



## ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

## ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98286  
 (22) Заявено на 10.12.93  
 (24) Начало на действие  
 на патента от: 13.06.92

## Приоритетни данни

(31) 1788/91 (32) 17.06.91 (33) CH

(41) Публикувана заявка в  
 бюлетин № 8 на 30.08.94  
 (45) Отпечатано на 30.09.98  
 (46) Публикувано в бюлетин № 6  
 на 30.06.98  
 (56) Информационни източници:  
 EP 0244380  
 EP0247983

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):  
 BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE  
 FABRIK GMBH, KONSTANZ (DE)

(72) Изобретател(и):  
 Rango Dietrich  
 Hartmut Ney, Konstanz (DE)

(74) Представител по индустриална  
 собственост:  
 Георги Цветанов Перев, 1124  
 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:  
 PCT/EP92/01341, 13.06.92

(87) № и дата на PCT публикация:  
 WO92/22284, 23.12.92

(54) ОРАЛНО ПРИЛОЖИМИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ ПАНТОПРАЗОЛ

(57) Изобретението се отнася до лекарствени форми за орално приложение, съдържащи Пантопразол. Те включват ядро, междинен слой и устойчив на стомашния сок външен слой.

6 претенции

---

**(54) ОРАЛНО ПРИЛОЖИМИ ЛЕКАРСТВЕ-  
НИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ ПАНТОПРА-  
ЗОЛ**

**Предшестващо състояние на техниката**

В EP-A-244 380 са описани орално при-  
ложими лекарствени форми за лабилни спрямо  
киселини действащи съставки от класа на H/  
K<sup>+</sup>-АТФ-аза инхибиторите с пиридилметилсул-  
финил-1H-бензимидазолова структура, които  
имат ядро, междинен пласт и външен слой,  
устойчив на стомашния сок. В EP-A-247 983  
са описани известните от EP-A-244 380 ле-  
карствени форми във връзка с H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-аза  
инхибитора Омепразол.

При лекарствените форми, описани в  
EP-A-244 380 и EP-A-247 983, се постига ста-  
билизиране на лабилното спрямо киселини  
действащо вещество, по-специално чрез при-  
бавяне на бази към ядрото, при което се пос-  
тига повишение на рН стойността; за достига-  
не на значителна стабилност при лагериране,  
обаче, трябва да се спазват определени усло-  
вия както при производството им, така и при  
съхранение, което трудно се съгласува с опти-  
мална галенична форма и безпроблемно съхра-  
нение. От EP-A-247 983 е известно, че: "За  
продължителна стабилност при лагериране е  
съществено водното съдържание на съдържа-  
щите действащо вещество омепразол форми  
на приложение (резистентни на стомашния сок  
обвити таблетки, капсули и пелети) да се дър-  
жи ниско и за предпочитане да не възлиза на  
повече от 1,5% тегл. Следователно, крайните  
упаковки с напълнени в твърди желатинови  
капсули обвити пелети, резистентни на сто-  
машния сок, е за предпочитане да имат изсу-  
шаващо средство, което дотолкова да намаля-  
ва водното съдържание на желатиновата обвив-  
ка, че водното съдържание в пелетите да не  
превишава 1,5% тегл."

В резултат на изискването при произ-  
водството на пелетните ядра, от съображения  
на стабилност водното съдържание да е ниско,  
масата за екструдирание при получаването на  
пелетните ядра не е достатъчно пластична, за  
да може след това екструдатът да се закръгли  
до сферични частици. Получават се многобройни  
цилиндрични телца, които при послед-  
ващите етапи на обвиване задържат по краи-  
щата си по-тънки слоеве лак, в резултат на  
което тези места нямат желаната устойчивост

към стомашния сок. При това е необходимо да  
се защити ядрото от устойчивия на стомашен  
сок слой чрез подпокрытие, което е съществе-  
но за стабилността. Посочените проблеми със  
стабилността се появяват също, ако се опита  
H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-аза инхибитор Пантопразол /на-  
именование на съединението 5-/дифлуороме-  
токси-/2-/3,4-диметокси-2-пиридил/метил-  
сулфинил-/1H-бензимидазол/ да се приготви  
във форма на приложение, както е описано в  
EP-A-244 380 и EP-A-247 983.

**Техническа същност на изобретението**

При отказ от определени, често прила-  
гани като помощни вещества за таблетки, пъл-  
нители и свързващи вещества, както те са да-  
дени за производство на пелетни, съответно  
таблетни ядра в EP-A-244 380 и EP-A-247 983,  
описаните проблеми със стабилността не се  
появяват. Тези пълнители, съответно свързва-  
щи вещества, са по-специално лактоза, мик-  
рокристална целулоза и хидроксипропилцелу-  
лоза.

Предмет на изобретението е лекарстве-  
но средство, съдържащо действащото веществ-  
о Пантопразол за орално приложение, резис-  
тентно на стомашния сок, под формата на пе-  
лети или таблетки, което се състои от базично  
реагиращо пелетно или таблетно ядро, един  
или няколко инертни, разтворими междинни  
слоя и външна обвивка, резистентна на сто-  
машния сок, при което ядрото освен Пантопра-  
зол, или негова сол, съдържа като свързващо  
вещество поливинилпирилодон и/или хидрок-  
сипропилметилцелулоза и, при желание, до-  
пълнително инертен пълнител манит.

За основна реакция на пелетните и таб-  
летните ядра, когато желаното повишение на  
рН стойностите вече не може да се постигне с  
използване на солта на действащото вещество,  
те се смесват с неорганична база. Тук се имат  
предвид фармакологично поносимите соли на  
алкални, алкалоземни или земни метали със  
слаби киселини, както и фармакологично по-  
носимите хидроксици и оксиди на алкалозем-  
ни и земни метали. Като пример за такава  
база може да се посочи натриевият карбонат.

Освен пълнител и свързващо вещество,  
за приготвяне на таблетното ядро могат да се  
използват и други помощни средства, напри-  
мер калциевите соли на висшите мастни  
киселини.

Като разпадащо средство за таблетки се използва химически индиферентно вещество. Предпочитано разпадащо вещество за таблетки е например напречно омреженият поливинилпиролидон, като Crospovidone.

Относно водноразтворимия/те/ междинен/ни/ слой/еве/, нанесени върху пелетните, съответно таблетните ядра, трябва да се каже, че те са такива каквито обичайно се използват за нанасяне на резистентен на стомашния сок слой или както са описани, например в DE 033901151. Приложими за междинния слой филмполимери са например хидроксипропилметилцелулоза и/или поливинилпиролидон, към които, по желание, могат да бъдат прибавени омекчител (като малко пропиленгликол) и/или други добавки и помощни вещества (например буфери, бази или пигменти).

Подходящите резистентни на стомашния сок слоеве са известни. Успешно се прилагат (за избягване на органичен разтворител и при това ядрото съгласно изобретението да не показва познатата от нивото на техниката чувствителност към вода) водни дисперсии на подходящи устойчиви на стомашния сок полимери, например съполимеризат на метакрилова киселина/метилов естер на метакрилова киселина, при желание с добавка на омекчител, например триетилацетат.

Действащото вещество пантопразол е известно от EP 166 287, а като негови соли се използват например посочените в EP 166 287 соли, като се предпочита натриевата сол.

Прилагането на манит като единствен пълнител за таблетите изисква подходящо свързващо вещество, което да придаде на ядрото достатъчна твърдост. Прилагането за получаване на ядрото свързващо вещество поливинилпиролидон, се отнася, по-специално до продукт с високо молекулно тегло (около 300 000 до 400 000). Предпочитан поливинилпиролидон е PVP 90 (молекулно тегло около 360 000).

Лекарствените форми за орално приложение съгласно изобретението се отличават, противно на познатите от нивото на техниката форми на приложение на други H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-аза инхибитори с пиридилметилсулфинил-1Н-бензимидазолова структура, по-специално по това, че непревишаващото 1,5% тегл. водно съдържание в таблетното ядро не променя цвета (разпадане) на действащото вещество. Така, дори при по-висока остатъчна влага в грану-

лата (от напр. 5 до 8% тегл.).

Пелети могат да се получат чрез приготвяне на предварително изолиране на захароза-изходни пелети и след това нанасяне на 30%-ен изопропанолов разтвор на действащото вещество с хидроксипропилметилцелулоза като свързващо вещество.

Полагането на изолиращия слой може да се постигне аналогично на прилагането на съответни готови дисперсии върху таблетите (например Opadry). Устойчивата на стомашния сок обвивка се получава по начина, описан по-горе за приготвянето на таблетите.

Друг предмет на изобретението е метод за получаване на лекарственото средство, във форма на пелети или таблетки, при който ядрото се приготвя съгласно изобретението, обвива се с един или няколко инертни водоразтворими междинни слоеве и се нанася устойчив на стомашния сок външен слой.

Примери за изпълнение на изобретението.

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. Приготвяне на таблетки

I. Таблетното ядро съдържа в mg: Пантопразол-Na-сескихидрат 45,1, натриев карбонат 10,0, манит 42,7, Crospovidone 50,0, PVP 90/Povidone/ 4,0 и калциев стеарат 3,2.

Пантопразол-Na-сескихидрат се смесва с една част от натриевия карбонат, манита и Crospovidone. Остатъкът от натриевия карбонат и манита се добавя към бистър разтвор на калциев стеарат във вода и с натриев карбонат се наглася рН на стойност 10. С този разтвор се гранулира в кипящ слой. Към същия гранулат се прибавя остатъкът от Crospovidone, както и калциевият стеарат и гранулатът се таблетира на подходяща таблетна машина.

II. Предварително изолиране. Междинният слой съдържа в mg: НРМС 2910, 3 срс 15,83, PVP 25 0,32, титанов диоксид 0,28, LB - железноокисно-жълто 100 E 172 0,025 и пропиленгликол 3,54.

Общото тегло за предварително изолирано ядро е 175,00 mg.

НРМС 2910 се разтваря във вода, и се прибавя PVP 25, като се разтваря равномерно. Титановият диоксид и LB се суспендират във вода с подходяща бъркалка. Двете смеси се обединяват. След добавяне на пропиленгликол, суспензията се пресява непосредствено преди по-ната-

тъшната преработка, при което получените в I етап таблетни ядра се обвиват в подходящ съд със суспензията до достатъчна дебелина на слоя.

III. Обвивката, резистентна на стомашния сок, съдържа в mg: Eudragit L 30 D 13,64 и триетилцитрат 1,36.

Общото тегло на резистентната на стомашен сок филмтаблета е 190,00 mg. Eudragit L 30 D се разрежда с вода и се прибавя триетилцитратът. Преди преработка, дисперсията се пресява.

Върху полученото в II етап предварително изолирано ядро се напръсква обвивката в подходяща апаратура.

Пример 2. Приготвяне на пелети.

I. Изходните пелети съдържат в g: захарозни пелети (0,7-0,85 mm) 950,0 и хидроксипропилметилцелулоза 50,0.

Захарозните пелети се напръскват с воден разтвор на хидроксипропилметилцелулоза в кипящ слой (метод на Wurster).

II. Активните пелети съдържат в g: пантопразол-Na-сескихидрат 403,0 и хидроксипропилметилцелулоза 40,3.

Компонентите се разтварят последователно в 30%-ен изопропанол и се напръскват в кипящ слой върху 900 g от приготвените в етап I изходни пелети.

III. Предварително изолиране (междинен слой)

Обвивката се получава, като се работи аналогично на описания при таблетите начин, в казан или в кипящ слой.

IV. Обвивка, резистентна на стомашния сок

Обвивката се получава, като се използва аналогичен на описания при таблетите начин, в казан или в кипящ слой.

След това пелетите се напълват в капсули с подходяща големина (напр. 1).

#### Патентни претенции

1. Лекарствено средство за орално приложение, устойчиво на стомашния сок, под форма

на пелети или таблетки, при което пелетите, съответно таблетите, се състоят от ядро, в което се намира действащото вещество или негова физиологичнопоносима сол в смес с едно или повече свързващи вещества, пълнители и по желание други помощни вещества за таблетки и по желание едно или повече основно реагиращи физиологично поносими неорганични съединения; един или повече обвиващи това ядро водоразтворими междинни слоеве и устойчив на стомашния сок външен слой, характеризиращо се с това, че като действащо вещество в ядрото се използва Пантопразол, като свързващо вещество - поливинилпирилодон и/или хидроксипропилметилцелулоза и по желание като пълнител-манит.

2. Лекарствено средство съгласно претенция 1 в таблетна форма, характеризиращо се с това, че като свързващо вещество се използва поливинилпирилодон и/или хидроксипропилметилцелулоза и като пълнител манит.

3. Лекарствено средство съгласно претенция 1 във форма на пелети, характеризиращо се с това, че като свързващо вещество се използва поливинилпирилодон и/или хидроксипропилметилцелулоза и като пълнител се използва манит.

4. Лекарствено средство съгласно претенция 1 или 2, характеризиращо се с това, че като физиологичнопоносима сол се прилага натриева сол на Пантопразол.

5. Лекарствено средство съгласно претенции 1, 2 или 3, характеризиращо се с това, че като базично реагиращи, физиологичнопоносими неорганични съединения се използват фармакологично поносими соли на алкални, алкалоземни или земни метали със слаби киселини или фармакологичнопоносими хидроксили или оксиди на алкалоземни или земни метали.

6. Лекарствено средство съгласно претенции 1, 2 или 3, характеризиращо се с това, че като основно реагиращо, физиологично поносимо неорганично съединение се използва натриев карбонат.

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Из.Червенякова

Редактор: Е.Синкова

Пор. № 39065

Тираж: 40 MB