

Даний винахід стосується галенового препарату інгібітору протонної помпи шлунка, за винятком омепразолу. Цей препарат знаходиться у вигляді захищених від розчинення шлунковим соком мікрогранул, що мають поліпшене стійкість у часі.

Даний винахід розповсюджується, крім того, на спосіб отримання вищезазначених мікрогранул і на фармацевтичні препарати, їх що містять.

Інгібітори протонної помпи шлунка, що входять в об'єм даного винаходу, являють собою похідні бензімідазолу або тіеноїмідазолу, за винятком омепразолу, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Серед інгібіторів протонної помпи, що входять в об'єм даного винаходу, фігурують, зокрема, лансопразол, пантопразол, перспразол, парипразол, лемінопразол, тимопразол і їх фармацевтично прийнятні солі.

Інгібітори протонної помпи відомі для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з надмірною секрецією шлункової кислоти, такого як езофагіт, гастрит, дуоденіт, виразка шлунка і виразка дванадцятипалої кишки.

Ці сполуки, рівним образом, можуть бути використані пацієнтами, що проходять терапію проти СНІДу, і пацієнтами, що страждають шлунково-стравохідним рефлюксом або гастриномією.

Нарешті, ці сполуки використовують для лікування псоріазу і інфекцій, що викликаються *Helicobacter*.

Похідні бензімідазолу згідно з винаходом являють собою сполуки, здатні розкладатися в кислому або нейтральному середовищі, хоч препарати, що їх містять, повинні бути:

- тонкокишковими, для того, щоб діюче начало досягло тонкої кишки, і
- захищеними від нагріву, вологи, органічних розчинників і, в меншій мірі, від світла.

Даний винахід стосується нового захищеного від розчинення шлунковим соком препарату інгібітору протонної помпи, що містить щонайменше дві гідрофобні речовини, функцією яких є поліпшення стабільності препарату при зберіганні.

У рівні техніки вже існують препарати, що містять похідне бензімідазолу і гідрофобну речовину, але дана речовина не використовується саме для збільшення стабільності препарату. Крім того, згадані препарати містять лужні сполуки і/або іонні поверхне-активні речовини.

У міжнародній заявці 96/01624 описані таблетки з тонкокишкових мікрогранул, що містять інгібітор протонної помпи. Метою вказаного винаходу є отримання мікрогранул, здатних стискуватися без зміни властивостей їх тонкокишкового шару. Щоб набути бажаних механічних властивостей, тонкокишковий шар повинен містити пластифікатори, такі, як полісорбати, ПЕГ і цетиловий спирт. Наприклад, тонкокишковий шар складається з 74-80% метакрилового співполімеру, 16-23% триетил-цитрату і 1-3% суміші моногліцериди/дигліцериди. У міжнародній заявці. 96/01624 описане застосування особливого пластифікатора в тонкокишковому шарі для поліпшення стисливості гранул. Крім того, описані композиції містять іонну поверхне-активну речовину, таку, як лаурилсульфат натрію, або лужну сіль, таку, як фосфат кальцію.

У міжнародній заявці 97/12581 описані стабільні гранули омепразолу, позбавлені якої-небудь підлужуючої сполуки. Звичайно, тонкокишковий шар містить пластифікатор, такий, як триетилцитрат. Гранули можуть містити змащувальні речовини, що володіють гідрофобними властивостями. З іншого боку, з діючим началом асоційовані іонна поверхне-активна речовина, така, як лаурилсульфат натрію, або кросповідон, який має лужний характер.

У міжнародній заявці 98/19668 описані гранули омепразолу, стабільність яких поліпшена за рахунок введення бар'єрного шару між тонкокишковим захисним покриттям і діючим началом. Згаданий бар'єрний шар служить для захисту діючого начала від навколишньої вологи і тонкокишкового полімеру, що має кислотний характер. Даний документ не пропонує використовувати гідрофобну речовину в бар'єрному шарі, але він може містити Simethicone® в масовому вмісті 0,4% по відношенню до маси діючого начала. Muvacet® застосований як пластифікатор в тонкокишковому шарі. Гранули складаються з лужної серцевини, яка може містити гідроксиди або оксиди магнію, кальцію, алюмінію, тринатрійфосфат або трисилікат магнію.

Документи відомого рівня техніки, які стосуються твердих препаратів інгібіторів протонної помпи для перорального прийому, стабільність яких потрібно підвищити, описують препарати, які містять гідрофобні речовини, але ці документи не вказують, що гідрофобні речовини використані для збільшення стабільності при зберіганні. Навпаки, у вказаних документах гідрофобні речовини звичайно використовують як пластифікатори в тонкокишковому шарі (WO 96/01624, WO 97/12581, WO 98/19668), як змазку (WO 97/12581) або як зв'язуюче (WO 98/19668). Крім того, композиції, які вони описують, містять лужні сполуки або іонні поверхне-активні речовини.

Щоб збільшити час стійкості захищених від розчинення шлунковим соком препаратів, що містять інгібітор протонної помпи, при зберіганні, у відомому рівні техніки пропонується вводити в препарат лужну речовину і гідрофобну сполуку.

У міжнародній заявці 98/52564 описані гранули бензімідазолу, що містять інертне ядро, покрите шаром, що містить діюче начало в поєднанні з лужною речовиною, бар'єрним шаром, що складається з гідрофобної речовини, і тонкокишковим шаром. Гідрофобну речовину являє собою поліалкілсилоксан, мінеральне масло, ізопропілміристант, стеаринову кислоту або цетиловий спирт. Лужна речовина являє собою, наприклад, водний розчин аміаку, гідроксид амонію або карбонат амонію.

У міжнародній заявці 98/52564 запропоновано поліпшити стабільність гранул бензімідазолу, вводячи гідрофобну плівку між діючим началом і тонкокишковим захисним покриттям і поєднуючи лужну речовину з діючим началом.

У відомому рівні техніки існують також два документи, що стосуються препаратів інгібітора протонної помпи, які не є захищеними від розчинення шлунковим соком, які не знаходяться в формі мікрогранул і які містять гідрофобні речовини.

Міжнародна заявка 96/31213 стосується пастоподібного препарату інгібітору протонної помпи для перорального введення для використання у ветеринарії або для пацієнтів, що мають ускладнення з ковтанням. Цей препарат стабільний при зберіганні протягом тривалого часу. Він містить рідкий маслянистий гідрофобний носій і гідрофобний згущувач. Маслянистий носій являє собою, наприклад, Miglyol 810®.

Згущувач являє собою кетооктадециловий спирт, парафін або гідрогенізовану касторову олію. Препарат містить також підлужуючі агенти, такі, як сорбат калію або триетаноламін. Зміст цього документа відноситься до напівтвердого препарату.

У європейському патенті 769938 описані м'які капсули з пролонгованим вивільненням, утримуючі активні речовини, нестабільні по відношенню до вологості, окислення і рідкого шлункового середовища (шлункового соку).

Головним чином, м'які капсули складаються з маси гідратованого желатину і численних добавок, які можуть виявитися несумісними з діючим началом. Європейський патент 769938 гарантує стабільність м'яких капсул, що містять діючі начала, чутливі до вологості, ізолюючи діюче начало від желатиноподібної маси. М'які капсули європейського патенту 769938 складаються з:

- серцевини, що містить діюче начало і 70% кремнійорганічної сполуки, покритої
- першим шаром, що складається з желатину, сорбіту і гліцерину, покритим
- плівкою кремнійорганічної сполуки.

Опис європейського патенту 769938 обмежений м'якими капсулами, які не є захищеними від розчинення шлунковим соком.

У рівні техніки не існує захищеного від розчинення шлунковим соком мікрогранульованого препарату, що містить похідне бензімідазолу, стійкого при зберіганні, що не містить лужних речовин і утримуючого гідрофобну речовину одночасно в активному шарі і в тонкокишковому шарі.

Метою даного винаходу є запропонувати захищений від розчинення шлунковим соком мікрогранульований препарат інгібітору протонної помпи шлунка, за винятком омепразолу, стійкість якого при зберіганні протягом тривалого часу поліпшена і який, крім того, володіє бажаними терапевтичними властивостями, тобто певною стійкістю до розчинення в кислому середовищі і швидкою розчинністю в нейтральному середовищі.

Даний винахід стосується нового захищеного від розчинення шлунковим соком препарату інгібітору протонної помпи, за винятком омепразолу, що містить декілька гідрофобних речовин, вибраних для збільшення стійкості діючого начала, з бажаним профілем розчинення.

Мікрогранули, що є предметом даного винаходу, переважно не містять:

- лужних сполук, тобто сполук, рН яких більше або дорівнює 7, наприклад, амінованих основ, таких як гідроксид амонію, триетаноламін; солей карбонових кислот, таких як цитрат натрію або сорбат калію; карбонатів, фосфатів, гідроксидів або оксидів натрію, алюмінію, калію, магнію або кальцію; трисилікату магнію; трис(гідроксиметил)амінометану; природних глини, таких, як монтморилоніт; гліцерофосфату натрію; борату натрію; органічних буферів; кросповідону,
- іонних поверхне-активних речовин, таких, як лаурилсульфат, і
- слідів органічних розчинників.

Мікрогранули згідно з винаходом містять інгібітор протонної помпи шлунка, за винятком омепразолу, і містять, кожна, активний шар, що містить діюче начало, і зовнішній захищаючий від шлункового соку шар. Вони відрізняються тим, що активний шар і шар, що захищає від шлункового соку містять, кожен, щонайменше одну гідрофобну речовину, вибрану для збільшення стабільності мікрогранул при зберіганні. Мікрогранули згідно з винаходом не містять ніякої лужної сполуки і ніякої іонної поверхне-активної речовини.

Використовують гідрофобні сполуки, які не взаємодіють хімічно з діючим началом, які можуть бути легко використані при приготуванні складу і які сумісні з ексципієнтами, що використовуються.

В об'ємі даного винаходу під гідрофобною речовиною мають на увазі будь-яку речовину, що дозволяє отримати збільшення стабільності мікрогранул при зберіганні, зокрема, будь-яка речовина, що має ГЛБ менше 15, або негігроскопічна, або практично нерозчинна у воді/ або утворює плівку, непроникну для пари води.

В активному шарі гідрофобна речовина складає, переважно, від 5 до 40% мас. від діючого начала. Переважно, її вибирають серед силіконових масел.

Рівним образом, до складу активного шару може бути введено від 5 до 15% мас, по відношенню до маси діючого начала, неіонної поверхне-активної речовини, вибраної, переважно, серед полісорбатів (Montanox 80® і Montan 20-60®).

Переважно, активний шар містить зв'язуюче, вибране серед фармацевтично прийнятних зв'язуючих, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, масовий вміст якого складає, переважно, від 30 до 50% мас. по відношенню до маси діючого начала.

Зовнішній захищаючий від шлункового соку шар складається, переважно, із захисної плівкоутворюючої речовини, гідрофобної речовини і гідрофільного пластифікатора.

Переважно, гідрофобна речовина, що міститься в захищаючому від шлункового соку шарі, вибрана серед воску, масел і їх сумішей, що часто використовуються в фармацевтичній промисловості, переважно, гліцеридів, наприклад, Gelucire® в кількості від 5 до 20% від сухого лака плівкоутворюючого агента.

Пластифікатор вибраний серед фармацевтично прийнятних пластифікаторів, наприклад, ПЕГ, цетилового спирту або триетилцитрату.

Пластифікатор становить від 5 до 20% мас, переважно, 10% від маси сухого лака плівкоутворюючого агента.

Захищаюча від шлункового соку плівкоутворююча речовина являє собою, переважно, співполімер метакрилової кислоти, такий як Eudragit L30D®, з розрахунку від 15 до 60% мас. сухого полімеру по відношенню до маси мікрогранул.

Щоб збільшити вологостійкість шару, що захищає від шлункового соку, у відомих випадках використовують змащувальну речовину, вибрану серед фармацевтично прийнятних змащувальних речовин, переважно, тальк.

Шар що захищає від шлункового соку, переважно, утворений з 90-95% плівкоутворюючої речовини і рівних кількостей пластифікатора і гідрофобної речовини.

Згідно з переважним способом здійснення винаходу, між активним шаром і шаром, що захищає від шлункового соку, введений щонайменше один проміжний шар. Проміжний шар також може містити гідрофобну

речовину, яка складає, переважно, від 5 до 40% мас. від діючого начала.

Проміжний шар може містити розріджувач або речовину, утворюючу захисне покриття, в поєднанні з гідрофобним пластифікатором.

Згідно з переважним способом здійснення, мікрогранули згідно з винаходом містять:

- шар діючого начала, що містить діюче начало, зв'язуюче, вибране серед фармацевтично прийнятних зв'язуючих, гідрофобну речовину і неіонну поверхне-активну речовину,
- перший захисний шар, що містить, один або декілька фармацевтично прийнятних гідрофобних розріджувачів і зв'язуюче, вибране серед фармацевтично прийнятних зв'язуючих,
- другий захисний гідрофобний шар, що містить речовину, утворюючу захисне покриття, і гідрофобний пластифікатор,
- шар захищаючий від шлункового соку, утримуючий тонкокишкову плівкоутворюючу речовину, гідрофільний пластифікатор і гідрофобну речовину.

Перший проміжний захисний шар містить, переважно, маніт (який негігроскопічний) в масовому вмісті від 100 до 300%, переважно, 200% від маси діючого начала.

Даний шар містить також зв'язуюче, вибране серед фармацевтично прийнятних зв'язуючих, переважно, гідроксипропілметилцелюлозу, в кількості від 10 до 30%, переважно, 20% від маси маніту.

У відомих випадках, в даний захисний шар може бути введена змащувальна речовина, вибрана серед фармацевтично прийнятних змащувальних речовин, в цьому випадку, тальк (який негігроскопічний) в кількості 100% мас. від маси діючого начала.

Другий захисний шар складається з водорозчинної речовини, утворюючої захисне покриття, вибраної серед фармацевтично прийнятних плівкоутворюючих речовин, переважно, гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 1 до 10%, переважно, 5% від маси мікрогранул, отриманих після формування першого захисного шару.

У другому захисному шарі, переважно, використовують гідрофобний пластифікатор, такий, як Myvacet®, в кількості від 10 до 30% від утриманого сухого лака речовини, утворюючої захисне покриття.

Другий захисний шар може містити змащувальну речовину, вибрану серед фармацевтично прийнятних змащувальних речовин, таких, як тальк, в кількості від 10 до 50%, переважно, 15% мас. від маси утриманого сухого лака речовини, утворюючої захисне покриття.

Згідно з переважним способом здійснення даного винаходу, активний шар наносять на нейтральну серцевину, що складається, наприклад, з сахарози і крохмалю, діаметр якої складає від 200 до 900мкм.

Мікрогранули згідно з винаходом мають гранулометрію, переважно, в інтервалі від 0,3 до 3мм, ще переважніше, від 0,4 до 2мм.

Згідно з переважним способом здійснення, мікрогранули згідно з винаходом містять:

- від 35 до 45% нейтральних продуктів,
- від 15 до 25% маніту,
- від 5 до 15% діючого начала,
- від 8 до 15% гідроксипропілметилцелюлози,
- від 15 до 60% співполімеру метакрилової кислоти,
- від 0,5 до 1,5% силіконового масла,
- від 0,5 до 1,5% неіонної поверхнево-активної речовини,
- від 1 до 6% пластифікатора,
- від 1 до 6% гліцериду,
- від 1 до 2% тальку, при цьому вміст компонентів виражений в % мас. Предметом даного винаходу є також спосіб отримання мікрогранул згідно з винаходом. Даний спосіб відрізняється тим, що його здійснюють у водному середовищі без використання якого-небудь органічного розчинника.

Мікрогранули, описані в даному винаході, отримують з використанням будь-якого обладнання, придатного для отримання мікрогранул і нанесення на них захисного покриття, добре відомого фахівцям, зокрема, установок типу звичайної турбіни, турбіни з отворами або установок з псевдозрідженим повітряним шаром.

Згідно з переважним способом здійснення, мікрогранули згідно з винаходом отримують шляхом нанесення на нейтральну серцевину, переважно, в псевдозрідженому повітряному шарі, шляхом послідовних розпилень:

- водної суспензії діючого начала і гідрофобної речовини,
- у відомих випадках водної суспензії розріджувача,
- у відомих випадках, водної суспензії речовини, утворюючої захисне покриття, і гідрофобного пластифікатора, і
- водної суспензії речовини, що захищає від шлункового соку, званого також тонкокишковим плівкоутворюючим агентом.

Згідно з особливо переважним способом здійснення, мікрогранули згідно з винаходом отримують на нейтральній серцевині в псевдозрідженому повітряному шарі, шляхом послідовних розпилень:

- водної суспензії діючого начала і силіконового масла,
- водної суспензії маніту,
- водної суспензії гідроксипропілметилцелюлози і
- водної суспензії речовини, що захищає від шлункового соку.

Переважно, після кожної стадії розпилення слідує просіювання і сушка при температурі, менше температури плавлення кожної із сполук, що входять в склад мікрогранул на даній стадії.

Мікрогранули, отримані згідно з даним способом, містять, переважно, менше за 1,5%, переважно, 0,5% мас. води.

Нарешті, предметом даного винаходу є фармацевтичні препарати, що містять мікрогранули згідно з винаходом, які можуть бути отримані способом, описаним перед цим, при цьому згадані препарати знаходяться, переважно, в формі желатинових капсул, що містять, приблизно, від 5 до 60мг діючого начала.

Інші характеристики і переваги даного винаходу будуть видні з прикладу, приведеного нижче.

#### ПРИКЛАД

В апараті з псевдозрідженим повітряним шаром типу OHLMAN отримують мікрогранули наступного складу:

Склад	Масовий процентний вміст
Нейтральні продукти	39,3
Лансопразол	9,2
Pharmacoat 630®	11,0
Dimethicone®	0,9
Polysorbate 80®	0,9
Маніт	18,3
Myvacet®	0,9
Тальк	1,4
Eudragit L30D®	15,0
Триетилцитрат	1,5
Gelucire 50/13®	1,5

#### а) Приготування основи

Очищену воду перемішують і послідовно додають в неї Pharmacoat 603® (виготовлений фірмою SEPPIC), Polysorbate 80® (виготовлений фірмою SEPPIC), Dimethicone® (виготовлений фірмою LAMBERT і RIVIERE) і діюче начало.

Перемішування суспензії здійснюють протягом всього часу приготування нейтральних ядер, вміщених в псевдозріджений повітряний шар.

Нейтральні продукти, покриті захисною оболонкою, потім просівають і сушать протягом чотирьох годин приблизно при 50°C.

#### б) Попереднє приготування Pharmacoat®/Маніт

Готують суспензію, що використовується для попереднього приготування, утримуючої 4% мас. Pharmacoat 603®, 20% мас. Mannito 125® (обидва виготовлені фірмою ROQUETTE) і 76% мас. очищеної води.

Покриті захисною оболонкою і висушені нейтральні продукти, отримані перед цим, розпилюють з приготованою „суспензією для попереднього приготування”.

Заздалегідь отримані нейтральні продукти потім просівають, потім сушать протягом чотирьох годин приблизно при 50°C.

#### с) Попереднє приготування Pharmacoat®/Myvacet®

Дану стадію попереднього приготування здійснюють в тих же самих умовах, що стадію попереднього приготування Pharmacoat®/Маніт.

У ході стадій а), б) і с) температуру гранул під час розпилення суспензії підтримують в інтервалі від 26 до 28°C.

#### д) нанесення захисного покриття Eudragit L30D®/Gelucire®

Готують водну суспензію для нанесення захисного покриття, утримуючу Eudragit L30D®, триетилцитрат і Gelucire 50/13®, додаючи розплавлений Gelucire 50/13® (виготовлений фірмою GATT FOSSE) при 50°C.

Покриті захисною оболонкою мікрогранули потім просівають і сушать приблизно при 45°C протягом чотирьох годин, потім мастять тальком.

Втрати мікрогранул при сушці, в кінці кожної з стадій а)-д), складають порядку 0,5-1% після п'ятнадцяти хвилин при 95°C.

Отримані мікрогранули володіють наступними властивостями:

Вміст (мг/г)	91,7
Випробування стійкості в шлунку (% мас): після 2год. при pH1,2	4,14
потім протягом 30хв. при pH6,8	82,70

Згідно з Європейською фармакопеею, випробування розчинення in vitro здійснюють в апараті з лопатнями, що обертаються з швидкістю 100об/хв., в 750мл води при 37°C±0,5°C і pH=1,2, в які після двох годин додають 250мл водного розчину Na<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> з pH=12,5, отримуючи при цьому 1л розчину з pH=6,8.