

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4155

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.05.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9906479**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/01367**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/71121**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/44

A 61 K 9/52

A 61 K 9/50

(71) Přihlašovatel:

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM, Houdan, FR;

(72) Původce:

Criere Bruno, Gragny, FR;
Suplie Pascal, Montaure, FR;
Oury Pascal, Le Chesnay, FR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Mikrogranule chráněné proti obsahu žaludku,
způsob jejich získání a farmaceutické přípravky
je obsahující

(57) Anotace:

Mikrogranule chráněné proti obsahu žaludku, obsahující inhibitor žaludeční protonové pumpy s výjimkou Omeprazolu, obsahující aktivní vrstvu obsahující účinnou látku a vnější vrstvu chránící před obsahem žaludku, spočívající v tom, že aktivní vrstva a vrstva chránící proti obsahu žaludku obsahují každá nejméně jednu hydrofobní látku vybranou tak, aby zvyšovala stabilitu mikrogranulí při skladování, a dále spočívající v tom, že mikrogranule neobsahují žádnou alkalickou složku ani iontový tenzid.

CZ 2001 - 4155 A3

Mikrogranule chráněné proti obsahu žaludku, způsob získání a farmaceutické přípravky *jejich je obsahující*

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického přípravku inhibitoru žaludeční protonové pumpy s výjimkou Omeprazolu. Tento přípravek je ve formě mikrogranulí nerozpustných v obsahu žaludku se zvýšenou stabilitou v čase.

Vynález se navíc týká způsobu výroby výše zmíněných mikrogranulí a farmaceutických přípravků, které jej obsahují.

Inhibitory žaludeční protonové pumpy, kterých se týká tento vynález, jsou deriváty benzimidazolu nebo thienoimidazolu s výjimkou Omeprazolu a rovněž jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Mezi inhibitory žaludeční protonové pumpy, kterých se týká tento vynález, figurují zejména Lansoprazole, Pantoprazole, Perprazole, Pariprazole, Leminoprazole, Timoprazole a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Inhibitory žaludeční protonové pumpy jsou známé pro léčení a prevenci nemocí spojených s nadměrnou sekrecí žaludeční kyseliny jako je ezofagitida, gastritida, duodenitida, žaludeční vředy a vředy dvanáctníku.

Tyto přípravky mohou být rovněž použity u pacientů podstupující terapii proti AIDS a u pacientů trpících gastroezofagickým refluxem nebo gastrinomem.

Tyto přípravky jsou také užitečné v léčbě psoriázy a infekcí způsobené bakteriemi rodu *Helicobacter*.

Deriváty benzimidazolu jsou v tomto vynálezu látky schopné degradace v kyselém nebo neutrálním prostředí, takže přípravek, který je obsahuje, musí být:

- enterální, aby účinná látka dosáhla tenké střevo a
- chráněný proti teplotě, vlhkosti, organickým rozpouštědlům a světlu v nejvyšší míře

Vynález se týká nového, proti obsahu žaludku chráněného přípravku inhibitoru protonové pumpy obsahující nejméně dvě hydrofobní látky, jejichž funkcí je zlepšit stabilitu přípravku při skladování.

Dosavadní stav techniky

V současném stavu techniky již existují přípravky obsahující derivát benzimidazolu a hydrofobní látku, ale tato látka není jmenovitě použita ke zvýšení stability přípravku. Navíc tyto přípravky obsahují zásadité sloučeniny a/nebo iontové tenzidy.

WO 96/01624 popisuje tablety enterálních mikrogranulí obsahující inhibitor protonové pumpy. Cílem popisovaného vynálezu je připravit lisovatelné mikrogranule, aniž by se změnily vlastnosti jejich enterální vrstvy. K dosažení žádoucích mechanických vlastností musí enterální vrstva obsahovat plastifikátory jako polysorbáty, PEG a cetylalkohol. Enterální vrstva je například tvořena 74 % až 84 % methakrylátovým kopolymerem, 16 % až 23 % triethylcitrátem a 1 % až 3 % směsí monoglyceridů a diglyceridů. WO 96/01624 popisuje použití zvláštního plastifikátoru v enterální vrstvě za účelem zlepšení lisovatelnosti granulí. Popisované přípravky dále obsahují iontový tenzid jako je laurylsulfát sodný nebo zásaditou sůl jako je fosforečnan vápenatý.

WO 97/12581 popisuje stabilní omeprazolové granule zbavené všech zásaditých složek. Enterální vrstva obsahuje jako obvykle plastifikátor, jako je triethylcitrát. Granule mohou obsahovat lubrikant mající hydrofobní vlastnosti. Iontové tenzidy jako je laurylsulfát sodný nebo crospovidone se zásaditými vlastostmi jsou již spojeny s účinnou látkou.

WO 98/19668 popisuje omeprazolové granule, jejichž stabilita je zlepšena vložením neprostupné vrstvy mezi enterální obal a účinnou látku. Tato neprostupná vrstva slouží k ochraně účinné látky od okolní vlhkosti a od enterálního polymeru, který má kyselý charakter. Tento dokument nedoporučuje používání hydrofobní látky v neprostupné vrstvě. Ta však může obsahovat Simethicone® v hmotnostním poměru 0,4 % vzhledem k hmotnostní účinné látce. Jako plastifikátor v enterální vrstvě je používán Myvacet®. Granule jsou tvořeny zásaditým jádrem, které může obsahovat hydroxidy nebo oxidy hořčíku, vápníku, hliníku, fosforečnan sodný nebo trisilikát hořečnatý.

Dokumenty na úrovni současné techniky, které se týkají pevných přípravků inhibitorů protonové pumpy určených k ústnímu použití, a jejichž stabilitu se snažíme zvýšit, popisují přípravky obsahující hydrofobní látky. Tyto dokumenty ale neuvádějí, že jsou tyto hydrofobní látky užitečné ke zvýšení stability při skladování. V těchto dokumentech jsou naopak tyto hydrofobní látky použity obvyklým způsobem jako plastifikátory v enterální vrstvě (WO 97/12581) nebo jako pojivo (WO 98/19668). Mimo to, tyto přípravky, které popisují, obsahují zásadité látky nebo iontové tenzidy.

Aby se během skladování zvýšila doba stability přípravků chráněných proti obsahu žaludku a obsahujících inhibitor protonové pumpy, bylo navrženo v rámci současné techniky přidat do přípravku zásaditou a hydrofobní látku.

WO 98/52564 popisuje benzimidazolové granule obsahující inertní jádro obalené vrstvou s účinnou látkou a zásaditou látkou, nepropustnou vrstvou tvořenou hydrofobní látkou a enterální vrstvou. Hydrofobní látka je polyalkylsiloxan, minerální olej, izopropylmyristat, kyselina stearová nebo cetylalkohol. Zásaditá látka je například amoniak, hydroxid amonný nebo uhličitán amonný.

WO 98/52564 umožňuje zvýšit stabilitu benzimidazolových granulí vložením hydrofobního filmu mezi účinnou látku a enterální obal a přidáním zásadité látky k látce účinné.

V současné technice existují rovněž dva dokumenty týkající se přípravků inhibitoru protonové pumpy, které nejsou chráněny proti obsahu žaludku, které nejsou ve formě mikrogranulí a které obsahují hydrofobní látky.

WO 96/31213 se týká přípravku inhibitoru protonové pumpy ve formě pasty určené pro perorální veterinární použití nebo pro osoby s potížemi polykání. Tento přípravek je stabilní při dlouhodobém skladování. Obsahuje kapalně olejové hydrofobní vehikulum a zahušťující hydrofobní látku. Olejové vehikulum je například Miglyol 810®. Zahušťující látka je cetostearylalkohol, parafin nebo hydrogenovaný ricinový olej. Přípravek rovněž obsahuje alkalizující látky, jako je sorbát draselný nebo triethanolamin. Závěry plynoucí z tohoto dokumentu jsou specifické pro polopevný přípravek.

EP 769 938 popisuje měkké kapsle s prodlouženým uvolňováním obsahující účinné složky nestabilní při vystavení vlhkosti, oxidaci a obsahu žaludku. Běžné měkké kapsle jsou převážně tvořeny hydratovanou želatinou a četnými aditivy, které se mohou ukázat neslučitelné s účinnou látkou. EP 769 938 zaručuje stabilitu měkkých kapslí obsahující účinné látky citlivé na vlhkost izolací účinné látky ze želatiny. Měkké kapsle podle EP 769 938 jsou tvořeny:

- jádrem obsahujícím účinnou látku a 70 % silikonu a opatřeným obalem
- první vrstvou tvořenou želatinou, sorbitolem a glycerolem a opatřenou obalem
- silikonovým filmem

Závěry plynoucí z EP 769 938 jsou limitovány na měkké kapsle, které nejsou chráněny proti obsahu žaludku.

V současné technice neexistuje mikrogranulární přípravek chráněný proti obsahu žaludku, obsahující derivát benzimidazolu stabilní během skladování a zbavený zásaditých látek a obsahující hydrofobní složku jak v aktivní vrstvě, tak v enterální vrstvě.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je poskytnout mikrogranulární přípravek inhibitoru protonové pumpy, chráněný proti obsahu žaludku, s výjimkou Omeprazolu, se zlepšenou stabilitou během dlouhodobého skladování, a který má žádoucí terapeutické vlastnosti, tzn. jistou rezistenci proti rozpouštění v kyselém prostředí a rychlou rozpustnost v neutrálním prostředí.

Tento vynález se týká nového přípravku inhibitoru protonové pumpy, chráněného proti obsahu žaludku, s výjimkou Omeprazolu, který obsahuje několik vybraných hydrofobních látek pro zlepšení stability účinné látky za současného získání požadovaného profilu rozpustnosti.

Mikrogranule, které jsou předmětem tohoto vynálezu výhodně neobsahují:

- alkalické sloučeniny, i.e. jejichž pH je větší nebo rovno 7, například aminované zásady, jako je amoniak, triethanolamin; soli karboxylových kyselin, jako je citrát sodný neb sorbát draselný; uhličitany, fosforečnany,

hydroxidy nebo oxidy sodíku, hliníku, draslíku, hořčíku nebo vápníku; trisilikát hořčíku; tris(hydroxymetyl)aminometan; přírodní jíly, jako je montmorillonit; glycerolfosfát sodný; borát sodný, organické pufrы; nebo crospovidone,

- iontové tenzidy, jako je laurylsulfát a
- stopy organických rozpouštědel

Podle vynálezu mikrogranule obsahují inhibitor žaludeční protonové pumpy kromě Omeprazolu a každá obsahuje aktivní vrstvu s účinnou látkou a vnější vrstvu chránící před obsahem žaludku. Jejich společnou vlastností je, že aktivní vrstva jakož i ochranná vrstva proti obsahu žaludku obsahují každá nejméně jednu vybranou hydrofobní látku, aby se zvýšila stabilita mikrogranulí při skladování. Mikrogranule podle tohoto vynálezu neobsahují žádnou alkalickou látku a žádný iontový tenzid.

Hydrofobní látky se vyberou tak, aby chemicky nereagovaly s účinnou látkou, aby byly snadno použitelné při výrobě přípravku, a aby byly kompatibilní s použitými vehikuly.

V rámci tohoto vynálezu se rozumí hydrofobní látkou každá látka umožňující dosáhnout zvýšení stability mikrogranulí při skladování, zvláště pak každá látka vykazující HLB menší než 15 nebo nehygroskopická nebo prakticky nerozpustná ve vodě nebo vytvářející film, který je nepropustný pro vodní páru.

V aktivní vrstvě představuje hydrofobní látka výhodně 5 až 40 % hmotnosti účinné látky. Je výhodné, je-li vybrána mezi silikonovými oleji.

Do aktivní vrstvy může být rovněž zahrnuto vzhledem k hmotnosti účinné látky 5 až 15 % neiontového tenzidu vybraného výhodně mezi polysorbáty (Montanox 80[®] nebo Montane 20-60[®]).

Aktivní vrstva obsahuje výhodně pojivo vybrané mezi farmaceuticky přijatelnými pojivy, například hydroxypropylmethylcelulozu, a jeho hmotnostní poměr představuje 30 až 50 % vzhledem k hmotnosti účinné látky.

Vnější vrstva chránící před obsahem žaludku je výhodně tvořena přísadou vytvářející povlak a chránící proti obsahu žaludku, hydrofobní látkou a hydrofilním plastifikátorem.

Hydrofobní látka obsažená ve vrstvě chránící proti obsahu žaludku je výhodně vybrána z vosků, olejů a jejich směsí často používaných ve farmaceutickém průmyslu, výhodněji z glyceridů, například Gelucire[®], v poměru 5 až 20 % suchého povlaku přísady vytvářející povlak.

Plastifikátor je vybrán mezi farmaceuticky přijatelnými plastifikátory, například PEG, cetylalkohol nebo trietylcitrát.

Plastifikátor představuje 5 až 20 %, výhodně 10 % hmotnosti suchého povlaku přísady vytvářející povlak.

Přísada vytvářející povlak a chránící proti obsahu žaludku je výhodně kopolymer methakrylové kyseliny jako Eudragit L30D[®], v poměru 15 až 60 % suchého polymeru vzhledem k hmotnosti mikrogranulí.

K posílení odolnosti vrstvy chránící proti obsahu žaludku proti vlhkosti se případně používá lubrikační látka vybraná mezi farmaceuticky přijatelnými lubrikačními látkami, výhodně talek.

Vrstva chránící proti obsahu žaludku je výhodně tvořena 90 až 95 % přísady vytvářející povlak a stejného množství plastifikátoru a hydrofobní látky.

Podle upřednostněného způsobu realizace vynálezu je nejméně jedna vrstva vložena mezi aktivní vrstvu a vrstvu chránící proti obsahu žaludku. Tato střední vrstva může rovněž obsahovat hydrofobní látku, která výhodně představuje 5 až 40 % hmotnosti účinné látky.

Střední vrstva může obsahovat ředící látku nebo obalovou přísadu spojenou hydrofobním plastifikátorem.

Podle upřednostněného způsobu realizace mikrogranule podle vynálezu obsahují:

- vrstvu účinné látky obsahující účinnou látku, pojivo vybrané mezi farmaceuticky přijatelnými pojivy, hydrofobní látku a neiontové tenzid,
- první ochrannou vrstvu obsahující jednu nebo více farmaceuticky přijatelných hydrofobních ředících látek a pojivo vybrané mezi farmaceuticky přijatelnými pojivy,
- druhou ochrannou hydrofobní vrstvu obsahující obalovou přísadu a hydrofobní plastifikátor,
- vrstvu chránící proti obsahu žaludku obsahující enterální přísadu vytvářející povlak, hydrofilní plastifikátor a hydrofobní látku.

První mezilehlá ochranná vrstva obsahuje výhodně manitol (který je nehygroskopický) v hmotnostním poměru 100 až 300 % a výhodněji 200 % hmotnosti účinné látky.

Tato vrstva rovněž obsahuje pojivo vybrané mezi farmaceuticky přijatelnými pojivy, výhodně hydroxypropylmethylcelulózu, v hmotnostním poměru 10 až 30 % a výhodněji 20 % hmotnosti manitolu.

Do této ochranné vrstvy může být případně zahrnut lubrikant vybraný mezi farmaceuticky přijatelnými lubrikanty, v tomto případě talek (který je nehygroskopický), v poměru menším než 100 % hmotnosti účinné látky.

Druhá ochranná vrstva je tvořena ve vodě rozpustnou obalovou přísadou vybranou mezi farmaceuticky přijatelnými přísadami vytvářejícími povlak, výhodně hydroxypropylmethylcelulózou, v hmotnostním poměru 1 až 10 % a výhodněji 5 % hmotnosti mikrogranulí získaných po vytvoření první ochranné vrstvy.

Ve druhé ochranné vrstvě je výhodné použít hydrofobní plastifikátor, jako je Myvacet[®], v poměru 10 až 30 % suchého povlaku použité obalové přísady.

Druhá ochranná vrstva může obsahovat lubrikant vybraný mezi farmaceuticky přijatelnými lubrikanty, jako je talek, v hmotnostním poměru 10 až 50 % a výhodněji 15 % hmotnosti suchého laku použité obalové přísady.

Podle upřednostněného způsobu realizace tohoto vynálezu, aktivní vrstva je nanесena na neutrální jádro tvořené například sacharózou a škrobem, a jehož průměr je mezi 200 a 900 μm .

Podle vynálezu mají mikrogranule výhodně velikost mezi 0,3 a 3 mm, výhodněji mezi 0,4 a 2 mm.

Podle upřednostněného způsobu realizace obsahují mikrogranule tohoto vynálezu:

- 35 až 45 % hmotnostních neutrálního materiálu,
- 15 až 25 % hmotnostních manitolu,
- 5 až 15 % hmotnostních účinné látky,
- 8 až 15 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulózy,
- 15 až 60 % hmotnostních kopolymeru kyseliny methakrylové,
- 0,5 až 1,5 % hmotnostních silikonového oleje,
- 0,5 až 1,5 % hmotnostních neiontového tenzidu,
- 1 až 6 % hmotnostních plastifikátoru,
- 1 až 6 % hmotnostních glyceridu,
- 1 až 2 % hmotnostních talku.

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž jeden způsob přípravy mikrogranulí podle vynálezu. Tento způsob se vyznačuje tím, že probíhá ve vodném prostředí bez použití jakéhokoli organického rozpouštědla.

Mikrogranule popsané v tomto vynálezu jsou získány za použití veškerého vybavení vhodného k přípravě a k balení mikrogranulí, které je dobře známo odborníkovi, zvláště pak vybavení typu běžné turbíny, perforované turbíny nebo vzdušného fluidního lože.

Podle upřednostněného způsobu realizace se mikrogranule podle vynálezu získají nanесením na neutrální jádro, výhodně na vzdušném fluidním loži, postupným rozprášením:

- vodné suspenze účinné látky a hydrofobní látky
- případně vodné suspenze ředící látky,
- případně vodné suspenze obalové přísady a hydrofobního plastifikátoru a
- vodné suspenze látky chránící proti obsahu žaludku známé jako enterální přísada vytvářející povlak.

Podle zvláště ceněného způsobu realizace jsou mikrogranule podle vynálezu naneseny na neutrální jádro na vzdušném fluidním loži postupným rozprášením:

- vodné suspenze účinné látky a silikonového oleje
- vodné suspenze manitolu,
- vodné suspenze hydroxypropylmethylcelulózy a
- vodné suspenze látky chránící proti obsahu žaludku.

Za každým krokem rozprášení výhodně následuje prosívání a sušení při nižší teplotě, než je teplota tání každé složky vstupující v daném kroku do složení mikrogranulí.

Mikrogranule získané tímto postupem obsahují výhodně méně než 1,5 %, výhodněji 0,5 % hmotnostních vody.

Nakonec jsou předmětem tohoto vynálezu farmaceutické přípravky obsahující mikrogranule podle vynálezu, které je možno získat výše popsáním postupem; tyto přípravky jsou výhodně ve formě tvrdých želatinových kapslí obsahujících 5 až 60 mg účinné látky.

Další vlastnosti a výhody tohoto vynálezu vyplynou z následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad

Mikrogranule jsou připraveny na vzdušném fluidním loži Ohlmanova typu. Tyto mikrogranule mají následující složení:

Látka	Hmotnostní procenta
Neutrální materiál	39,3
Lansoprazol	9,2
Pharmacoat 630®	11,0
Diméthicone®	0,9
Polysorbate 80®	0,9
Mannitol	18,3
Myvacet®	0,9
Talek	1,4
Eudragit L30D®	15,0
Triethylcitrát	1,5
Gélucire 50/13®	1,5

a) Aplikace účinné složky

Za stálého míchání se do vyčištěné vody postupně přidává Pharmacoat 603® (vyráběný společností SEPPIC), Polysorbate 80® (vyráběný společností SEPPIC), Dimethicone® (vyráběný společnostmi LAMBERT et RIVIERE) a účinná látka.

Míchání suspenze se udržuje po celou dobu nanášení na neutrální jádro umístěné do vzdušného fluidního lože.

Obalený neutrální materiál je následně proset a sušen po dobu 4 hodin při 50°C.

b) Preaplikace Pharmacoat®/Mannitol

Připraví se preaplikační suspenze složená ze 4 % hmotnostních Pharmacoat 603®, 20 % hmotnostních Mannitol 25® (oba jsou vyráběny společností ROQUETTE) a 76 % vyčištěné vody.

Obalený a vysušený neutrální materiál získaný výše uvedeným způsobem je rozprášen s touto preaplikační suspenzí. Preaplikovaný neutrální materiál je následně proset a sušen po dobu 1 až 4 hodin při 50°C.

c) Preaplikace Pharmacoat®/Myvacet®

Tento preaplikační krok se provádí za stejných podmínek jako preaplikační krok Pharmacoat®/Mannitol.

V průběhu kroků a), b) a c) je udržována teplota granulí při rozprášení suspenze mezi 26 a 28°C.

d) Obalení Eudragit L30D®/Gelucire®

Připraví se vodná obalovací suspenze obsahující Eudragit L30D®, triethylcitrát a Gelucire 50/13® přidáním Geluciru® (vyráběného společností GATTE FOSSE) roztaveného při 50°C.

Obalené mikrogranule se poté prosejí a suší při 45°C po dobu 4 hodin, poté jsou lubrikovány talkem.

Ztráty při sušení mikrogranulí jsou řádově 0,5 až 1 % po 15 minutách při 95°C, na konci každého kroku a) až d)

Získané mikrogranule mají následující vlastnosti:

Obsah (mg/g)	91,7
Zkouška odolnosti proti žaludečním šťávám (hmotnostní %)	
po 2 hodinách při pH 1,2	4,14
poté 30 minut při pH 6,8	82,70

Ve shodě s European Pharmacopoeia, zkoušky rozpustnosti in vitro jsou prováděny pomocí přístroje s lopatkou rotující rychlostí 100 otáček/min v 750 ml vody při $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a $\text{pH} = 1,2$, ke které se po dvou hodinách přidá 250 ml vodného roztoku Na_3PO_4 mající $\text{pH} = 12,5$, čímž se získá 1 l roztoku s $\text{pH} = 6,8$.

Průmyslová využitelnost

Vynález týkající se farmaceutického přípravku inhibitoru žaludeční protonové pumpy, může být využit například při výrobě mikrogranulí obsahující tento inhibitor a mající zlepšenou stabilitu pro dlouhodobé skladování a žádoucí terapeutické vlastnosti, tzn. rezistenci proti rozpouštění v kyselém prostředí a rychlou rozpustnost v neutrálním prostředí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Mikrogranule obsahující inhibitor žaludeční protonové pumpy s výjimkou Omeprazolu, obsahující aktivní vrstvu obsahující účinnou látku a vnější vrstvu chránící před obsahem žaludku, vyznačující se tím, že aktivní vrstva a vrstva chránící před obsahem žaludku obsahují každá nejméně jednu hydrofobní látku vybranou tak, aby zvyšovala stabilitu mikrogranulí při skladování, a vyznačující se tím, že mikrogranule neobsahují žádnou alkalickou složku ani iontový tenzid.
2. Mikrogranule podle nároku 1, vyznačující se tím, že hydrofobní látka obsažená v aktivní vrstvě představuje 5 až 40 % hmotnosti účinné látky.
3. Mikrogranule podle jednoho z nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že hydrofobní látka obsažená v aktivní vrstvě je vybrána mezi silikonovými oleji.
4. Mikrogranule podle jednoho z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že aktivní vrstva obsahuje 5 až 15 % neiontového tenzidu, například polysorbátu, vzhledem k hmotnosti účinné látky.
5. Mikrogranule podle jednoho z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že aktivní vrstva obsahuje pojivo jako hydroxypropylmethylcelulózu.
6. Mikrogranule podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že vrstva chránící před obsahem žaludku je tvořena 90 až 95 % přísadou vytvářející povlak a stejným množstvím plastifikátoru a hydrofobní látky.
7. Mikrogranule podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že hydrofobní látka obsažená ve vrstvě chránící proti obsahu žaludku je vybrána mezi glyceridy.
8. Mikrogranule podle jednoho z nároků 6 nebo 7, vyznačující se tím, že plastifikátor představuje 5 až 20 % hmotnosti suchého povlaku přísady vytvářející povlak.

9. Mikrogranule podle jednoho z nároků 6 až 8, vyznačující se tím, že přísada vytvářející povlak představuje 15 až 60 % suché hmoty polymeru vzhledem k hmotnosti mikrogranulí.

10. Mikrogranule podle jednoho z nároků 6 až 9, vyznačující se tím, že přísada vytvářející povlak je kopolymer kyseliny methakrylové jako Eudragit L30D®.

11. Mikrogranule podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že nejméně jedna mezilehlá vrstva je vložena mezi aktivní vrstvu a vrstvu chránící před obsahem žaludku.

12. Mikrogranule podle nároku 11, vyznačující se tím, že každá mikrogranule obsahuje

- vrstvu účinné látky obsahující účinnou látku, pojivo vybrané mezi farmaceuticky přijatelnými pojivy, hydrofobní látku a neiontový tenzid,
- první ochrannou vrstvu obsahující jednu nebo více farmaceuticky přijatelných hydrofobních ředících látek a pojivo,
- druhou ochrannou hydrofobní vrstvu obsahující obalovou přísadu a hydrofobní plastifikátor,
- vrstvu chránící proti obsahu žaludku obsahující enterální přísadu vytvářející povlak, hydrofilní plastifikátor a hydrofobní látku.

13. Mikrogranule podle nároku 12, vyznačující se tím, že první ochranná vrstva obsahuje manitol jako ředící látku.

14. Mikrogranule podle jednoho z nároků 12 nebo 13, vyznačující se tím, že druhá ochranná vrstva je tvořena ve vodě rozpustnou obalovací látkou jako hydroxypropylmethylcelulóza a hydrofobním plastifikátorem jako Myvacet®.

15. Mikrogranule podle jednoho z předcházejících nároků 1 až 14, vyznačující se tím, že aktivní vrstva je nanesena na neutrální jádro a že velikost mikrogranulí je 0,3 až 3 mm.

16. Mikrogranule podle jednoho z předcházejících nároků 1 až 15, vyznačující se tím, že obsahují:

- 35 až 45 % hmotnostních neutrálního materiálu,
- 15 až 25 % hmotnostních manitolu,
- 5 až 15 % hmotnostních účinné látky,
- 8 až 15 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulózy,
- 15 až 60 % hmotnostních kopolymeru kyseliny methakrylové,
- 0,5 až 1,5 % hmotnostních silikonového oleje,
- 0,5 až 1,5 % hmotnostních neiontového tenzidu,
- 1 až 6 % hmotnostních plastifikátoru,
- 1 až 6 % hmotnostních glyceridu,
- 1 až 2 % hmotnostních talku.

17. Způsob přípravy mikrogranulí podle jednoho z předcházejících nároků 1 až 16, vyznačující se tím, že se provádí ve vodném prostředí.

18. Způsob podle nároku 17 vyznačující se tím, že se nanášení provádí ve vzdušném fluidním loži.

19. Farmaceutické přípravky obsahující mikrogranule podle jednoho z nároků 1 až 16 nebo získané způsobem podle jednoho z nároků 17 nebo 18, obsahující 5 až 60 mg účinné látky.