покриття з одержанням мікропеллет панкреатину.

В іншому варіанті здійснення енттеросолюбільного покриття ядер мікропеллет панкреатину включає: i) щонайменше один плівкоутворюючий агент; ii) щонайменше один пластифікатор; і iii) необов'язково щонайменше один агент, що перешкоджає прилипанню.

В одному варіанті здійснення енттеросолюбільного покриття складає від 20 до 30мас.%, переважніше - від 22 до 26мас.%, ще переважніше - від 22,5 до 25мас.% у перерахунку на всю композицію мікропеллет панкреатину.

Плівкоутворюючий агент(и), пластифікатор(и) і агент(и), що перешкоджає прилипанню, (якщо вони містяться), що застосовуються для приготування енттеросолюбільного покриття, далі в дійсному винаході зазвичай називаються "компонентами покриття, що не є розчинниками".

Підходящі плівкоутворюючі агенти включають агар, полімери карбопол™ (карбомер) (тобто висо-

комолекулярні, зшиті полімери на основі акрилової кислоти), карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, караген, ацетатфталат целюлози, ацетатсукцинат целюлози, ацетаттримелітат целюлози, хітин, екстракт кукурудзяного крохмалю, етилцелюлозу, гуміарабік, гідроксипропілцелюлозу, ацетат гідроксипропілметилантарної кислоти, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилова кислота/етилметакрилат, метилцелюлозу, пектин, полівінілацетатфталат, полівініловий спирт, шелак, альгінат натрію, ацетатфталат крохмалю і/або співполімер стирол/малеїнова кислота або суміші вказаних плівкоутворюючих полімерів. Ацетатфталат целюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози і/або співполімер метакрилова кислота/етилметакрилат є переважними плівкоутворюючими агентами. Найбільш переважним є фталат гідроксипропілметилцелюлози, наприклад, HP 55 або HPMCP HP-50. Синтетичні масла не розглядаються як переважні плівкоутворюючі агенти. Наведений вище перелік плівкоутворюючих агентів є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших плівкоутворюючих агентів або комбінацій плівкоутворюючих агентів.

Пластифікатор(и) зазвичай може міститися в кількості, що перевищує 1,5%, і зазвичай в кількості, що становить від 2 до 20мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент. Пластифікатор може містити насичені лінійні одноатомні спирти, що містять від 12 до 30 атомів вуглецю. Переважніші прийнятні пластифікатори включають лауриловий спирт, тридециловий спирт, міристиловий спирт, пентадециловий спирт, цетиловий спирт, гептадециловий спирт, стеариловий спирт, нонадециловий спирт, арахідиновий спирт, бегеніловий спирт, карнаубіловий спирт, цериловий спирт, коріаніловий спирт, мелісоловий спирт, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебакат, ефіри жирних кислот і гліцерину, гліцерин, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, ефіри сорбіту і жирних кислот, триацетин, триетилцитрат і суміші вказаних пластифікаторів. Переважними пластифікаторами є цетиловий спирт, стеариловий спирт, триетилцитрат і їх суміші. Найбільш переважні пластифікатори вибрані з групи, що включає триетилцитрат, цетиловий спирт і суміші триетилцитрату і цетилового спирту. Якщо цетиловий спирт застосовується як єдиний пластифікатор, він може міститися в кількості, що перевищує 1,5%, зазвичай в кількості, що становить від 2 до 15%, переважно - від 2 до 10мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент. Якщо триетилцитрат застосовується як єдиний пластифікатор, він може міститися в кількості, що становить від 5 до 20%, переважно - від 12 до 15мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент. Синтетичні масла не розглядаються як підходящі пластифікатори. Наведений вище перелік пластифікаторів є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що

також можна використовувати множину інших пластифікаторів або комбінацій пластифікаторів.

В одному варіанті здійснення пластифікатор містить цетиловий спирт і триетилцитрат, які спільно містяться в кількості, що перевищує 3%, зазвичай в кількості, що становить від 4 до 20%, переважно - від 6 до 15%, переважніше - від 7 до 10мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент. Відношення маси цетилового спирту до маси триетилцитрату у вказаній суміші цетилового спирту і триетилцитрату може складати від 0,05:1 до 1:1, наприклад, 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1 або 0,9:1. Переважне відношення маси цетилового спирту до маси триетилцитрату у вказаній суміші цетилового спирту і триетилцитрату може складати від 0,25:1 до 0,5:1, переважно - від 0,3:1 до 0,45:1, переважніше - від 0,35:1 до 0,4:1, і ще переважніше - від 0,38:1 до 0,4:1 (мас./мас.).

Ентеросолюбільне покриття необов'язково включає агент, що перешкоджає прилипанню. Підходящі агенти, що перешкоджають прилипанню, включають диметикон і касторову олію. Диметикон, переважно - диметикон 1000, є переважним агентом, що перешкоджає прилипанню. Агент, що перешкоджає прилипанню, зазвичай міститься в ентеросолюбільному покритті в кількості, що становить від 1,5 до 3мас.% у перерахунку на плівкоутворюючий агент. Синтетичні масла не розглядаються як переважні агенти, що перешкоджають прилипанню. Наведений вище перелік агентів, що перешкоджають прилипанню, є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших агентів, що перешкоджають прилипанню, або комбінації агентів, що перешкоджають прилипанню.

Інший варіант здійснення відноситься до способу одержання мікропеллет панкреатину, що включає стадії:

aa. одержання ядер мікропеллет панкреатину, таких, що ядра мікропеллет панкреатину в основному не містять синтетичних масел;

bb. одержання розчину ентеросолюбільного покриття, що включає

i. щонайменше один плівкоутворюючий агент;

ii. пластифікатор в кількості, що перевищує 1,5мас.% у перерахунку на щонайменше один плівкоутворюючий агент; і

iii. необов'язково щонайменше один агент, що перешкоджає прилипанню, і

iv. один або більшу кількість сприятливих для ферментів органічних розчинників;

cc. нанесення на ядра мікропеллет панкреатину розчину ентеросолюбільного покриття, при якому температуру ядер мікропеллет панкреатину під час нанесення покриття підтримують при значенні, підходящому для нанесення розчину ентеросолюбільного покриття; і

dd. сушки ядер мікропеллет панкреатину з покриттям.

У вказаному вище способі одержання мікропеллет панкреатину плівкоутворюючий агент(и), пластифікатор(и), агент(и), що перешкоджає прилипанню, і сприятливі для ферментів органічні

розчинники зазвичай є такими, як вказано вище. Ядра мікропеллет панкреатину, які одержані на стадії aa.) способу і які в основному не містять синтетичних масел, переважно одержувати способом одержання ядер мікропеллет панкреатину, описаним вище.

Унаслідок застосування способу одержання мікропеллет панкреатину, а саме, способу нанесення покриття, описаного в дійсному винаході, фармацевтично прийнятні залишкові кількості сприятливого для ферментів органічного розчинника (розчинників), що містяться в розчині ентеросолюбного покриття, можуть все ще міститися в мікропеллеті панкреатину після сушки. Слід розуміти, що мікропеллети панкреатину, що включають фармацевтично прийнятні залишкові кількості сприятливого для ферментів органічного розчинника (розчинників), входять в об'єм дійсного винаходу.

Стадію bb.) способу можна проводити при температурі від 15 до 60°C. Проведення стадії bb.) способу при температурі навколишнього середовища (тобто при кімнатній температурі, рівній приблизно від 20 до 30°C), є переважним. Приклади підходящих сприятливих для ферментів органічних розчинників включають ацетон, 2-бутанол, трет-бутанол, хлороформ, дихлорометан, етанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол і суміші вказаних розчинників. Ацетон, етанол і 2-пропанол або їх суміші є переважними як сприятливі для ферментів органічні розчинники. Ацетон є найбільш переважним. Наведений вище перелік сприятливих для ферментів органічних розчинників на стадії bb.) способу є не вичерпним, а просто ілюстративним, оскільки фахівець із загальною підготовкою в даній області техніки повинен розуміти, що також можна використовувати множину інших сприятливих для ферментів органічних розчинників або комбінацій розчинників.

Сприятливий для ферментів органічний розчинник зазвичай використовують в кількості, що є від 6- до 10-кратною, переважно - від 7- до 8-кратною масі компонентів покриття, що не є розчинниками, які використовуються для одержання мікропеллет панкреатину, пропонувані в дійсному винаході. Наприклад, якщо компоненти покриття, що не є розчинниками, володіють сумарною масою, рівною 1,5г, то на стадії aa.) способу можна використовувати від 9 до 15г сприятливого для ферментів органічного розчинника.

На стадії cc.) способу температуру ядер мікропеллет панкреатину при нанесенні покриття в одному варіанті здійснення зазвичай підтримують рівною від 30 до 60°C, переважно - від 32 до 55°C, переважніше - від 35 до 50°C, найпреважніше - від 37 до 49°C. На стадії cc.) способу при використанні цетилового спирту або суміші цетилового спирту і триетилцитрату температуру ядер мікропеллет панкреатину переважно підтримують рівною від 40 до 46°C (граничні значення включені). Підтримка температури ядер мікропеллет панкреатину при нанесенні покриття в переважних температурних діапазонах приводить до покращеної стійкості мікропеллет панкреатину по відношенню до шлункового соку, переважно, якщо ентеросолюбне покриття включає цетиловий спирт і три-

етилцитрат як пластифікатори. Покриття на стадії cc.) способу можна нанести за будь-якою технологією або методикою, відомою фахівцеві із загальною підготовкою в даній області техніки. Переважним є нанесення розпиленням. Зазвичай стадію cc.) способу проводять таким чином, що ентеросолюбне покриття складає від 20 до 30мас.%, переважно - від 22 до 26мас.% і переважніше - від 22,5 до 25мас.% у перерахунку на всю композицію мікропеллет панкреатину. Точні значення параметрів, що використовуються на стадії cc.) способу для одержання необхідного ентеросолюбного покриття, залежать від методики нанесення покриття, що використовується. Фахівець в даній області техніки знає, як при використанні різних методик нанесення покриття одержати плівки покриття необхідної товщини.

Сушку ядер мікропеллет панкреатину з ентеросолюбним покриттям на стадії dd.) способу зазвичай проводять при температурі від 30 до 75°C, переважно - від 30 до 55°C, переважніше - від 35 до 50°C і протягом від 6 до 60год., переважно - протягом від 10 до 36год.

Мікропеллети панкреатину, пропонувані в дійсному винаході, є особливо підходящими для доставки панкреатину і його компонентів - травних ферментів у верхній відділ кишечника, особливо в тонкий кишечник, зазвичай - в дванадцятипалу кишку ссавців, таких як люди. Таким чином, мікропеллети панкреатину, пропонувані в дійсному винаході, є особливо підходящими для профілактики і/або лікування різних патологічних станів і порушень травлення, включаючи панкреатичну екзокринну недостатність різної етіології, таких як порушене травлення, і/або для профілактики і/або лікування панкреатиту, муковісцидозу, діабету типу I і/або діабету типу II, у ссавців, таких як люди. Порушене травлення у ссавців, таких як люди, зазвичай викликане дефіцитом травних ферментів, особливо дефіцитом ендогенної ліпази, але також протеази і/або амілази. Причиною такого дефіциту травних ферментів часто є гіпофункція підшлункової залози (наприклад, панкреатична недостатність, зазвичай відома, як панкреатична екзокринна недостатність), органу, який виробляє найбільшу кількість найважливіших ендогенних травних ферментів. Якщо панкреатична недостатність є патологічною, то вона може бути вродженою або набутою. Набута хронічна панкреатична недостатність може, наприклад, бути наслідком алкоголізму. Вроджена панкреатична недостатність може, наприклад, бути наслідком захворювання, такого як муковісцидоз. Наслідками дефіциту травних ферментів можуть бути виражені симптоми недостатнього харчування і неправильного харчування, які можуть супроводжуватися підвищеною сприйнятливістю до вторинних захворювань. Тому в одному переважному варіанті здійснення мікропеллети панкреатину, пропонувані в дійсному винаході, є особливо підходящими для лікування панкреатичної екзокринної недостатності будь-якої етіології.

Інший варіант здійснення відноситься до мікропеллет панкреатину, одержаних як описано вище, призначених для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічних

станів, таких як порушення травлення, панкреатична екзокринна недостатність, панкреатит, муковісцидоз, діабет типу I і/або діабет типу II.

Ще один варіант здійснення відноситься до способу лікування патологічного, стану, такого як порушення травлення, панкреатична екзокринна недостатність, панкреатит, муковісцидоз, діабет типу I і/або діабет типу II, шляхом введення ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості мікропеллет панкреатину, описаних вище.

Інший варіант здійснення відноситься до фармацевтичної композиції, що включає фармакологічно ефективну кількість панкреатину, в якій панкреатин знаходиться у формі мікропеллет панкреатину, одержаних способами, описаними в дійсному винаході, в підходящій для перорального введення дозованої формі, що містить вказану фармакологічно ефективну кількість панкреатину.

Для належної доставки нестабільних в кислому середовищі лікарських засобів, таких як панкреатин, у верхній відділ кишечника ссавця, такого як людина, необхідно, щоб ентеросолюбільне покриття було стійким по відношенню до шлункового соку аж до значень рН, рівних, наприклад, 5,5. Потім нестабільний в кислому середовищі лікарський засіб повинен вивільнятися у верхньому відділі кишечника, що означає, що ентеросолюбільне покриття повинно вивільнити нестабільний в кислому середовищі лікарський засіб в менш кислому середовищі, наприклад, при рН 5,5 або вище, переважно - при рН 6. Мікропеллети панкреатину, описані в дійсному винаході, володіють значною стійкістю по відношенню до шлункового соку і захисною здатністю, наприклад, прекрасною захисною здатністю при рН 1 і/або рН 5. В цьому відношенні переважними є мікропеллети панкреатину, пропонувані в дійсному винаході, в яких пластифікатор включає цетиловий спирт і триетилцитрат (композиції ЦС/ТЕЦ). Крім того, композиції ЦС/ТЕЦ зазвичай зберігають значніший вміст ліпази і зазвичай володіють меншим вмістом води, ніж інші мікропеллети панкреатину, в яких використані інші пластифікатори. Крім того, композиції ЦС/ТЕЦ володіють сприятливими характеристиками розчинення, які порівняні з характеристиками лікарських засобів, що є в даний час у продажу, які містять панкреатин, наприклад, лікарських засобів, відомих під торгівельною назвою Creon™.

У інших варіантах здійснення дійсного винаходу використовується фармацевтична упаковка або набір, що включає один або більшу кількість контейнерів, заповнених мікропеллетами панкреатину, пропонуваними в дійсному винаході. У такому контейнері (контейнерах) можуть знаходитися різні друкарські матеріали, такі як інструкції із застосування або повідомлення у формі, встановленій урядовим агентством, що регулює виготовлення, застосування або продаж фармацевтичних препаратів, і це повідомлення містить дозвіл агентства на виготовлення, застосування або продаж з метою застосування в медицині або ветеринарії.

#### Приклади

Наведені нижче приклади є ілюстративними, а не обмежувачими дійсний винахід. Інші можливі модифікації і зміни є звичайними для фахівців в

даній області техніки і повністю відповідають суті і об'єму дійсного винаходу.

А. Приготування ядер мікропеллет панкреатину і мікропеллет панкреатину

1. Приготування мікропеллет панкреатину, що не містять покриття

15,9кг Панкреатину змішували з 3,975кг поліетиленгліколю 4000 в наявному у продажу змішувачі з великим зсуваючим зусиллям і ретельно зволожували за допомогою 3,975кг 2-пропанолу. Одержану суміш екструдували за допомогою наявного у продажу пресу для екструзії, забезпеченого мундштуком для продавлювання з отворами з внутрішнім діаметром 0,8мм і розташованим нижче по технологічній лінії ріжучим пристроєм. При пресуванні температура була нижче 50°C. За допомогою ріжучого пристрою екстродовану масу нарізували на фрагменти завдовжки приблизно 5мм.

Одержані 14,64кг екстродованих фрагментів чотирма порціями приблизно однакової величини направляли в наявний у продажу апарат для округлення і округляли з одержанням ядер мікропеллет приблизно еліпсоїдної або приблизно сферичної форми. При округленні додавали ще 135г 2-пропанолу.

Після сушки в наявній у продажу вакуумній сушарці безперервної дії (типу Votsch) при температурі в діапазоні від 35 до 50°C протягом 12год. мікропеллети панкреатину сортували спочатку за допомогою сита з отворами розміром 3,15мм (відсіювання часток розміром >3,15мм) і потім за допомогою сита з отворами розміром 0,7мм (відсіювання часток розміром <0,7мм) і потім за допомогою сита з отворами розміром 1,25мм (відсіювання часток розміром >1,25мм) і одержували 11,98кг ядер мікропеллет панкреатину, що володіють вмістом панкреатину, рівним 80%, і насипною щільністю, рівною 0,67г/мл.

2. Ентеросолюбільне покриття ядер мікропеллет панкреатину

Розчин для нанесення покриття готували шляхом додавання при перемішуванні 1623,2г фталату гідроксипропілметилцелюлози (HP 55), 90,2г триетилцитрату, 34,3г цетилового спирту і 38,9г диметикону 1000 до 14030г ацетону при кімнатній температурі.

5025г Ядер мікропеллет панкреатину (одержаних за методикою, аналогічною описаній в дійсному винаході) поміщали в наявний у продажу апарат для нанесення покриттів в псевдозрідженому шарі і шляхом розпилення одержаного вище розчину для нанесення покриттів, що проводиться із швидкістю 97-101кг/год. при тиску повітря, рівному 1,7бар, наносили покриття до утворення плівки необхідної товщини. Температуру ядер мікропеллет панкреатину регулювали за допомогою підходящого датчика температури і під час нанесення покриття підтримували в діапазоні від 37 до 43°C. Потім одержані мікропеллети панкреатину сушили в наявній у продажу вакуумній сушарці безперервної дії (типу Vötsch) при температурі в діапазоні від 35 до 50°C протягом 12год. Потім висушені мікропеллети панкреатину сортували спочатку за допомогою сита з отворами розміром 0,7мм (відсіювання часток розміром <0,7мм) і потім за



допомогою сита з отворами розміром 1,6мм (відсіювання часток розміром >1,6мм) і одержували 6532г мікропеллет панкреатину, що містять ентросолюбільне покриття, які володіють вмістом панкреатину, рівним 60%. Насипна щільність мікропеллет панкреатину дорівнювала 0,69г/мл.

Інші мікропеллети панкреатину готували за описаною вище методикою і різні покриття наносили за методикою, аналогічною описаній вище, і одержували інші мікропеллети панкреатину. Склад

одержаних мікропеллет панкреатину і деякі параметри відповідних способів нанесення покриття наведені в таблиці 1. Композицію G можна одержати за методикою, описаною в патенті U.S. No. 5378462. Використану для порівняння композицію H одержували за описаною вище методикою з невеликими змінами (тобто як пластифікатор для покриття використовували дибутилфталат). Якщо не вказано інше, то всі партії речовин одержували в лабораторних кількостях.

Таблиця 1

Склад мікропеллет панкреатину (що містять ентросолюбільне покриття) і використані параметри способу

Інгредієнти, мг/капсула		Композиція					
		A	B	C	D	1	2
Ядра мікропеллет	Панкреатин	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
	ПЕГ 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
Ентросолюбільне покриття (плівка)	НР 55	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60
	Диметикон	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	ТЕЦ	0	0	3,0	4,10	5,00	0
	ЦС	0	0,40	0	0	0	1,00
	Сума	237,40	237,75	240,35	241,45	242,4	238,35
Параметри способу	Температура пеллети при нанесенні покриття	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C
Інгредієнти, мг/капсула		Композиція					
		3	4	5	6*	7	8
Ядра мікропеллет	Панкреатин	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
	ПЕГ 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
Ентросолюбільне покриття (плівка)	НР 55	52,60	48,60	48,60	52,25	52,25	52,25
	Диметикон	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	ТЕЦ	0	3,60	3,00	2,90	2,90	2,90
	ЦС	1,15	0,40	1,00	1,10	1,10	1,10
	Сума	242,50	241,35	241,35	245,00	245,00	245,00
Параметри способу	Температура пеллети при нанесенні покриття	40°C	40°C	40°C	40°C	30°C	35°C
Інгредієнти, мг/капсула		Композиція					
		9	10	11	12	13	14
Мікропеллета	Панкреатин	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
	ПЕГ 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
Ентросолюбільне покриття (плівка)	НР 55	56,34	56,34	56,34	52,25	52,25	56,34
	Диметикон	1,35	1,35	1,35	1,25	1,25	1,35
	ТЕЦ	3,13	3,13	3,13	2,90	2,90	3,13
	цс	1,19	1,19	1,00	1,10	1,10	1,19
	Сума	249,51	249,51	249,51	245,00	245,00	249,51
Параметри способу	Температура пеллети при нанесенні покриття	37°C	40°C	43°C	49°C	40°C	46°C
Інгредієнти, мг/капсула		Композиція					
		15	E	F	G	H	
Ядра мікропеллет	Панкреатин	128,06	150,00	150,00	150,00	150,00	
	ПЕГ 4000	32,01	37,50	37,50	37,50	37,50	
	Легке мінеральне масло	0	0	0	3,75	0	
Ентросолюбільне покриття (плівка)	НР 55	48,10	48,60	48,60	48,60	48,60	
	Диметикон	1,15	1,25	1,25	1,25	1,25	
	ТЕЦ	2,67	1,00	2,00	0	0	
	ЦС	1,01	0	0	0	0	
	ДБФ	0	0	0	4,10	4,10	
	Легке мінеральне масло	0	0	0	3,30	0	
	Сума	213,00	238,35	239,35	248,50	241,50	
Параметри способу	Температура пеллети при нанесенні покриття	ДН	40°C	40°C	40°C	40°C	

ПЕГ=поліетиленгліколь; ТЕЦ=триетилцитрат; ЦС=цетиловий спирт; НР 55=фталат гідроксипропілметилцелюлози; ДБФ=дибутилфталат; \*=масштаб виробництва; ДН: даних немає.

Композиція G є високоякісною фармацевтичною композицією, що використовується в даний час, яка включає панкреатин і легке мінеральне масло.

Композиції №№ 5, 6, 10, 13, 14 і 15 є прикладами переважних композицій, що містять ЦС/ТЕЦ.

Композиція №3 є прикладом переважної композиції, що містить цетиловий спирт як єдиний пластифікатор.

В. Визначення стійкості по відношенню до шлункового соку мікропеллет панкреатину, що містять ентросолубільне покриття, при pH 1 і pH 5

Визначали стійкість по відношенню до шлункового соку мікропеллет панкреатину (див. наведено вище таблицю 1).

Стійкість по відношенню до шлункового соку (pH 1) різних мікропеллет панкреатину, наведених в таблиці 1, визначали шляхом занурення мікропеллет панкреатичної ліпази на 2 год. в 0,1 моль/л хлористоводневу кислоту в апараті для дослідження розвалюваності відповідно до Європейської Фармакопеї (ЄФ). Потім частку пеллет, що не розчинилася, відокремлювали від розчину і їх залишкову ліпазну активність визначали за методикою дослідження ліпази ЄФ/ The International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. Результати цих досліджень стійкості ентросолубільного покриття по відношенню до шлункового соку наведені в таблиці 2 ("стабільність при pH 1").

Потім проведено аналогічне дослідження при pH 5 за таких же умов, як описано вище, за тим виключенням, що як розчинник замість 0,1 моль/л хлористоводневої кислоти використовували фосфатний буфер з pH 5,0 (2,0 г хлориду натрію і 9,2 г моногідрату дигідрофосфату натрію на 1 л з доведенням до pH 5,0). Результати цих досліджень стійкості по відношенню до шлункового соку також наведені нижче в таблиці 2 ("стабільність при pH 5").

Всі характеристики стійкості по відношенню до шлункового соку композицій, вказаних в таблиці 1 (див. вище), наведені в таблиці 2 у вигляді вираженої у відсотках залишкової ліполітичної активності після інкубації в перерахунку на дійсну ліполітичну активність зразків, досліджених до інкубації (відносна стійкість по відношенню до шлункового соку). Ліполітичну активність визначали за методикою дослідження ліпази, описаної в статті ФСША (Фармакопеї США) "капсули затриманого вивільнення панкреатичної ліпази". В принципі, як еталонний стандарт для ліпази можна використовувати будь-який стандартизований і охарактеризований зразок панкреатину. Наприклад, стандарт, що володіє заздалегідь визначеною ліполітичною активністю можна одержати від "International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. У дійсному винаході використовували внутрішній стандарт панкреатин, що поставляється за замовленням фірмою Solvay Pharmaceuticals GMBH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover, Germany.

Таблиця 2

Відносна стійкість по відношенню до шлункового соку (стабільність) мікропеллет панкреатину при pH 1 і pH 5

Композиція	Стабільність при pH 5 [%]	Стабільність при pH 1 [%]
A	15,3	15,9
B	63,2	53,8
C	71,6	84,2
D	52,0	93,6
1	87,0	96,0
2	76,4	92,6
3	92,1	94,5
4	85,3	93,7
5	92,0	93,0
6	94,9	99,4
7	67,4	89,8
8	80,5	95,2
9	83,8	90,8
10	97,9	99,6
11	89,0	93,5
12	83,7	94,8
13	100,2	102,7
14	93,6	98,7
E	48,6	65,0
F	36,5	75,0
G	98,6	100,6

Переважні мікропеллети панкреатину володіють стійкістю по відношенню до шлункового соку (стабільністю) при pH 1, що становить не менше 75%, переважно - не менше 85%, переважніше - не менше 90%, ще переважніше - не менше 95% від заздалегідь визначеної ліполітичної активності стандарту панкреатину.

Інші переважні мікропеллети панкреатину, пропонувані в дійсному винаході, володіють стійкістю по відношенню до шлункового соку при pH 5, що становить не менше 75%, переважно - не менше 85%, переважніше - не менше 90%, ще переважніше - не менше 95% від заздалегідь визначеної ліполітичної активності стандарту панкреатину.

Мікропеллети панкреатину, які є найбільш переважними, володіють стійкістю по відношенню до шлункового соку при pH 1, що складає не менше 90%, і додатковою стійкістю по відношенню до шлункового соку при pH 5, що складає не менше 90% від заздалегідь визначеної ліполітичної активності стандарту панкреатину.

С. Визначення характеристик розчинності мікропеллет панкреатину, що містять ентросолубільне покриття

Характеристики розчинності різних мікропеллет панкреатину, що містять ентросолубільне покриття, які вказані в таблиці 1 (див. вище), визначали за методикою дослідження ліпази, описаної в статті Фармакопеї США (ФСША) "капсули затриманого вивільнення панкреатичної ліпази" для фази, що володіє підвищеною стійкістю по відношенню до шлункового соку, яка включена в дійсний винахід як посилення.

Визначення стійкості по відношенню до шлункового соку проводили з використанням шлункового соку без ферментів відповідно до ФСША за стандартизованих умов (37°C, 100об./хв.) протягом 2 год. в апараті для розчинення (апарат типу корзини ФСША). Потім частину мікропеллет панкреатину з ентросоліюбильним покриттям, що не розчинилася, відокремлювали від розчину і переносили в лопатковий апарат, що відповідає ФСША, і для визначення розчинності ферментів апарат заповнювали фосфатним буферним розчином при рН 6,0. Мікропеллети панкреатину, що містять ентросоліюбильне покриття, перемішували в апараті для вивчення розчинності за стандартизованих умов зазвичай протягом 90хв. (точні моменти часу див. нижче в таблиці 3) при 37°C і 50об./хв.

Ліпазну активність визначали в певні моменти часу (див. таблицю 3) за методикою дослідження ліпази, описаною в статті ФСША "капсули затриманого вивільнення панкреатичної ліпази".

Результати дослідження характеристик розчинності наведені нижче у вигляді "залишкової ліпазної активності у % від дійсної ліпазної активності" (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Характеристики розчинності мікропеллет панкреатину, що містять ентросоліюбильне покриття, у фосфатному буферному розчині (ДН: даних немає)

Моменти часу [хв.]	Ліпазна активність у % від початкової активності для композицій мікропеллет панкреатину №		
	G	H	14
5	0,0	4	ДН
10	0,0	6,25	15,37
15	11,9	23,15	34,38
20	48,0	48,15	ДН
25	62,3	62,9	ДН
30	73,5	69,6	73,86
45	77,1	77,15	84,45
60	79,9	78,35	81,25
75	78,4	76,7	80,40
90	78,2	75,25	ДН

Результати дослідження характеристик розчинності, наведені в таблиці 3, порівняні з даними

для композицій "G" і "H". Вказане порівняння засноване на положеннях документу "Guidance for Industry", SUPAC-MR, Modified Release Solid Oral Dosage Forms (September 1997) відповідно до якого розраховували "показник подібності" (f2). Двома допустимими граничними значеннями при визначенні подібності двох кривих, що порівнюються, були вимоги того, щоб (i) показник (f2)>50 і (ii) середнє відхилення для будь-якого значення розчинності не перевищувало 15%.

При використанні вказаних граничних значень для визначення подібності (f2=71,8) виявлено, що характеристики розчинності композиції "H" мікропеллет панкреатину (див. таблицю 1) можна вважати подібними з характеристиками розчинності стандартної композиції мікропеллет панкреатину "G" (див. таблицю 1).

Всі посилання, включаючи публікації, заявки на патенти і патенти, що цитуються в дійсному винаході, включені в дійсний винахід як посилання в такому ступені, неначебто для кожного посилання окремо і спеціально було б вказано, що цілковито включено в дійсний винахід як посилання.

Якщо не вказано інше, то, коли в дійсному винаході числові значення наведені у вигляді діапазонів значень, зазвичай мається на увазі, що в них включені і граничні значення діапазонів.

Якщо інше не вказано або явно не виходить з контексту, то в дійсному винаході (і особливо у формулі винаходу) терміни в однині включають і терміни в множині. Якщо інше не вказано або явно не виходить з контексту, то всі методики, описані в дійсному винаході, можна виконувати в будь-якому підходящому порядку. Використання будь-якого або всіх прикладів або типових формулювань (такі як переважні) призначені тільки для ілюстрації змісту винаходу і не означає обмеження об'єму формули винаходу. Жодне з формулювань, що містяться в описі, не слід розглядати, як вказуюче на який-небудь незаявлений елемент, істотний для здійснення дійсного винаходу.

Відповідно до цього дійсний винахід включає всі модифікації і еквіваленти об'єкту, вказаного у формулі винаходу, що додається, відповідно до положень чинного законодавства. Крім того, якщо інше не вказано або явно не виходить з контексту, то будь-яка комбінація описаних вище елементів у всіх їх можливих варіантах входить в дійсний винахід.