



(51) МПК  
**A61K 9/36** (2006.01)  
**A61K 38/46** (2006.01)  
**A61P 1/14** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2008109652/15**, **15.08.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**15.08.2006**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

**15.08.2005 EP 05107472.2**

**15.08.2005 US 60/708,692**

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2009** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **20.01.2012** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: **СА 2263703 А1**, **26.08.1999. RU 2095054**

**С1**, **10.11.1997. US 6426091 В1**, **30.07.2002. В.**

**И. ЧУЕШОВ и др. Промышленная  
 технология лекарств. - Харьков:**

**Издательство НФАУ, МТК-Книга т.2, 2002,**

**с.358-362. US 2004/0101562 А1**, **27.05.2004. US**

**6734188 В1**, **11.05.2004. РЕГИСТР**

**ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ.**

**РЛС-АПТЕКАРЬ, выпуск 5, 2003 - ООО**

**«РЛС-2003», (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: **17.03.2008**

(86) Заявка РСТ:

**EP 2006/065311 (15.08.2006)**

(87) Публикация заявки РСТ:

**WO 2007/020259 (22.02.2007)**

Адрес для переписки:

**101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,**

**кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.**

**Веселицкой, рег. № 11**

(72) Автор(ы):

**ШЛЬЕУ Жорж (DE),**

**КЁЛЛЬН Клаус-Йюрген (DE),**

**ЩЕСНИ Фритхьоф (DE),**

**ОНКЕН Йенс (DE),**

**КЁРНЕР Андреас (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЗОЛЬВАЙ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ**

**ГМБХ (DE)**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ РЕГУЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ  
 НЕСТАБИЛЬНЫХ В КИСЛОЙ СРЕДЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической области и касается фармацевтической композиции с регулируемым высвобождением, содержащей пероральную дозированную

форму панкреатина и энтеросолюбильное покрытие, которое включает а) пленкообразующий агент, б) пластификатор, представляющий собой смесь цетилового спирта и триэтилцитрата, и с) необязательно,

по меньшей мере, один препятствующий прилипанию агент. Изобретение также касается способа получения указанной композиции и ее применения для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений пищеварения, панкреатической экзокринной

недостаточности, панкреатита, муковисцидоза, диабета типа I и/или диабета типа II. Изобретение обеспечивает композицию, обладающую улучшенным профилем высвобождения и устойчивостью при хранении. 4 н. и 7 з.п. ф-лы, 4 табл.

(56) (продолжение):

**с.772. КОРЖАВЫХ Э.А., РУМЯНЦЕВ А.С. Таблетки и их разновидности.//Ж.: Российские аптеки. №12, 2003 - [он-лайн] [найдено 12.07.10]. Найдено в Интернет<URL: <http://www.rosapteki.ru/arhiv/detail.php?ID=1305>>.**

R U 2 4 4 0 1 0 1 C 2

R U 2 4 4 0 1 0 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 9/36** (2006.01)  
**A61K 38/46** (2006.01)  
**A61P 1/14** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008109652/15, 15.08.2006**

(24) Effective date for property rights:  
**15.08.2006**

Priority:

(30) Priority:  
**15.08.2005 EP 05107472.2**  
**15.08.2005 US 60/708,692**

(43) Application published: **27.09.2009 Bull. 27**

(45) Date of publication: **20.01.2012 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **17.03.2008**

(86) PCT application:  
**EP 2006/065311 (15.08.2006)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/020259 (22.02.2007)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.**  
**15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,**  
**reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**ShL'EU Zhorzh (DE),**  
**KELL'N Klaus-Jjurgen (DE),**  
**ShchESNI Fritkh'of (DE),**  
**ONKEN Jens (DE),**  
**KERNER Andreas (DE)**

(73) Proprietor(s):

**ZOL'VAJ FARMAS'JuTIKLZ GMBKh (DE)**

**(54) CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS UNSTABLE IN MEDICINAL ACID MEDIUM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.  
SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals and concerns a controlled release pharmaceutical composition containing an oral dosage form of pancreatine, and an enterosoluble coating which contains a) a film-forming agent; b) a plasticiser representing mixed cetyl alcohol and triethyl citrate, and c) optionally at least one adhesion-blocking agent. The invention also concerns

a method for preparing said composition and applying it for producing a pharmaceutical for digestive disorders, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatitis, mucoviscidosis, insulin-dependent and/or insulin-independent diabetes.

EFFECT: invention provides the composition having the improved release profile and storage stability.

11 cl, 4 tbl, 14 ex

RU 2 440 101 C2

RU 2 440 101 C2

В настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция в виде пероральной дозированной формы и способа ее получения и применения. Точнее, в настоящем изобретении описаны фармацевтические композиции нестабильных в кислой среде активных фармацевтических ингредиентов в виде пероральной дозированной формы с энтеросолюбильным покрытием, и эта дозированная форма в основном не содержит пластификаторов - мономерных сложных эфиров фталевой кислоты и синтетических масел.

Известно, что многочисленные активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) или лекарственные средства несовместимы с кислой средой в желудке у млекопитающих, таких как человек. Вследствие такой несовместимости может быть полезной защита этих нестабильных в кислой среде соединений до того времени, когда они попадут на участок желудочно-кишечного (ЖК) тракта, значение рН в котором более совместимо с конкретным АФИ. Часто желательны фармацевтические композиции регулируемого или задержанного высвобождения нестабильных в кислой среде лекарственных средств, в особенности нестабильных в кислой среде лекарственных средств, для которых необходимо высвобождение в верхнем отделе кишечника млекопитающего, и когда необходимо избежать воздействия кислой среды кишечника на нестабильные в кислой среде АФИ.

Одним таким нестабильным в кислой среде АФИ или нестабильным в кислой среде лекарственным средством, для которого предпочтительно высвобождение в двенадцатиперстной кишке человека, является панкреатин. Панкреатин является веществом, которое вырабатывается в поджелудочной железе млекопитающих и содержит различные пищеварительные ферменты, такие как липазы, амилазы и протеазы. Панкреатин использовали для лечения панкреатической экзокринной недостаточности (ПЭН), которая часто сопутствует муковисцидозу, хроническому панкреатиту, состоянию после резекции поджелудочной железы, состоянию после желудочно-кишечного шунтирования (например, гастроэнтеростомии Бильрота II) и окклюзии протоков вследствие новообразования (например, поджелудочной железы или общего желчевыносящего протока). Микросферы панкреатина выбирают для лечения заболеваний или нарушений, вызванных дефицитом пищеварительного фермента, у млекопитающих, таких как люди. Это обусловлено тем, что высокоактивный содержащий микросферы препарат панкреатина, такой как Creon™, обеспечивает подачу терапевтически эффективного количества активных ферментов и одновременно подачу микросфер соответствующего размера, которые могут поступать на оптимальный участок пищеварительного тракта, на котором необходимо воздействие пищеварительного фермента, в частности, в верхний отдел кишечника.

Недавно органы здравоохранения приступили к переоценке совместимости некоторых фармацевтических инертных наполнителей, которые ранее применялись для приготовления содержащих панкреатин препаратов. Некоторые органы здравоохранения привели рекомендации по применению конкретных фармацевтических инертных наполнителей (см., например, US Code of Federal Regulations, 21 CFR §201, 302), таких как минеральное масло и дибутилфталат (см., например, directive 2003/36/EC of the European Parliament and the Council of 26 May 2003 amending for the 25th time Council Directive 76/769/EEC). В настоящее время рекомендуется не назначать минеральное масло всем подряд беременным женщинам и младенцам. Кроме того, в настоящее время органы здравоохранения рекомендуют ограничить применение дибутилфталата. Поэтому пациентам необходимы

композиции фармацевтических препаратов, которые бы соответствовали действующим рекомендациям органов здравоохранения.

Некоторые фармацевтические препараты регулируемого высвобождения и/или способы их приготовления раскрыты в EP 0063014 и US 5725880.

5 Фармацевтические препараты, которые могут включать панкреатин и энтеросолюбильное покрытие, раскрыты в DE 19907764; EP 0021129 (US 4280971); EP 0035780; EP 0583726 (US 5378462); US 5225202; US 5750148; US 6224910; US 2002/0146451 и WO 02/40045.

10 В патенте US No. 4786505 раскрыты фармацевтические препараты для перорального применения.

В опубликованной заявке US 2004/0213847 раскрыты фармацевтические композиции задержанного высвобождения, содержащие ингибиторы протонного насоса.

15 В опубликованной заявке US 2002/061302 раскрыто применение смесей физиологически активных ферментов для лечения диабета.

Соответственно, одним вариантом осуществления, раскрытым в настоящем описании, является пероральная дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием, содержащая нестабильный в кислой среде АФИ, и эта дозированная форма в основном не содержит пластификаторов - мономерных сложных эфиров фталевой кислоты и синтетических масел.

20 Согласно изобретению неожиданно было установлено, что фармацевтическая композиция регулируемого высвобождения нестабильных в кислой среде лекарственных средств, таких как панкреатин, в верхнем отделе кишечника может 25 быть получена посредством пероральной дозированной формы с энтеросолюбильным покрытием нестабильного в кислой среде лекарственного средства, в которой энтеросолюбильное покрытие включает по меньшей мере один пластификатор и по меньшей мере один пленкообразующий агент, более подробно описанная ниже. Новое 30 энтеросолюбильное покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении, в основном не содержит и пластификаторов - мономерных сложных эфиров фталевой кислоты, таких как дибутилфталат, и синтетических масел, таких как парафины или минеральные масла, и одновременно обеспечивает высвобождение на необходимом участке и стабильность при хранении. Энтеросолюбильное покрытие, предлагаемое в 35 настоящем изобретении, дополнительно обеспечивает превосходные характеристики, которые сравнимы с соответствующими характеристиками фармацевтических композиций, которые в своем составе содержат дибутилфталат и синтетическое масло.

40 Таким образом, настоящее изобретение относится к энтеросолюбильному покрытию, включающему

а) по меньшей мере один пленкообразующий агент;

б) по меньшей мере один пластификатор в количестве, превышающем 1,5 мас.% в пересчете по меньшей мере на один пленкообразующий агент; и

с) необязательно по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент.

45 Энтеросолюбильное покрытие можно наносить на пероральные дозированные формы нестабильных в кислой среде лекарственных средств, таких как панкреатин, которые необходимо доставить в ЖК тракт на участок, на котором значение pH больше, чем в желудке. Путем нанесения энтеросолюбильного покрытия, предлагаемого в настоящем изобретении, на пероральные дозированные формы 50 нестабильных в кислой среде лекарственных средств можно получить фармацевтические композиции регулируемого высвобождения (ФКРВ) нестабильных в кислой среде лекарственных средств.

Пленкообразующий агент(ы), пластификатор(ы) и препятствующий прилипанию агент(ы) (если они содержатся), применяющиеся для приготовления энтеросолюбивого покрытия, далее в настоящем изобретении обычно называются "не являющимися растворителями компонентами покрытия".

Подходящие пленкообразующие агенты включают агар, полимеры карбопол™ (карбомер) (т.е. высокомолекулярные, сшитые полимеры на основе акриловой кислоты), карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу, карраген, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, хитин, экстракт кукурузного крахмала, этилцеллюлозу, гуммиарабик, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилацетат янтарной кислоты, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метакриловая кислота-этилметакрилат, метилцеллюлозу, пектин, поливинилацетатфталат, поливиниловый спирт, шеллак, альгинат натрия, ацетат-фталат крахмала и/или сополимер стирол/малеиновая кислота или смеси указанных пленкообразующих полимеров. Ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и/или сополимер метакриловая кислота-этилметакрилат являются предпочтительными пленкообразующими агентами. Наиболее предпочтительным является фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, например НР 55 или НРМСР НР-50. Синтетические масла не рассматриваются в качестве предпочтительных пленкообразующих агентов. Приведенный выше перечень пленкообразующих агентов является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других пленкообразующих агентов или комбинаций пленкообразующих агентов.

Пластификатор(ы) обычно может содержаться в количестве, превышающем 1,5%, и обычно в количестве, составляющем от 2 до 20 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент. Пластификатор может содержать насыщенные линейные одноатомные спирты, содержащие от 12 до 30 атомов углерода. Более предпочтительные приемлемые пластификаторы включают лауриловый спирт, тридециловый спирт, миристиловый спирт, пентадециловый спирт, цетиловый спирт, гептадециловый спирт, стеариловый спирт, нонадециловый спирт, арахидиновый спирт, бегениловый спирт, карнаубиловый спирт, цериловый спирт, корианиловый спирт, мелиссиловый спирт, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебакат, эфиры жирных кислот и глицерина, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, эфиры сорбита и жирных кислот, триацетин, триэтилцитрат и смеси указанных пластификаторов.

Предпочтительными пластификаторами являются цетиловый спирт, стеариловый спирт, триэтилцитрат и их смеси. Наиболее предпочтительные пластификаторы выбраны из группы, включающей триэтилцитрат, цетиловый спирт и смеси триэтилцитрата и цетилового спирта. Если цетиловый спирт применяется в качестве единственного пластификатора, он может содержаться в количестве, превышающем 1,5%, обычно в количестве, составляющем от 2 до 15%, предпочтительно - от 2 до 10 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент. Если триэтилцитрат применяется в качестве единственного пластификатора, он может содержаться в количестве, составляющем от 5 до 20%, предпочтительно - от 10 до 18%, более предпочтительно - от 12 до 15 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент. Синтетические масла и мономерные сложные эфиры фталевой кислоты не рассматриваются в качестве подходящих пластификаторов. Приведенный выше перечень пластификаторов является не исчерпывающим, а просто иллюстративным,

поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других пластификаторов или комбинаций пластификаторов, если они в основном не содержат и синтетических масел, и мономерных сложных эфиров фталевой кислоты.

5 В предпочтительном варианте осуществления пластификатор содержит цетиловый спирт и триэтилцитрат, которые совместно содержатся в количестве, превышающем 3%, обычно в количестве, составляющем от 4 до 20%, предпочтительно - от 6 до 15%, более предпочтительно - от 7 до 10 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент. Отношение массы цетилового спирта к массе триэтилцитрата в указанной смеси цетилового спирта и триэтилцитрата может составлять от 0,05:1 до 1:1, например 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1 или 0,9:1. Предпочтительное отношение массы цетилового спирта к массе триэтилцитрата в указанной смеси цетилового спирта и триэтилцитрата может составлять от 0,25:1 до 0,5:1, предпочтительно - от 0,3:1 до 0,45:1, более предпочтительно - от 0,35:1 до 0,4:1 и еще более предпочтительно - от 0,38:1 до 0,4:1 (мас./мас.).

Энтеросолюбильное покрытие необязательно содержит препятствующий прилипанию агент. Подходящие препятствующие прилипанию агенты включают диметикон и касторовое масло. Диметикон, предпочтительно - диметикон 1000, является предпочтительным препятствующим прилипанию агентом. Количество препятствующего прилипанию агента (если содержится) в энтеросолюбильном покрытии оставляет от 1,5 до 3 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент. Синтетические масла не рассматриваются в качестве предпочтительных препятствующих прилипанию агентов. Приведенный выше перечень препятствующих прилипанию агентов является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других препятствующих прилипанию агентов или комбинаций препятствующих прилипанию агентов.

В одном варианте осуществления энтеросолюбильное покрытие составляет от 20 до 30 мас.%, более предпочтительно - от 22 до 26 мас.%, еще более предпочтительно - от 22,5 до 25 мас.% в пересчете на всю композицию содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формы или ФКРВ.

Выражение "в основном не содержит синтетических масел" означает, что в способах изготовления, описанных в настоящем изобретении и применяющихся для получения энтеросолюбильного покрытия или содержащих энтеросолюбильное покрытие пероральных дозированных форм нестабильных в кислой среде лекарственных средств, если это применимо, то не используются одно или большее количество синтетических масел в качестве инертного наполнителя, хотя синтетические масла могут содержаться в качестве фармацевтически приемлемых микропримесей в АФИ, связывающем агенте (агентах), компонентах энтеросолюбильного покрытия, органических растворителях и/или инертных наполнителях, которые применяются для получения энтеросолюбильного покрытия и/или содержащих энтеросолюбильное покрытие пероральных дозированных форм нестабильных в кислой среде лекарственных средств, описанных в настоящем изобретении.

50 Выражение "в основном не содержит мономерных сложных эфиров фталевой кислоты" означает, что в способах изготовления, описанных в настоящем изобретении и применяющихся для получения энтеросолюбильного покрытия или содержащих энтеросолюбильное покрытие пероральных дозированных форм нестабильных в

кислой среде лекарственных средств, если это применимо, то не используются один или большее количество мономерных сложных эфиров фталевой кислоты (например, дибутилфталат) в качестве инертного наполнителя, хотя мономерные сложные эфиры фталевой кислоты могут содержаться в качестве фармацевтически приемлемых микропримесей в АФИ, связывающем агенте (агентах), компонентах энтеросолюбильного покрытия, органических растворителях и/или инертных наполнителях, которые применяются для получения энтеросолюбильного покрытия и/или содержащих энтеросолюбильное покрытие пероральных дозированных форм нестабильных в кислой среде лекарственных средств, описанных в настоящем изобретении.

Примерами подходящих нестабильных в кислой среде лекарственных средств, которые могут содержаться в пероральной дозированной форме, на которую наносят энтеросолюбильное покрытие, раскрытое в настоящем изобретении, являются, например, (+)-N-{3-[3-(4-фторфенокси) фенил]-2-циклопентен-1-ил}-N-гидроксимочевина, амилаза, ауреомицин, бацитрацин, бета-каротин, цефалоспорины, хлормицетин, циметидин, цисаприд, кладрибин, клоразепат, дерамициклан, диданозин, гликозиды дигиталиса, дигидрострептамицин, эритромицин, этопозид, фамотидин, гормоны (предпочтительно - эстрогены, инсулин, адреналин и гепарин), липаза, миламелин, новобицин, панкреатин, соли пенициллина, полимиксин, правастатин, прогабид, протеаза, хинаприл, [4-(R)-карбамоил-1-(S-3-фторбензил-2-(S),7-дигидрокси-7-метил-октил]-амид хиноксалин-2-карбоновой кислоты, [1-бензил-4-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)-2-гидрокси-4-гидроксикарбамоилбутил]-амид хиноксалин-2-карбоновой кислоты, ранитидин, стрептомицин, субтилин, сульфаниламид или нестабильные в кислой среде ингибиторы протонного насоса, такие как эзомепразол, лансопразол, минопразол, омепразол, пантопразол или рабепразол. Амилаза, липаза и протеаза могут быть снабжены покрытием совместно или по отдельности. Предпочтительными являются амилазы, липазы и протеазы, которые являются подходящими в качестве добавки пищеварительного фермента или заменителя пищеварительного фермента для млекопитающих, в особенности людей. Амилаза, липаза и/или протеаза могут быть получены из микробиологических или животных источников, предпочтительно - из млекопитающих. Панкреатин является предпочтительным нестабильным в кислой среде лекарственным средством. Приведенный выше перечень подходящих нестабильных в кислой среде лекарственных средств является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других нестабильных в кислой среде лекарственных средств или комбинаций нестабильных в кислой среде лекарственных средств.

Панкреатин является смесью различных физиологически активных эндогенных ингредиентов, которые получают из поджелудочной железы млекопитающих, и в качестве главных компонентов содержит пищеварительные ферменты, такие как липазы, амилазы и протеазы. Панкреатическую липазу млекопитающих обычно используют в качестве добавки или заменителя пищеварительного фермента для лечения ПЭН, но терапевтическому воздействию панкреатина также способствуют панкреатические протеазы и амилазы. Панкреатин для применения в фармацевтике обычно получают из крупного рогатого скота или свиней. Предпочтительным является свиной панкреатин.

Пероральная дозированная форма, содержащая нестабильное в кислой среде



лекарственное средство или АФИ, может находиться в форме, например, капсул, гранул, гранулятов, микропеллет, микросфер, микротаблеток, пеллет, пилюль, порошков и/или таблеток. В настоящем изобретении "микро" используется для описания пероральной дозированной формы, если диаметр пероральной дозированной формы или все ее размеры (длина, высота, ширина) меньше или равны 5 мм.

Содержащие энтеросолюбильное покрытие гранулы, грануляты, микропеллеты, микросферы, пеллеты, пилюли или порошки при необходимости можно поместить в капсулы или пакеты или можно спрессовать с получением микротаблеток или таблеток. Кроме того, не содержащие покрытия гранулы, грануляты, микропеллеты, микросферы, пеллеты, пилюли или порошки можно сначала спрессовать с получением микротаблеток или таблеток, на которые затем можно нанести энтеросолюбильное покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении. Микротаблетки или таблетки также можно поместить в капсулы.

Гранулы являются асимметричными агломератами порошкообразных частиц, связанных друг с другом, и не обладают правильной геометрической формой. Поверхность гранулы может быть сферической, стержнеобразной или цилиндрической и обычно она является неровной и рифленой. Гранулы предпочтительно изготавливают гранулированием расплава или мокрым гранулированием. Таблетки обычно изготавливают из порошка или гранул.

Пеллеты и микропеллеты можно изготовить или с использованием термопластических характеристик инертных наполнителей в смесителе с большими сдвиговым усилием (пеллетирование расплава), или по другим технологиям, таким как экструзия (например, экструзия расплава или мокрая экструзия) и сферонизация. Микропеллеты и микросферы предпочтительно можно изготовить экструзией и сферонизацией. Фармацевтические пеллеты, микропеллеты и микросферы обычно обладают определенной геометрической формой и обычно обладают гладкой поверхностью. Конкретные методики изготовления микропеллет и микросфер описаны в настоящем изобретении. Пеллеты, микросферы и микропеллеты являются предпочтительными пероральными дозированными формами, описанными в настоящем изобретении. Наиболее предпочтительными являются микросферы и микропеллеты, в которых панкреатин является нестабильным в кислой среде лекарственным средством. Микропеллеты панкреатина без энтеросолюбильного покрытия иногда называют "ядрами микропеллет панкреатина".

В одном предпочтительном варианте осуществления пероральная дозированная форма представляет собой микропеллету панкреатина или микросферу панкреатина, которая содержит от 10 до 95 мас.% панкреатина, от 5 до 90 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого связывающего агента и от 0 до 10 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя. Более предпочтительно описанным ниже способом можно получить микропеллеты панкреатина, которые содержат от 70 до 90 мас.% панкреатина, от 10 до 30 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого связывающего агента и от 0 до 5 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя. В одном варианте осуществления можно получить микропеллеты панкреатина, которые содержат от 70 до 90 мас.% панкреатина и от 10 до 30 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого связывающего агента, в каждом случае компоненты прибавляют до 100 мас.%. В одном варианте осуществления микропеллета панкреатина или микросфера панкреатина является приблизительно

сферической и обладает диаметром от 0,5 до 2,0 мм (граничные значения включены).

Примеры фармацевтически приемлемых связывающих агентов включают полиэтиленгликоль 1500, полиэтиленгликоль 2000, полиэтиленгликоль 3000, полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленгликоль 6000, полиэтиленгликоль 8000, 5 полиэтиленгликоль 10000, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиоксиэтилен, сополимеры оксиэтилен-оксипропилен и смеси указанных органических полимеров. Приведенный выше перечень фармацевтически приемлемых связывающих агентов является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с 10 общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других фармацевтически приемлемых связывающих агентов или комбинаций связывающих агентов. Полиэтиленгликоль 4000 является предпочтительным фармацевтически приемлемым связывающим агентом.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых инертных наполнителей 15 включают агенты, придающие скользкость, такие как стеарат магния или стеарат кальция, стеариновую кислоту, тальк и/или крахмал; наполнители, такие как фосфат кальция, кукурузный крахмал, декстраны, декстрин, гидратированный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, лактозу, маннит, 20 поливинилпирролидон, осажденный карбонат кальция, сорбит и/или тальк; агенты, обеспечивающие распадаемость, такие как аэросил™ (кремниевая кислота), амилоза, альгиновая кислота, альгинат кальция, карбонат кальция, обработанный формальдегидом желатин, карбонат пектина, крахмал саго, бикарбонат натрия и/или крахмал; и/или увлажнители, такие как глицерин и/или крахмал. Приведенный выше 25 перечень фармацевтически приемлемых инертных наполнителей является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других фармацевтически приемлемых инертных 30 наполнителей или комбинаций инертных наполнителей. В настоящем изобретении синтетические масла и мономерные сложные эфиры фталевой кислоты не рассматриваются в качестве подходящих фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. В одном варианте осуществления микропеллеты панкреатина или микросферы панкреатина не содержат фармацевтически приемлемых инертных 35 наполнителей, но могут необязательно содержать большее количество панкреатина.

В одном варианте осуществления микропеллеты панкреатина можно приготовить способом, включающим стадии:

(а) приготовления экструдированной смеси, включающей:

- 40 i. от 10 до 95% панкреатина;
- ii. от 5 до 90% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого связывающего агента;
- iii. от 0 до 10% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого инертного 45 наполнителя; и
- iv. один или большее количество благоприятных для ферментов органических растворителей в количестве, достаточном для получения экструдированной смеси; где выраженные в процентах массовые содержания компонентов приведены в пересчете на массу микропеллет панкреатина, и компоненты i.), ii.) и iii.) (если 50 содержатся) добавляются до 100 мас.%;

(b) получения микропеллет панкреатина из экструдированной смеси;

(c) придания микропеллетам панкреатина примерно сферической или примерно эллипсоидальной формы в присутствии дополнительного благоприятного для

ферментов органического растворителя; и

(d) удаления одного или большего количества благоприятных для ферментов органических растворителей из микропеллет панкреатина, так чтобы микропеллеты панкреатина в основном не содержали один или большее количество благоприятных для ферментов органических растворителей.

Предпочтительными являются варианты способа, в которых микропеллеты панкреатина в основном не содержат синтетических масел.

Кроме того, предпочтительными являются варианты способа, в которых фармацевтически приемлемые инертные наполнители содержатся в количестве, составляющем 0%.

Количества панкреатина, фармацевтически приемлемого связывающего агента (агентов), фармацевтически приемлемого инертного наполнителя (наполнителей) и/или благоприятного для ферментов органического растворителя специалисты в данной области техники могут менять, так чтобы получить микропеллеты панкреатина, обладающие предпочтительными составом и характеристиками, указанными в настоящем изобретении.

Благоприятные для ферментов органические растворители облегчают перемешивание и другие технологические процедуры и затем их можно удалить, например, путем сушки. Обычно после удаления благоприятных для ферментов органических растворителей некоторое количество растворителя остается в микропеллетах панкреатина. Оставшийся в микропеллетах растворитель может включать благоприятные для ферментов органические растворители, воду или смесь благоприятных для ферментов органических растворителей с водой. Если в качестве растворителя содержится вода, то обычно она содержится в панкреатине, который использовался в качестве исходного вещества. Количество растворителя, содержащегося в микропеллетах панкреатина после удаления благоприятных для ферментов органических растворителей, в типичном случае составляет менее 5% и обычно менее 3 мас.% в пересчете на массу микропеллет панкреатина.

Примерами подходящих благоприятных для ферментов органических растворителей являются ацетон, хлороформ, дихлорметан и линейные и разветвленные C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спирты, предпочтительно - метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-бутанол, трет-бутанол и смеси указанных растворителей. 2-пропанол является предпочтительным благоприятным для ферментов органическим растворителем. В настоящем изобретении синтетические масла не рассматриваются в качестве подходящих благоприятных для ферментов органических растворителей.

Благоприятный для ферментов органический растворитель обычно используется в количестве, составляющем от 15 до 35 мас.%, предпочтительно - от 20 до 30 мас.% в пересчете на количество используемого панкреатина. Приведенный выше перечень подходящих благоприятных для ферментов органических растворителей является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других благоприятных для ферментов органических растворителей или комбинаций растворителей. Количества панкреатина, фармацевтически приемлемого связывающего агента (агентов), фармацевтически приемлемого инертного наполнителя (наполнителей) и/или благоприятного для ферментов органического растворителя специалисты в данной области техники могут менять, так чтобы получить ядра микропеллет панкреатина, обладающие предпочтительным составом, указанным в настоящем изобретении.

Термин "в основном не содержащая благоприятных для ферментов органических растворителей" означает, что количество благоприятных для ферментов органических растворителей, содержащихся в пероральной дозированной форме, составляет менее 5 мас. %.

5 Удаление одного или большего количества благоприятных для ферментов органических растворителей из пероральной дозированной формы означает, что пероральная дозированная форма находится в условиях, при которых она становится в основном не содержащей благоприятных для ферментов органических  
10 растворителей. Удаление благоприятных для ферментов органических растворителей можно проводить по любой методике, известной специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Предпочтительной методикой является сушка. Сушку можно, например, проводить при температуре от 25 до 75°C, предпочтительно - от 30 до 55°C. Кроме того, удаление одного или большего количества благоприятных для  
15 ферментов органических растворителей также обычно приводит к пероральной дозированной форме, содержащей количество воды, которое меньше 5% и обычно меньше 3 мас. %.

В предпочтительном варианте осуществления раскрытого способа получения  
20 микропеллет панкреатина ядра микропеллет панкреатина получают на стадии (b) способа путем экструзии. Примечательно, что экструдированную смесь получают, даже если смесь в основном не содержит синтетических масел. На стадии (b) способа, если получение ядер микропеллет проводят из экструдированной смеси посредством  
25 экструзии, то предпочтительно, чтобы во время экструзии температура не превышала 70°C, более предпочтительно, чтобы температура не превышала 50°C. Кроме того, в случае экструзии предпочтительно использовать мундштуки для продавливания, которые обладают отверстием диаметром от 0,5 до 2,0 мм, предпочтительно - от 0,7 до 1,5 мм и более предпочтительно - 0,8 мм.  
30 Предпочтительно, если микропеллета панкреатина или микросфера панкреатина обладает диаметром от 0,5 до 2,0 мм, более предпочтительно - от 0,7 до 1,5 мм, например 0,8 мм. Если экструдированную смесь, то длину экструдированных фрагментов доводят до значения, подходящего для стадии формования. Это можно выполнить, например, с помощью режущего устройства,  
35 расположенного ниже по технологической линии от экструдированного пресса, по методике, известной специалисту с общей подготовкой в данной области техники. Формование на стадии (c) способа можно проводить, например, в обычном аппарате для округления. Затем в аппарате для округления фрагментам экструдата придают  
40 примерно сферическую или примерно эллипсоидальную форму в присутствии дополнительного благоприятного для ферментов органического растворителя, который может быть тем же, что и благоприятный для ферментов органический растворитель, использующийся на стадии (a) способа, или другим.

При получении экструдата, в основном не содержащего синтетических масел,  
45 обработка фрагментов экструдата в аппарате для округления улучшается по сравнению с другими известными способами, в которых применяются синтетические масла. Например, во время формования микропеллет панкреатина в частицы примерно сферической или примерно эллипсоидальной формы необходимо  
50 прибавлять меньшее количество благоприятного для ферментов органического растворителя и при проведении способа с использованием экструдера и аппарата для округления к деталям аппарата для округления прилипает меньшее количество частиц экструдата.

Настоящее изобретение также относится к способу получения ФКРВ, которая является содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формы нестабильного в кислой среде лекарственного средства, включающему стадии:

а. получения пероральной дозированной формы нестабильного в кислой среде лекарственного средства;

б. получения раствора энтеросолюбильного покрытия, включающего

i. по меньшей мере один пленкообразующий агент;

ii. по меньшей мере один пластификатор в количестве, превышающем 1,5 мас.% в пересчете на один или большее количество пленкообразующих агентов;

iii. необязательно по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент; и

iv. один или большее количество благоприятных для ферментов органических растворителей;

с. нанесения на пероральную дозированную форму раствора энтеросолюбильного покрытия, при котором температуру пероральной дозированной формы во время нанесения покрытия поддерживают при значении, подходящем для нанесения раствора энтеросолюбильного покрытия;

д. сушки пероральной дозированной формы с покрытием.

В указанном выше способе получения пероральной дозированной формы с энтеросолюбильным покрытием нестабильного в кислой среде лекарственного средства пероральная дозированная форма (формы), пленкообразующий агент(ы), пластификатор(ы), препятствующий прилипанию агент(ы) и благоприятные для ферментов органические растворители обычно являются такими, как указано выше.

Стадию б.) способа можно проводить при температуре от 15 до 60°C. Проведение стадии б.) способа при температуре окружающей среды (т.е. при комнатной температуре, равной примерно от 20 до 30°C), является предпочтительным. Примеры подходящих благоприятных для ферментов органических растворителей включают ацетон, 2-бутанол, трет-бутанол, хлороформ, дихлорметан, этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол и смеси указанных растворителей. Ацетон, этанол и 2-пропанол или их смеси являются предпочтительными в качестве благоприятных для ферментов органических растворителей. Ацетон является наиболее предпочтительным. Приведенный выше перечень благоприятных для ферментов органических растворителей на стадии б.) способа является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других благоприятных для ферментов органических растворителей или комбинаций растворителей.

Благоприятный для ферментов органический растворитель обычно используют в количестве, являющемся от 6- до 10-кратным, предпочтительно - от 7- до 8-кратным массе не являющихся растворителями компонентов покрытия, используемых для получения микропеллет панкреатина. Например, если не являющиеся растворителями компоненты покрытия обладают суммарной массой, равной 1,5 г, то на стадии а.) способа можно использовать от 9 до 15 г благоприятного для ферментов органического растворителя.

Энтеросолюбильное покрытие необязательно включает препятствующий прилипанию агент. Подходящие препятствующие прилипанию агенты включают диметикон и касторовое масло. Диметикон, предпочтительно диметикон 1000, является предпочтительным препятствующим прилипанию агентом. Препятствующий прилипанию агент обычно содержится в энтеросолюбильном покрытии в количестве,

составляющем от 1,5 до 3 мас.% в пересчете на пленкообразующий агент (граничные значения включены). Синтетические масла не рассматриваются в качестве предпочтительных препятствующих прилипанию агентов. Приведенный выше перечень препятствующих прилипанию агентов является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других препятствующих прилипанию агентов или комбинации препятствующих прилипанию агентов.

Вследствие применения способа получения ФКРВ, а именно способа нанесения покрытия, описанного в настоящем изобретении, фармацевтически приемлемые остаточные количества благоприятного для ферментов органического растворителя (растворителей), содержащегося в растворе энтеросолюбильного покрытия, могут все еще содержаться в конечной содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной форме. Следует понимать, что ФКРВ, включающие фармацевтически приемлемые остаточные количества благоприятного для ферментов органического растворителя (растворителей), входят в объем настоящего изобретения.

На стадии с.) способа температуру пероральной дозированной формы при нанесении покрытия в одном варианте осуществления обычно поддерживают равной от 30 до 60°C, предпочтительно - от 32 до 55°C, более предпочтительно - от 35 до 50°C, наиболее предпочтительно - от 37 до 49°C (все граничные значения включены). На стадии с.) способа при использовании цетилового спирта или смеси цетилового спирта и триэтилцитрата температуру пероральной дозированной формы предпочтительно поддерживают равной от 40 до 46°C (граничные значения включены). Поддержание температуры пероральной дозированной формы при нанесении покрытия в предпочтительных температурных диапазонах приводит к улучшенной устойчивости ФКРВ по отношению к желудочному соку, предпочтительно, если энтеросолюбильное покрытие включает цетиловый спирт и триэтилцитрат в качестве пластификаторов. Покрытие на стадии с.) способа можно нанести по любой технологии или методике, известной специалисту с общей подготовкой в данной области техники.

Предпочтительным является нанесение распылением. Если покрытие на стадии с.) способа наносят путем распыления, то скорость распыления может составлять от 97 до 115 кг/ч. Обычно стадию с.) способа проводят таким образом, что энтеросолюбильное покрытие составляет от 20 до 30 мас.%, предпочтительно - от 22 до 26 мас.% и более предпочтительно - от 22,5 до 25 мас.% в пересчете на всю композицию содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формы или ФКРВ. Точные значения параметров, используемых на стадии с.) способа, для получения необходимого энтеросолюбильного покрытия, зависят от используемой методики нанесения покрытия. Специалист в данной области техники знает, как при использовании разных методик нанесения покрытия получить пленки покрытия необходимой толщины.

Сушку пероральной дозированной формы с энтеросолюбильным покрытием нестабильного в кислой среде лекарственного средства на стадии d.) способа обычно проводят при температуре от 30 до 90°C, предпочтительно - от 35 до 50°C, и в течение от 1 до 60 ч, предпочтительно - в течение от 6 до 36 ч.

В одном варианте осуществления способа получения содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формой нестабильного в кислой среде лекарственного средства является панкреатин. В настоящем изобретении раскрыт способ получения содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет

панкреатина, включающий стадии:

aa. получение не содержащих покрытия микропеллет панкреатина;

bb. получения раствора энтеросолюбильного покрытия, включающего

i. по меньшей мере один пленкообразующий агент;

ii. пластификатор в количестве, превышающем 1,5 мас. % в пересчете на один или большее количество пленкообразующих агентов;

iii. необязательно по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент, и

iv. один или большее количество благоприятных для ферментов органических растворителей;

cc. нанесение на не содержащие покрытия микропеллеты панкреатина раствора энтеросолюбильного покрытия, причем температуру микропеллет панкреатина во время нанесения покрытия поддерживают при значении, подходящем для нанесения раствора энтеросолюбильного покрытия; и

dd. сушки содержащих покрытие микропеллет панкреатина.

В указанном выше способе получения микропеллет панкреатина пленкообразующий агент(ы), пластификатор(ы), препятствующий прилипанию агент(ы) и благоприятные для ферментов органические растворители обычно являются такими, как указано выше. Не содержащие покрытия микропеллеты панкреатина, которые получены на стадии aa.) способа и которые в основном не содержат синтетических масел, предпочтительно получать способом получения микропеллет панкреатина, описанным выше.

Вследствие применения способа получения микропеллет панкреатина, а именно способа нанесения покрытия, описанного в настоящем изобретении, фармацевтически приемлемые остаточные количества благоприятного для ферментов органического растворителя (растворителей), содержащегося в растворе энтеросолюбильного покрытия, может все еще содержаться в микропеллете панкреатина после сушки.

Следует понимать, что микропеллеты панкреатина, включающие фармацевтически приемлемые остаточные количества благоприятного для ферментов органического растворителя (растворителей), входят в объем настоящего изобретения.

Стадию bb.) способа можно проводить при температуре от 15 до 60°C. Проведение стадии bb.) способа при температуре окружающей среды (т.е. при комнатной температуре, равной примерно от 20 до 30°C) является предпочтительным. Примеры благоприятных для ферментов органических растворителей включают ацетон, 2-бутанол, трет-бутанол, хлороформ, дихлорметан, этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол и смеси указанных растворителей. Ацетон, этанол и 2-пропанол или их смеси являются предпочтительными в качестве благоприятных для ферментов органических растворителей. Ацетон является наиболее предпочтительным. Приведенный выше перечень благоприятных для ферментов органических растворителей на стадии bb.) способа является не исчерпывающим, а просто иллюстративным, поскольку специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что также можно использовать множество других благоприятных для ферментов органических растворителей или комбинаций растворителей.

Благоприятный для ферментов органический растворитель обычно используют в количестве, являющемся от 6- до 10-кратным, предпочтительно - от 7- до 8-кратным массе не являющихся растворителями компонентов покрытия, использующихся для микропеллет панкреатина. Например, если не являющиеся растворителями компоненты покрытия обладают суммарной массой, равной 1,5 г, то на стадии bb.)

способа можно использовать от 9 до 15 г благоприятного для ферментов органического растворителя.

На стадии сс.) способа температуру микропеллет панкреатина при нанесении покрытия в одном варианте осуществления обычно поддерживают равной от 30 до 60°C, предпочтительно - от 32 до 55°C, более предпочтительно - от 35 до 50°C, наиболее предпочтительно - от 37 до 49°C. На стадии сс.) способа при использовании цетилового спирта или смеси цетилового спирта и триэтилцитрата температуру ядер микропеллет панкреатина поддерживают равной от 40 до 46°C (граничные значения включены). Поддержание температуры ядер микропеллет панкреатина при нанесении покрытия в предпочтительных температурных диапазонах приводит к улучшенной устойчивости микропеллет панкреатина по отношению к желудочному соку, предпочтительно, если энтеросолюбильное покрытие включает цетиловый спирт и триэтилцитрат в качестве пластификаторов. Покрытие на стадии сс.) способа можно нанести по любой технологии или методике, известной специалисту с общей подготовкой в данной области техники. Предпочтительным является нанесение распылением. Обычно стадию сс.) способа проводят таким образом, что энтеросолюбильное покрытие составляет от 20 до 30 мас.%, предпочтительно - от 22 до 26 мас.% и более предпочтительно - от 22,5 до 25 мас.% в пересчете на всю композицию микропеллет панкреатина. Точные значения параметров, используемых на стадии сс.) способа, для получения необходимого энтеросолюбильного покрытия, зависят от используемой методики нанесения покрытия. Специалист в данной области техники знает, как при использовании разных методик нанесения покрытия получить пленки покрытия необходимой толщины.

Сушку содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина на стадии dd.) способа обычно проводят при температуре от 30 до 75°C, предпочтительно - от 30 до 55°C, более предпочтительно - от 35 до 50°C, и в течение от 6 до 60 ч, предпочтительно - в течение от 10 до 36 ч.

Настоящее изобретение также относится к ФКРВ, которая является содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формой нестабильного в кислой среде лекарственного средства, предпочтительно - панкреатина, которую можно получить способом, описанным в настоящем изобретении, или посредством его вариантов. Если ФКРВ является микропеллетой панкреатина или микросферой панкреатина, то предпочтительный диаметр равен от 0,6 до 2,1 мм, более предпочтительно - от 0,7 до 1,6 мм.

В одном варианте осуществления описаны пероральные ФКРВ, в которых панкреатин является нестабильным в кислой среде лекарственным средством, предназначенным для доставки в ЖК тракт на участок, на котором значение pH больше, чем в желудке, точнее, в тонкий кишечник, обычно - в двенадцатиперстную кишку млекопитающих, таких как люди. Пероральные ФКРВ, содержащие панкреатин, являются особенно подходящими для профилактики и/или лечения пищеварительных нарушений различной этиологии, таких как нарушенное пищеварение и/или для профилактики и/или лечения панкреатита, муковисцидоза, диабета типа I, диабета типа II и/или других патологических состояний, вызванных панкреатической экзокринной недостаточностью, у млекопитающих и людей.

Нарушенное пищеварение у млекопитающих, таких как люди, обычно вызвано дефицитом пищеварительных ферментов, в особенности дефицитом эндогенной липазы, но также протеазы и/или амилазы. Причиной такого дефицита пищеварительных ферментов часто является гипофункция поджелудочной железы



(например, панкреатическая недостаточность, обычно известная как панкреатическая экзокринная недостаточность), органа, который вырабатывает наибольшее количество и самых важных эндогенных пищеварительных ферментов. Если панкреатическая недостаточность является патологической, то она может быть  
5 врожденной или приобретенной. Приобретенная хроническая панкреатическая недостаточность может, например, являться следствием алкоголизма. Врожденная панкреатическая недостаточность может, например, являться следствием заболевания, такого как муковисцидоз. Последствиями дефицита пищеварительных ферментов  
10 могут быть выраженные симптомы недостаточного питания и неправильного питания, которые могут сопровождаться повышенной восприимчивостью к вторичным заболеваниям. Поэтому в одном предпочтительном варианте осуществления микропеллеты панкреатина, предлагаемые в настоящем изобретении, являются особенно подходящими для лечения панкреатической экзокринной  
15 недостаточности любой этиологии.

В другом варианте осуществления содержащую энтеросолюбильное покрытие пероральную дозированную форму панкреатина используют, как это описано выше, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения  
20 патологических состояний, таких как нарушения пищеварения, панкреатическая экзокринная недостаточность, панкреатит, муковисцидоз, диабет типа I и/или диабет типа II.

Еще один вариант осуществления относится к способу лечения патологического состояния, такого как нарушения пищеварения, панкреатическая экзокринная  
25 недостаточность, панкреатит, муковисцидоз, диабет типа I и/или диабет типа II, путем введения лицу, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формы панкреатина.

Энтеросолюбильное покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении, которое  
30 обычно наносят на пероральные дозированные формы, выбранные из группы, включающей гранулы, грануляты, микропеллеты, микросферы, микротаблетки, пеллеты, пилюли, порошки и/или таблетки, и затем указанные пероральные дозированные формы можно помещать в капсулы, не содержащие покрытия. Однако  
35 в альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение также включает содержащие энтеросолюбильное покрытие капсулы, которые включают содержащие покрытие или, чаще, пероральные дозированные формы без покрытия, выбранные из группы, включающей гранулы, грануляты, микропеллеты, микросферы,  
40 микротаблетки, пеллеты, пилюли, порошки и/или таблетки.

Пероральные дозированные формы с покрытием нестабильного в кислой среде лекарственного средства, выбранные из группы, включающей гранулы, грануляты, микропеллеты, микросферы, микротаблетки, пеллеты, пилюли, порошки и/или  
45 таблетки или капсулы, затем можно поместить по меньшей мере в одну наружную упаковку, например, выбранную из группы, включающей блистеры и флаконы. В вариантах осуществления настоящего изобретения используется фармацевтическая упаковка или набор, включающий один или большее количество контейнеров, заполненных ингредиентами фармацевтической композиции, предлагаемой в  
50 настоящем изобретении. В таком контейнере (контейнерах) могут находиться различные печатные материалы, такие как инструкции по применению или уведомление, в форме, установленной правительственным агентством, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов, и это

уведомление содержит разрешение агентства на изготовление, применение или продажу с целью применения в медицине или ветеринарии.

ФКРВ, предлагаемые в настоящем изобретении, в основном не содержат и пластификаторов - мономерных сложных эфиров фталевой кислоты, таких как дибutilфталат, и синтетических масел, таких как парафины или минеральные масла, и обеспечивают необходимые характеристики, такие как целенаправленное высвобождение и стабильности при хранении. Кроме того, ФКРВ, предлагаемые в настоящем изобретении, в особенности в их предпочтительных вариантах осуществления, обладают превосходной устойчивостью по отношению к желудочному соку и защитной способностью, например превосходной устойчивостью и защитной способностью в кислой среде, точнее, при pH 1 и/или pH 5. Энтеросолюбильное покрытие, предложенное для ФКРВ, предлагаемых в настоящем изобретении, также обладает такими благоприятными характеристиками, как благоприятные характеристики растворения. В этом отношении предпочтительными являются ФКРВ, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых пластификатор включает цетиловый спирт и триэтилцитрат (композиции ЦС/ТЭЦ). Кроме того, композиции ЦС/ТЭЦ обычно сохраняют более значительное содержание липазы, если панкреатин является нестабильным в кислой среде лекарственным средством, и обычно обладают меньшим содержанием воды, чем ФКРВ, в которых использованы другие пластификаторы.

#### ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими настоящее изобретение. Другие возможные модификации и изменения являются обычными для специалистов в данной области техники и полностью соответствуют сущности и объему настоящего изобретения.

А. Приготовление содержащей энтеросолюбильное покрытие пероральной дозированной формы нестабильного в кислой среде лекарственного средства

##### 1. Приготовление не содержащих покрытия микропеллет панкреатина

15,9 кг Панкреатина смешивали с 3,975 кг полиэтиленгликоля 4000 в имеющемся в продаже смесителе с большим сдвиговым усилием и тщательно увлажняли с помощью 3,975 кг 2-пропанола. Полученную смесь экструдировали с помощью имеющегося в продаже экструзионного пресса, снабженного мундштуком для продавливания с отверстиями внутренним диаметром 0,8 мм и расположенным ниже по технологической линии режущим устройством. При прессовании температура была ниже 50°C. С помощью режущего устройства экструдированную массу нарезали на фрагменты длиной примерно 5 мм.

Полученные 14,64 кг экструдированных фрагментов четыремя порциями примерно одинаковой величины направляли в имеющийся в продаже аппарат для округления и скругляли с получением микропеллет примерно эллипсоидальной или примерно сферической формы. При округлении прибавляли еще 135 г 2-пропанола.

После сушки в имеющейся в продаже вакуумной сушилке непрерывного действия (типа Vötsch) при температуре в диапазоне от 35 до 50°C в течение 12 ч микропеллеты панкреатина сортировали сначала с помощью сита с отверстиями размером 3,15 мм (отсевание частиц размером >3,15 мм) и затем с помощью сита с отверстиями размером 0,7 мм (отсевание частиц размером <0,7 мм) и затем с помощью сита с отверстиями размером 1,25 мм (отсевание частиц размером >1,25 мм) и получали 11,98 кг (не содержащих покрытия) микропеллет панкреатина, обладающих содержанием панкреатина, равным 80%, и насыпной плотностью, равной 0,67 г/мл.

## 2. Энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина

Раствор для нанесения покрытия готовили путем проводимого при перемешивании прибавления 1623,2 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НР 55), 90,2 г триэтилцитрата, 34,3 г цетилового спирта и 38,9 г диметикона 1000 к 14030 г ацетона при комнатной температуре.

5025 г не содержащих покрытия микропеллет панкреатина (полученных по методике, аналогичной описанной в настоящем изобретении) помещали в имеющийся в продаже аппарат для нанесения покрытий в псевдооживленном слое и путем проводимого со скоростью 97-101 кг/ч при давлении воздуха, равном 1,7 бар, распыления полученного выше раствора для нанесения покрытий наносили покрытие до образования пленки необходимой толщины. Температуру микропеллет панкреатина регулировали с помощью подходящего датчика температуры и во время нанесения покрытия поддерживали в диапазоне от 37 до 43°C (граничные значения включены). Затем полученные микропеллеты панкреатина сушили в имеющейся в продаже вакуумной сушилке непрерывного действия (типа Vötsch) при температуре в диапазоне от 35 до 50°C в течение 12 ч. Затем высушенные микропеллеты панкреатина сортировали сначала с помощью сита с отверстиями размером 0,7 мм (отсевание частиц размером <0,7 мм) и затем с помощью сита с отверстиями размером 1,6 мм (отсевание частиц размером >1,6 мм) и получали 6532 г содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина, обладающих содержанием панкреатина, равным 60%. Насыпная плотность микропеллет панкреатина равнялась 0,69 г/мл.

Другие микропеллеты панкреатина готовили по описанной выше методике и различные покрытия наносили по методике, аналогичной описанной выше, и получали другие ФКРВ. Состав полученных ФКРВ и других композиций, а также некоторые параметры соответствующих способов нанесения покрытия приведен в таблице 1. Композицию G можно получить по методике, описанной в патенте U.S. No. 5378462. Используемую для сопоставления композицию H получали по методике с использованием дибутилфталата в качестве пластификатора для покрытия. Если не указано иное, то все партии веществ получали в лабораторных количествах.

Таблица 1: Композиции, содержащие панкреатин

		Композиция						
Ингредиенты, мг/капсула		A	B	C	D	1	2	
5	Ядра микропеллет	Панкреатин	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	
		ПЭГ 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	
10	Энтеросолю- бильное покрытие (пленка)	НР 55	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	
		Диметикон	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
		ТЭЦ	0	0	3,0	4,10	5,00	0
		ЦС	0	0,40	0	0	0	1,00
		Сумма	237,40	237,75	240,35	241,45	242,4	238,35
15	Параметры способа	Температура пеллеты при нанесении покрытия	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	
		Композиция						
Ингредиенты, мг/капсула		3	4	5	6*	7	8	
20	Ядра микропеллет	Панкреатин	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	
		ПЭГ 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	
25	Энтеросолю- бильное покрытие (пленка)	НР 55	52,60	48,60	48,60	52,25	52,25	
		Диметикон	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
		ТЭЦ	0	3,60	3,00	2,90	2,90	
		ЦС	1,15	0,40	1,00	1,10	1,10	
		Сумма	242,50	241,35	241,35	245,00	245,00	
30	Параметры способа	Температура пеллеты при нанесении покрытия	40°C	40°C	40°C	40 °C	30 °C	
35	37 °C	40 °C	43 °C	49 °C	40 °C	46 °C		
		Композиция						
Ингредиенты, мг/капсула		9	10	11	12	13	14	
40	Микропеллета	Панкреатин	150,0	150,00	150,00	150,00	150,00	
		ПЭГ 4000	0	37,50	37,50	37,50	37,50	
45	Энтеросолю- бильное покрытие (пленка)	НР 55	56,34	56,34	56,34	52,25	52,25	
		Диметикон	1,35	1,35	1,35	1,25	1,25	
		ТЭЦ	3,13	3,13	3,13	2,90	2,90	
		ЦС	1,19	1,19	1,19	1,10	1,10	
		Сумма	249,5	249,51	249,51	245,00	245,00	
50	Параметры способа	Температура пеллеты при нанесении покрытия	37 °C	40 °C	43 °C	49 °C	40 °C	
55	46 °C							

		Композиция					
Ингредиенты, мг/капсула		15	E	F	G	H	
50	Ядра микропеллет	Панкреатин	128,06	150,00	150,00	150,00	150,00
		ПЭГ 4000	32,01	37,50	37,50	37,50	37,50

	Легкое минеральное масло	0	0	0	3,75	0	
5	Энтеросолюбильное покрытие (пленка)	НР 55	48,10	48,60	48,60	48,60	48,60
		Диметикон	1,15	1,25	1,25	1,25	1,25
		ТЭЦ	2,67	1,00	2,00	0	0
		ЦС	1,01	0	0	0	0
		ДБФ	0	0	0	4,10	4,10
		Легкое минеральное масло	0	0	0	3,30	0
10	Сумма	213,00	238,35	239,35	248,50	241,50	
15	Параметры способа	Температура pellets при нанесении покрытия	ДН	40 °С	40°С	40°С	40 °С

20 ПЭГ = полиэтиленгликоль; ТЭЦ = триэтилцитрат; ЦС = цетиловый спирт; НР 55 = фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; ДБФ = дибутилфталат; \* = масштаб производства; ДН: данных нет.

25 Композиция G является используемой в настоящее время высококачественной фармацевтической композицией, включающей панкреатин и легкое минеральное масло.

30 Композиции №№5, 6, 10, 13, 14 и 15 являются предпочтительными примерами композиций, содержащих ЦС/ТЭЦ в качестве пластификатора.

Композиция №3 является примером предпочтительной композиции, содержащей цетиловый спирт в качестве единственного пластификатора.

В. Определение устойчивости по отношению к желудочному соку содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина при pH 1 и pH 5

35 Устойчивость по отношению к желудочному соку (pH 1) разных микропеллет панкреатина, приведенных в таблице 1, определяли путем погружения микропеллет панкреатической липазы на 2 ч в 0,1 моль/л хлористоводородную кислоту в аппарате для исследования распадаемости в соответствии с Европейской Фармакопеей (ЕФ).  
40 Затем нерастворившуюся часть пеллет отделяли от раствора и их остаточную липазную активность определяли по методике исследования липазы ЕФ/The International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. Результаты этих исследований устойчивости энтеросолюбильного покрытия по отношению к желудочному соку приведены в таблице 2 ("стабильность при pH 1").

50 Затем проведено аналогичное исследование при pH 5 при таких же условиях, как описанные выше, за тем исключением, что в качестве растворителя вместо 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты использовали фосфатный буфер с pH 5,0 (2,0 г хлорида натрия и 9,2 г моногидрата дигидрофосфата натрия на 1 л с доведением до pH 5,0). Результаты этих исследований устойчивости по отношению к желудочному соку также приведены ниже в таблице 2 ("стабильность при pH 5").

Все характеристики устойчивости по отношению к желудочному соку композиций,

указанных в таблице 1 (см. выше), приведены в таблице 2 в виде выраженной в процентах остаточной липолитической активности после инкубации в пересчете на действительную липолитическую активность образцов, исследованных до инкубации (относительная устойчивость по отношению к желудочному соку). Липолитическую активность определяли по методике исследования липазы, описанной в статье ФСША (Фармакопеи США) "Капсулы задержанного высвобождения панкреатической липазы". В принципе в качестве эталонного стандарта для липазы можно использовать любой стандартизованный и охарактеризованный образец панкреатина. Например, стандарт, обладающий заранее определенной липолитической активностью можно получить от "International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. В настоящем изобретении использовали внутренний стандарт панкреатин, поставляемый по запросу фирмой Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover, Germany.

Относительная устойчивость по отношению к желудочному соку (стабильность) композиций, указанных в таблице 1, при pH 1 и pH 5		
Композиция	Стабильность при pH 5 [%]	Стабильность 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

Предпочтительные микропеллеты панкреатина обладают устойчивостью по отношению к желудочному соку (стабильностью) при pH 1, составляющей не менее 75%, предпочтительно - не менее 85%, более предпочтительно - не менее 90%, еще более предпочтительно - не менее 95% от заранее определенной липолитической активности стандарта панкреатина.

Другие предпочтительные ФКРВ, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают устойчивостью по отношению к желудочному соку при pH 5, составляющей не менее 75%, предпочтительно - не менее 85%, более предпочтительно - не менее 90%, еще более предпочтительно - не менее 95% от заранее определенной липолитической активности стандарта панкреатина.

ФКРВ, которые являются наиболее предпочтительными, обладают устойчивостью по отношению к желудочному соку при pH 1, составляющей не менее 90%, и

дополнительной устойчивостью по отношению к желудочному соку при pH 5, составляющей не менее 90% от заранее определенной липолитической активности стандарта панкреатина.

С. Определение характеристик растворимости содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина

Характеристики растворимости различных композиций, указанных в таблице 1 (см. выше), определяли по методике исследования липазы, описанной в статье Фармакопеи США (ФСША) "Капсулы задержанного высвобождения панкреатической липазы" для фазы, обладающей повышенной устойчивостью по отношению к желудочному соку, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Определение устойчивости по отношению к желудочному соку проводили с использованием желудочного сока без ферментов в соответствии с ФСША при стандартизированных условиях (37°C, 100 оборотов/мин) в течение 2 ч в аппарате для растворения (аппарат корзиночного типа ФСША). Затем нерастворившуюся часть содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина отделяли от раствора и переносили в лопастный аппарат, соответствующий ФСША, и для определения растворимости ферментов аппарат заполняли фосфатным буферным раствором при pH 6,0. Содержащие энтеросолюбильное покрытие микропеллеты панкреатина перемешивали в аппарате для изучения растворения при стандартизированных условиях обычно в течение 90 мин (точные моменты времени см. ниже в таблице 3) при 37°C и 50 оборотов/мин.

Липазную активность определяли в определенные моменты времени (см. таблицу 3) по методике исследования липазы, описанной в статье ФСША "Капсулы задержанного высвобождения панкреатической липазы".

Кроме того, исследование, аналогичное описанному выше, проводили с использованием "буферного раствора Мак-Илвэна" (pH 6,0; для его приготовления смешивают раствор А: 7,098 г безводного  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 4 г солей желчных кислот в 1000 мл воды с раствором В: 5,25 г  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и 4 г солей желчных кислот в 100 мл воды) вместо фосфатного буферного раствора, соответствующего ФСША. Все остальные условия оставались такими же, как описанные выше для фосфатного буферного раствора, соответствующего ФСША.

Результаты исследования характеристик растворимости приведены ниже в виде "остаточной липазной активности в % от действительной липазной активности" для серий исследований, проведенных с использованием фосфатного буферного раствора, соответствующего ФСША (см. таблицу 3а), и для серий исследований, проведенных с использованием буферного раствора Мак-Илвэна (см. таблицу 3б).

Таблица 3а							
Характеристики растворимости содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина в фосфатном буферном растворе							
Моменты времени [мин]	Остаточная липазная активность в % от действительной липазной активности для указанных композиций №№						
	G	2	3	4	5	13	14
5	0,0	-	3,0	-	0,0	4,6	ДН
10	0,0	-	4,9	-	6,2	4,6	15,37
15	11,9	-	16,4	-	37,8	17,6	34,38
20	48,0	-	39,3	-	63,5	40,8	ДН
25	62,3	-	59,0	-	72,4	59,8	ДН
30	73,5	-	67,8	-	80,0	66,2	73,86
45	77,1	-	80,5	-	84,0	76,6	84,45
60	79,9	-	77,8	-	84,2	81,9	81,25
75	78,4	-	77,1	-	78,9	79,8	80,40

90	78,2	-	72,3	-	77,2	77,4	ДН
ДН: данных нет.							

5

Таблица 3б

Характеристики растворимости содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина в буферном растворе Мак-Илвэна

10

15

Моменты времени [мин]	Остаточная липазная активность в % от действительной липазной активности для указанных композиций №№					
	G	2	3	4	5	13
5	0,0	1,0	0,5	0,4	0,0	0,7
10	0,5	8,8	1,7	7,7	4,5	1,2
15	6,3	39,6	9,8	39,1	30,2	8,1
20	23,6	60,5	24,3	62,7	65,6	24,6
25	47,2	68,7	40,6	79,6	79,3	43,1
30	66,3	75,2	58,3	84,7	85,2	58,9
45	88,1	76,9	75,4	86,3	87,5	83,7
60	91,0	74,0	80,9	84,5	85,4	87,1
75	88,4	73,9	81,4	80,2	-	87,1
90	-	71,2	80,6	-	-	85,4
105	-	-	77,7	-	-	-

20

Результаты исследования характеристик растворимости, приведенные в таблицах 3а и 3б, сопоставлены с данными для композиций №2, 3, 4, 5 и 13 в каждом случае с использованием данных для стандартной композиции "G". Указанное сопоставление основано на положениях документа "Guidance for Industry", SUPAC-MR, Modified Release Solid Oral Dosage Forms (September 1997), в соответствии с которым рассчитывали "показатель сходства" (f2). Двумя допустимыми предельными значениями при определении сходства двух сопоставляемых кривых являлись требования того, чтобы (i) показатель (f2)>50 и (ii) среднее отклонение для любого значения растворимости не превышало 15%.

30

При использовании указанных предельных значений для определения сходства обнаружено, что характеристики растворимости микропеллет панкреатина ФКРВ №2, 4 и 5 (см. таблицу 1) нельзя считать сходными с характеристиками растворимости стандартных микропеллет панкреатина "G" (см. таблицу 1). Однако при использовании указанных выше предельных значений для определения сходства обнаружено, что характеристики растворимости микропеллет панкреатина ФКРВ №3 и 13 (см. таблицу 1) можно считать сходными с характеристиками растворимости стандартных микропеллет панкреатина "G" (см. таблицу 1).

35

40

D. Исследование стабильности при хранении содержащих энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина ФКРВ

40

Для определения стабильности при хранении различных микропеллет панкреатина, указанных в таблице 1 (см. выше), в капсулы из твердого желатина размера 0 помещали примерно 497 мг микропеллет панкреатина (см. таблицу 1) и их упаковывали во флаконы из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 мл и проводили указанные ниже серии исследований.

45

50

Затем упакованные микропеллеты панкреатина хранили в течение 5 месяцев при нормальных и двух разных ухудшенных условиях хранения (подробности см. ниже) и в каждом случае определяли остаточную липазную активность в соответствии с инструкциями, приведенными в ЕФ. Результаты этих исследований стабильности при хранении ФКРВ после хранения в течение 5 месяцев приведены ниже в таблицах 4а и 4б соответственно ("липаза").

Устойчивость по отношению к желудочному соку (рН 1) различных микропеллет



панкреатина, указанных в таблице 1, также определяли после суммарного периода хранения, равного 5 месяцам, путем погружения микропеллет панкреатической липазы задержанного высвобождения на 2 ч в 0,1 моль/л хлористоводородную кислоту в аппарате для исследования распадаемости в соответствии с ЕФ (раздел 2.9.1. "распадаемость"). Затем нерастворившуюся часть пеллет отделяли от раствора и их остаточную липазную активность определяли по методике исследования липазы ЕФ (статья "Порошок панкреатической липазы"). Результаты этих исследований устойчивости энтеросолюбильного покрытия по отношению к желудочному соку после 5 месяцев хранения при нормальных и двух разных ухудшенных условиях хранения приведены в таблицах 4а и 4б соответственно ("Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 1").

Кроме того, проведено аналогичное исследование при рН 5 при таких же условиях, как описанные в предыдущем абзаце, за тем исключением, что в качестве растворителя вместо 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты использовали фосфатный буфер с рН 5,0 (2,0 г хлорида натрия и 9,2 г моногидрата дигидрофосфата натрия на 1 л с доведением до рН 5,0). Результаты этих исследований устойчивости по отношению к желудочному соку после 5 месяцев хранения приведены в таблицах 4а и 4б соответственно ("Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 5").

Таблица 4а

Данные по стабильности некоторых композиций, приведенных в таблице 1, при 30°C и относительной влажности 65% (немного ухудшенные условия хранения)

Условия	ФКРВ №	Липазная активность в % от начальной активности	
		Месяцы	
		0	5
Липаза(начальная активность)	G	100	92
	3	100	88
	13	100	94
Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 1 (действительная активность)	G	101	91
	3	95	95
	13	103	99
Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 5 (действительная активность)	G	99	92
	3	92	86
	13	100	95

Таблица 4б

Данные по стабильности некоторых композиций, приведенных в таблице 1, при 40°C и относительной влажности 75% (ухудшенные условия хранения)

Условия	ФКРВ №	Липазная активность в % от начальной активности					
		Месяцы					
		0	1	2	3	4	5
Липаза (начальная активность)	G	100	90	80	77	69	64
	3	100	87	79	69	64	61
	13	100	97	87	81	73	67
Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 1 (действительная активность)	G	101	96	101	94	96	96
	3	95	94	94	96	87	86
	13	103	95	97	97	96	89
Устойчивость по отношению к желудочному соку при рН 5 (действительная активность)	G	99	92	95	76	87	40
	3	92	86	78	63	51	22
	13	100	90	83	73	43	15

Из данных, приведенных в таблицах 4а, 4б, можно заключить, что исследованные композиции №№G, 3 и 13 (см. таблицу 1) обладают удовлетворительной

стабильностью при хранении при нормальных и немного ухудшенных условиях хранения в течение 5 месяцев. Содержание липазы в композиции №13, хотя и близкое к значениям для двух композиций, с которыми проведено сопоставление, лучше всего сохранялось в течение 5 месяцев исследования при немного ухудшенных и

ухудшенных условиях хранения. При немного ухудшенных условиях хранения, которые ближе всего к наблюдающимся на практике, композиция №13 является наилучшей по устойчивости по отношению к желудочному соку при рН 1 и рН 5 в течение 5 месяцев исследования.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитированные в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой степени, как если бы для каждой ссылки по отдельности и специально было бы указано, что она во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Если не указано иное, то, когда в настоящем изобретении числовые значения приведены в виде диапазонов значений, обычно подразумевается, что в них включены и граничные значения диапазонов.

Если иное не указано или явно не следует из контекста, то в настоящем изобретении (и в особенности в формуле изобретения) термины в единственном числе включают и термины во множественном числе. Если иное не указано или явно не следует из контекста, то все методики, описанные в настоящем изобретении, можно выполнять в любом подходящем порядке. Использование любого или всех примеров или типичных формулировок (таких как предпочтительные) предназначены только для иллюстрации содержания изобретения и не означает ограничения объема формулы изобретения. Ни одну из формулировок, содержащихся в описании, не следует рассматривать, как указывающую на какой-либо незаявленный элемент, существенный для осуществления настоящего изобретения.

В соответствии с этим настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой формуле изобретения, в соответствии с положениями действующего законодательства. Кроме того, если иное не указано или явно не следует из контекста, то любая комбинация описанных выше элементов во всех их возможных вариантах входит в настоящее изобретение.

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением, содержащая пероральную дозированную форму панкреатина и энтеросолюбильное покрытие, которое включает

а) по меньшей мере один пленкообразующий агент, выбранный из группы, включающей ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метакриловая кислота - этилметакрилат, и смеси указанных пленкообразующих агентов;

б) пластификатор, представляющий собой смесь цетилового спирта и триэтилцитрата, которые совместно содержатся в количестве, превышающем 3 мас.% в расчете на пленкообразующий агент, и при этом отношение массы цетилового спирта к массе триэтилцитрата составляет от 0,05:1 до 1:1; и

с) необязательно по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент.

2. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением по п.1, в которой пероральная дозированная форма выбрана из группы, включающей гранулы,

грануляты, микротаблетки, микропеллеты, микросферы, пеллеты, пилюли, порошки и таблетки.

3. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением по п.2, в которой пероральная дозированная форма представляет собой микропеллеты или микросферы.

4. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением по п.2 или 3, где фармацевтическая композиция дополнительно включена по меньшей мере в одну наружную упаковку, выбранную из группы, включающей капсулы, пакеты, блистеры и флаконы.

5. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением по п.1, в которой энтеросолюбильное покрытие составляет от 20 до 30 мас.% в пересчете на всю фармацевтическую композицию с регулируемым высвобождением.

6. Способ получения фармацевтической композиции с регулируемым высвобождением, панкреатина, включающий стадии

a. получения пероральной дозированной формы панкреатина;

b. получения раствора энтеросолюбильного покрытия, включающего

i. по меньшей мере один пленкообразующий агент, выбранный из группы,

включающей ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-сукцинат

гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы,

сополимер метакриловая кислота - этилметакрилат и смеси указанных

пленкообразующих агентов;

пластификатор, представляющий собой смесь цетилового спирта и триэтилцитрата,

которые совместно содержатся в количестве, превышающем 3 мас.% в расчете на

пленкообразующий агент, и при этом отношение массы цетилового спирта к массе триэтилцитрата составляет от 0,05:1 до 1:1;

iii. необязательно по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент; и

iv. один или большее количество благоприятных для ферментов органических растворителей, выбранных из группы, включающей ацетон, 2-бутанол, трет-бутанол, хлороформ, дихлорметан, этанол, метанол, 1-пропанол, 2-пропанол и смеси указанных растворителей;

c. нанесения на пероральную дозированную форму раствора энтеросолюбильного покрытия, при котором температуру пероральной дозированной формы во время нанесения покрытия поддерживают при значении от 32 до 55°C; и

d. сушки пероральной дозированной формы с покрытием.

7. Способ по п.6, в котором пленкообразующим агентом является фталат гидроксипропилметилцеллюлозы.

8. Способ по п.6, в котором пероральная дозированная форма панкреатина выбрана из группы, включающей гранулы, грануляты, микротаблетки, микропеллеты, микросферы, пеллеты, пилюли, порошки и таблетки.

9. Способ по п.6, в котором пероральная дозированная форма панкреатина представляет собой микропеллеты или микросферы.

10. Фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением панкреатина, полученная способом по п.6.

11. Применение фармацевтической композиции с регулируемым высвобождением панкреатина, как она определена в п.10, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений пищеварения, панкреатической экзокринной недостаточности, панкреатита, муковисцидоза, диабета типа I и/или диабета типа II.