PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 1875

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/00
A 61 K 31/4439

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.12.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.12.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19959419**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/12286**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/041734**

(71) Přihlašovatel:
RATIOPHARM GMBH, Ulm, DE;

(72) Původce:
Schmitt Benoit, Irvine, CA, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Stabilní galenické přípravky obsahující benzimidazol a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:

Řešení se týká nového benzimidazolového prostředku a způsobu jeho přípravy. Benzimidazolový prostředek obsahuje benzimidazolovou sloučeninu spolu se sloučeninou, která reaguje kysele.

CZ 2002 - 1875 A3

30.05.02

2002-1875

Stabilní galenické přípravky obsahující benzimidazol a způsob jejich přípravy

Oblast techniky:

Tento vynález se týká nového farmaceutického prostředku benzimidazolu, zejména omeprazolu nebo podobné sloučeniny, která je stabilní, ačkoliv neobsahuje alkalicky reagující sloučeniny, ale naopak, kysele reagující sloučeninu v kontaktu s benzimidazolem. Vynález se dále týká způsobu přípravy takového prostředku.

Dosavadní stav techniky:

Obecně se předpokládá, že benzimidazoly jako je omeprazol jsou nestabilní v kyselém prostředí, a že z tohoto důvodu farmaceutické prostředky obsahující takový benzimidazol musí obsahovat alkalicky reagující sloučeninu. Jeden příklad takového složení je popsán v EP-A 0 247 983.

Je možné, spojením benzimidazolů s dostatečným množstvím alkalicky reagující sloučeniny, získat farmaceutické prostředky mající poměrně dobrou stabilitu. Nicméně farmaceutické prostředky tohoto typu mají vnitřní problémy. Například v enterickém potahu prostředků jsou přítomny kyselé skupiny a jsou schopné reagovat s alkalicky reagující sloučeninou jádra. Vzhledem k tomu, že je velmi dobře známo oddělovat alkalicky reagující jádro od enterického potahu střední – vloženou vrstvou, musí být věnována velká pozornost průběhu výroby takovýchto farmaceutických prostředků, aby se přizpůsobila tloušťka a povaha střední vrstvy a povaha enterického potahu alkalitě jádra tak, aby se získal farmaceutický prostředek s odpovídající stabilitou a dobrou biodostupností. Problémy tohoto typu jsou diskutovány například v EP-A 0 247 983, příklad 1.

30.05.02

Některé formulace, v nichž není benzimidazol spojen s alkalicky reagující sloučeninou, byly vyvinuty nedávno. Jeden příklad takového vývoje je popsán v US-A 5 626 875, odpovídajícím EP-A 0 773 025. Tento dokument popisuje složení obsahující:

- inertní jádro,
- které je povlečenou první vrstvou, která obsahuje benzimidazol společně s polymerem rozpustným ve vodě,
- další vrstvu obsahující polymer rozpustný ve vodě, a
- enterický potah.

V příkladech tohoto dokumentu je benzimidazol formulován s excipienty, které jsou obecně považovány za inertní, jako je například talek. Talek ve farmaceutické kvalitě nicméně může obsahovat nečistoty, a často je naměřeno u suspenze talku ve vodě pH vyšší než 7 (ISFET technika pro fenolový červený indikátor).

Několik nedávno vyvinutých léčiv obsahujících omeprazol kombinuje omeprazol s konkrétním stabilizátorem, aby se zvýšila stabilita prostředku, jakým je například mannitol (EP-A 646 006), TiO_2 (WO 96/37195) nebo cyklodextriny (WO 98/40069) nebo aminokyseliny. Nicméně by bylo žádoucí mít dostupná léčiva obsahující omeprazol, která jsou dostatečně stabilní bez takovýchto stabilizátorů.

Proto existuje potřeba léčiv, která obsahují benzimidazolovou sloučeninu a zejména omeprazol nebo podobnou sloučeninu jako aktivní látku, která mají vynikající stabilitu spojenou s dobrou biodostupností, a která nevykazují problémy a nevýhody některých dřívějších léčiv.

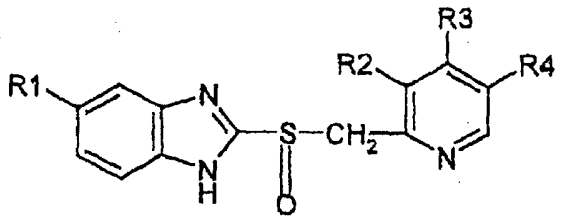
Podstata vynálezu:

Předložený vynález je založen na neočekávaném zjištění, že benzimidazoly, které byly považovány jako velice kysele-labilní, mají ve skutečnosti vynikající stabilitu, když jsou formulovány společně se

30.05.02

sloučeninou, která zajišťuje pH nižší než 6, pokud jsou uvedeny do kontaktu s postačujícím množstvím vody pro měření pH (kyselá reagující sloučenina).

Vynález tedy poskytuje stabilní orální léčivo, které obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I



v níž R_1 je vodík, methoxyskupina nebo difluormethoxyskupina,
R_2 je vodík, methyl nebo methoxyskupina,
R_3 je methoxyskupina, 2,2,2-trifluoroethoxyskupina nebo 3-methoxy-propoxyskupina, a
R_4 je vodík, methyl nebo methoxyskupina, obsahující :

(a) inertní jádro,
(b) na něm vrstvu účinné složky, která obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I smísenou s kyselou reagující sloučeninou a, pokud je to vhodné, farmaceuticky přijatelnými adjuvans,
(c) alespoň jednu inertní vrstvu a
(d) vnější vrstvu, která je nanesena na inertní vrstvu a která obsahuje enterický potah.

Vynález také poskytuje způsob přípravy léčiv podle vynálezu, který zahrnuje následující kroky:

(i) přípravu inertního jádra,
(ii) povlékání inertního jádra benzimidazolovou vrstvou,
(iii) nanesení jedné nebo více inertních vrstev,
(iv) nanesení enterického potahu.

30.05.02

Benzimidazoly vzorce I jsou obecně známy jako účinné inhibitory vylučování žaludeční kyseliny. Typickými příklady takových benzimidazolových sloučenin jsou omeprazol, lanzoprazol a pantoprazol. Přednost se dává omeprazolu.

Inertním jádrem je přednostně známý cukr/škrob. Toto inertní jádro je potaženo benzimidazolovou vrstvou. Benzimidazolová vrstva obsahuje účinnou složku, benzimidazol, v kombinaci s kysele reagující sloučeninou. Dále mohou být přítomny farmaceuticky přijatelné excipienty. Benzimidazolová vrstva bude obecně obsahovat ve vodě rozpustný polymer (který je přednostně nealkalický) jako pojivo, které bude vysvětleno dále.

Benzimidazolová vrstva je povlečena inertním potahem, který odděluje první potah obsahující benzimidazol a enterický potah. Inertní potah obecně obsahuje ve vodě rozpustný polymer a, kde je to potřebné, další farmaceuticky přijatelné excipienty.

Je výhodné, aby pH vodné suspenze nebo roztoku získaných z inertního potahu bylo kolem 7. Pokud jsou přítomny dva inertní potahy, pH vodné suspenze nebo roztoku z prvního inertního potahu je přednostně nižší než pH vodné suspenze nebo roztoku z druhého inertního potahu.

Dává se přednost tomu, aby byly přítomny alespoň dva inertní potahy (nebo vrstvy; „vrstva“ a „potah“ jsou v tomto popisu používány jako synonyma). První inertní potah obvykle obsahuje ve vodě rozpustný polymer, který je přednostně nealkalický, kde je to vhodné kyselou reagující sloučeninu a, kde je to vhodné, farmaceuticky přijatelné excipienty. Druhý inertní potah, který je aplikován mezi první inertní potah a enterický potah, obvykle obsahuje ve vodě rozpustný polymer, který je přednostně nealkalický, kde je to vhodné kyselou reagující sloučeninu a, kde je to vhodné, farmaceuticky přijatelné excipienty. Druhý inertní potah a první inertní potah mají přednostně rozdílná složení.

30.05.02

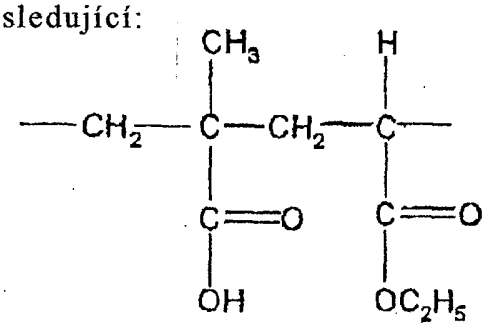
První inertní potah (pokud je přítomen) slouží jako bariéra mezi aktivní benzimidazolovou vrstvou a druhým inertním potahem, který může obsahovat složky, které by neměly přijít do kontaktu s benzimidazolovou vrstvou. Tato první vrstva normálně obsahuje ve vodě rozpustný polymer, přednostně kyselou reagující sloučeninu a běžné excipienty, jako jsou například mazadla. Polyethylen/polypropylenglykol, známý jako poloxamer, je preferován jako mazadlo.

Druhá inertní vrstva slouží jako mezivrstva mezi enterickým potahem a inertní částí přípravku. Normálně obsahuje ve vodě rozpustný polymer a je obvykle prostá kyselých reagujících sloučenin (ale může obsahovat posledně zmíněné). Dále může obsahovat běžné excipienty jako je talek a pigmenty, například oxid titaničitý.

Pokud je přítomna pouze jedna inertní vrstva, má tato inertní vrstva obvykle stejné složení jako druhá inertní vrstva popsaná výše.

Enterický potah slouží jako běžný enterický potah. Obsahuje běžné enterické látky známé ze stavu techniky, jako jsou ftaláty celulózy a kopolymery typu methakrylové kyseliny, například kopolymery methakrylové kyseliny/alkyl(meth)akrylátu, které jsou například prodávány pod názvem Eudragit ®. Jako alkylové radikály jsou preferovány methylradikál a ethylradikál.

Přednost se dává kopolymeru methakrylové kyseliny typu C. který vyhovuje US lékopisu. Zejména se dává přednost produktu Eudragit L30D55. Preferovaným polymerem je kopolymer založený na methakrylové kyselině a ethylakrylátu. Vzorec je následující:



30.05.02

Poměr volných karboxylových skupin k esterovým skupinám je přednostně kolem 1:1. Průměrná molekulová hmotnost je například kolem 250 000.

Kopolymer tohoto typu se bude rozpouštět snadněji při hodnotách pH nad 5,5 za tvorby solí.

Jako plastifikátory v enterických potazích lze použít triethylcitrát a/nebo polyethylenglykol nebo podobné sloučeniny. Rovněž může být přítomen talek. Další běžné excipienty mohou být přítomny také.

Na kyselé reagující sloučeniny přítomné ve farmaceutických prostředcích podle předloženého vynálezu nejsou kladena žádná zvláštní omezení. Kyselá reagující sloučenina je definována poskytnutím pH nižším než 7, když je suspendována nebo rozpuštěna ve vodě.

Konkrétně, vodná směs použitá pro povlékání a obsahující benzimidazol a kyselé reagující sloučeniny by měla mít pH nižší než 7, přednostně pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodněji v rozmezí 6,6 až 6,95.

Vrstva, která obsahuje omeprazol a kyselou reagující sloučeninu by tedy měla mít pH nižší než 7, když je suspendována ve vodě. Množství 5 až 50 mg materiálu vrstvy, suspendováno ve 100 mg vody, by mělo přednostně poskytnout pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, přednostně od 6,6 do 6,95. Měření pH by měla přednostně probíhat bezprostředně poté, co byl materiál vrstvy suspendován ve vodě. „Bezprostředně“ znamená v této souvislosti do 30 minut, přednostně do 5 minut poté, co byl materiál přidán do vody. Z praktických důvodů může být výhodné měřit pH v roztoku nebo suspenzi obsahující inertní jádro spolu s vrstvou obsahující benzimidazol. Pokud se měření provádí za přítomnosti inertního jádra, je zvláště výhodné , aby se měření provádělo bezprostředně (přednostně tak brzy jak je to možné) poté, co byl materiál dán do vody, aby se zabránilo riziku rozpuštění materiálu jádra a ovlivnění pH. Konkrétně, jádro by nemělo rozbito, takže materiál jádra by se měl rozpouštět tak pomalu, jak je to možné.

30.05.02

Pokud inertní potah obsahuje kyselou reagující sloučeninu, pH roztoku nebo suspenze inertního roztoku by mělo být nižší než 7; 5 až 50 mg povlékacího materiálu, suspendováno nebo rozpuštěno ve 100 mg vody, by mělo přednostně poskytnout pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodněji v rozmezí od 6,6 do 6,95.

Je nepodstatné, jak se pH měří, s tím, že přednost se dává známé ISFET technologii používající ISFET elektrodu. Pokud není uvedeno jinak, měření pH uváděná v tomto popise byla prováděna použitím ISFET technologie při teplotě 25 °C.

Kyselá reagující sloučeniny je přednostně dihydrogenfosforečnan sodný (NaH_2PO_4), s nímž byly ve vztahu ke stabilitě dosaženy nejlepší výsledky. Množství kyselé reagující sloučeniny je stanoveno požadovaným pH.

Kyselá reagující sloučenina je nezbytně přítomna ve vrstvě, která obsahuje benzimidazol a je přednostně přítomna v inertní vrstvě. Pokud jsou přítomny dvě inertní vrstvy (výhodné provedení), je kyselá reagující sloučenina přednostně přítomna v první inertní vrstvě, zatímco přednostně není přítomna ve druhé inertní vrstvě.

Ve vodě rozpustný polymer, který je obvykle přítomen v benzimidazolové vrstvě a v inertní vrstvě (vrstvách), působí jako pojivo a může to být jakýkoliv polymer známý jako rozpustný ve vodě nebo ve vodě se rychle rozkládající. Je možné použít stejný ve vodě rozpustný polymer ve všech vrstvách, v nichž je přítomen, nebo použít různé ve vodě rozpustné polymery v různých vrstvách. Výhodnými ve vodě rozpustnými polymery jsou nealkalické ve vodě rozpustné polymery , přičemž přednost se dává hydroxypropylmethylcelulóze a hydroxypropylcelulóze.

V kterékoliv z vrstev farmaceutického prostředku mohou být přítomny běžné farmaceuticky přijatelné excipienty známé odborníkovi ze stavu techniky. Tyto excipienty poskytují přednostně ve vodném roztoku nebo

30.05.02

suspenzi pH kolem 7 (například 5 až 9). Povaha a množství těchto excipientů mohou být odborníkem z dané oblasti techniky stanoveny na základě svých obecných odborných znalostí.

Pokud nebude uvedeno jinak, excipienty zahrnují běžná pojiva, plastifikátory, barviva, pigmenty jako je oxid titaničitý, talek a jiné známé excipienty.

Není nezbytné, aby podle přeloženého vynálezu zahrnovala benzimidazol obsahující vrstva specifický stabilizátor pro benzimidazol, jak je popsáno v řadě známých léčiv, jako mannitol (EP-A 646 006), TiO_2 (WO 96/37195) nebo cyklodextriny (WO 98/40069) nebo aminokyseliny. Naopak, vrstva obsahující benzimidazol obsahuje přednostně pouze benzimidazol, pojivo a kyselou reagující sloučeninu.

Zejména výhodným léčivem podle předloženého vynálezu je složení pelety zahrnující

(a) inertní jádro, kterým je jádro z cukru/škrobu,

(b) povlečené směsí omeprazolu, hydroxypropylmethylcelulózy a dihydrogenfosfátu sodného postačujícího pro 5 až 50 mg povlékacího materiálu, suspendovaného nebo rozpuštěného ve 100 mg vody, pro získání pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, přednostně 6,6 až 6,95,

(c) první inertní potah aplikovaný na vrstvu obsahující omeprazol, kde první inertní potah sestává v podstatě z hydroxypropyl-methylcelulózy, polyethylen/polypropylenglykolu a dihydrogenfosfátu sodného postačujícího pro 5 až 50 mg povlékacího materiálu ve 100 mg vody za získání pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, přednostně v rozmezí 6,6 až 6,95,

(d) druhý inertní potah aplikovaný na první inertní potah, kde druhý inertní potah sestává v podstatě z hydroxypropylmethyl-celulózy, talku a oxidu titaničitého, a

30.05.02

(e) vnější vrstvu aplikovanou na druhý inertní potah, sestávající v podstatě z kopolymeru methakrylové kyseliny/ alkyl(meth)akrylátu, triethylcitrátu a talku.

Podobně je výhodné pro peletu, která má pouze inertní jádro a benzimidazol obsahující potah, měla pH v rozmezí od 6,6 do 6,95, když je suspendována ve 4 µl deionizované vody. Pokud jsou přítomny dvě nebo více inertních vrstev, je podobně výhodné pro peletu, která má pouze inertní jádro, benzimidazol obsahující potah a první inertní potah pro zajištění pH v rozmezí od 6,6 do 6,95, když je suspendována ve 4 µl deionizované vody. To je na oplátku výhodné pro měření pH, aby se provádělo bezprostředně poté, co byl materiál přidán do vody, aby se minimalizoval možný vliv inertního jádra (v průběhu 30 minut, přednostně do 5 minut, potom, co byl materiál vnesen do vody).

Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu mohou být vyráběny známými postupy. Kroky povlékání se přednostně uskutečňují na fluidním loži povlékacího zařízení. Léčiva podle předloženého vynálezu jsou ve formě pelet, a finální dávkovou formou podávanou pacientovi je kapsle obsahující pelety. Alternativní možností je rovněž slisování pelet na tabletu.

Pro kroky sušení je výhodné, aby se prováděly mezi kroky povlékání, ale to není absolutně nezbytné. Pokud se provádí krok sušení, je nadbytečné přerušení procesu na fluidním loži (to znamená, že krok sušení se provádí na fluidním loži), ale samozřejmě rozprašování musí být zastaveno během kroku sušení. Pokud probíhá krok sušení, trvá kolem 10 až 20minut.

Následující příklady ilustrují vynález, ale neomezuj jej.

Příklady provedení:

Příklad 1

Je připravena disperze ze 140 g deionizované vody, 20 g omeprazolu a 15 g hydroxypropylmethylcelulózy. pH této disperze je upraveno na pH 6,65

30.05.02

vodným 0,5M roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného. pH je měřeno elektrodou ISFET. 140 g neutrálních pelet je potaženo na fluidním loži povlékacího zařízení suspenzí připravenou tímto postupem:

Suspenze pro inertní potah je připravena dispergováním 125 g deionizované vody, 3 g oxidu titaničitého, 5 g talku a 15 g hydroxypropylmethylcelulózy. Pelety s omeprazolovým potahem jsou povlečeny touto suspenzí na fluidním loži povlékacího zařízení.

Pelety vyrobené tímto postupem jsou potaženy známým způsobem enterickým potahem. Suspenze enterického potahu je připravena z 30 g kopolymeru typu C methakrylové kyseliny (odpovídá US lékopisu), 12 g talku, 4,5 g triethylcitrátu a 95,0 g deionizované vody. Opět se použije fluidní lože povlékacího zařízení.

Pelety získané tímto způsobem jsou stabilní a mají vynikající biodostupnost.

Příklad 2

Příklad 1 byl zopakován s tím rozdílem, že povlékání inertních jader vrstvou obsahující omeprazol bylo nejprve následováno aplikací první povlékací vrstvy. Pro tento účel byl použit povlékací roztok připravený z 5 g hydroxypropylmethylcelulózy, 1,0 g poloxameru 188, 40 g deionizované vody a vodného 0,5M roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného pro úpravu pH na asi 6,9. Potah je aplikován ve fluidním loži povlékacího zařízení. Další inertní potah (druhý inertní potah) a enterický potah jsou potom aplikovány na tento první inertní potah, použitím stejných složek, množství a technik, jako jsou popsány v příkladu 1 výše.

Pelety získané tímto postupem vykazují skvělo stabilitu a vynikající biodostupnost.

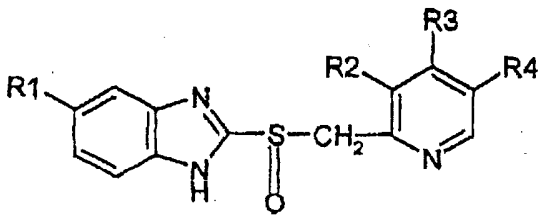
30.05.02

Pokud je v této přihlášce uvedeno, že (množství) 5 až 50 mg potahu nebo materiálu vrstvy ve 100 mg vody poskytne pH v předem definovaném rozmezí, samozřejmě to znamená, že, pro vyhovění tomuto znaku, je to adekvátní jakémukoliv množství materiálu z rozmezí od 5 do 50 mg, které ve 100 mg vody dá pH v definovaném rozmezí. Pro vyhovění tomuto znaku je tedy například postačující, jestliže 5 mg materiálu vrstvy ve 100 mg vody poskytne pH v definovaném rozmezí, dokonce i když odlišné množství materiálu vrstvy, jako 10 mg materiálu vrstvy (nebo 50 mg materiálu vrstvy), ve 100 mg vody poskytne pH, které je mimo definované rozmezí.

30.05.02
2002 – 1875

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orální farmaceutický přípravek ve formě pelet, *vyznačující se tím, že* obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I



v níž R_1 je vodík, methoxyskupina nebo difluormethoxyskupina,
R_2 je vodík, methyl nebo methoxyskupina,
R_3 je methoxyskupina, 2,2,2-trifluoroethoxyskupina nebo 3-methoxy-propoxyskupina, a
R_4 je vodík, methyl nebo methoxyskupina,
obsahující

(a) inertní jádro,
(b) na něm vrstvu účinné složky, která obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I smísenou s kyselou reagující sloučeninou a, pokud je to vhodné, farmaceuticky přijatelnými adjuvans,
(c) alespoň jednu inertní vrstvu a
(d) vnější vrstvu, která je aplikována na inertní vrstvu, a která obsahuje enterický potah.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 *vyznačující se tím, že* jsou přítomny první inertní vrstva a druhá inertní vrstva, přičemž první inertní vrstva je aplikována na vrstvu účinné složky, a druhá inertní vrstva je aplikována na první inertní vrstvu.

30.05.02

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2 *vyznačující se tím, že* první inertní vrstva obsahuje inertní ve vodě rozpustný polymer, kde je to vhodné kyselou reagující sloučeninu a, kde je to vhodné, farmaceuticky přijatelné excipienty, a druhá inertní vrstva obsahuje ve vodě rozpustný polymer a, kde je to vhodné, farmaceuticky přijatelné excipienty.

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 3 *vyznačující se tím, že* první inertní vrstva obsahuje kyselou reagující sloučeninu.

5. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4 *vyznačující se tím, že* ve vodě rozpustný polymer obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu a/nebo hydroxypropylcelulózu.

6. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 5 *vyznačující se tím, že* suspenze inertního jádra a vrstvy účinné složky pelety ve 4 µl vody má pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodně od 6,6 do 6,95.

7. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 6 *vyznačující se tím, že* kyselá reagující sloučenina obsahuje dihydrogenfosforečnan sodný.

8. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 7 *vyznačující se tím, že* vrstva účinné složky a, pokud je přítomna, první inertní vrstva, jsou bez talku.

9. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 8 *vyznačující se tím, že* benzimidazolovou sloučeninou vzorce I je omeprazol.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 *vyznačující se tím, že* obsahuje

(a) inertní jádro

(b) na něm vrstvu účinné složky, která sestává v podstatě z omeprazolu, hydroxypropylmethylcelulózy a kyselé reagující sloučeniny, kde kyselá reagující sloučenina je přítomna v takovém množství, že

30.05.02

suspenze inertního jádra s vrstvou účinné složky ve 4µl vody má pH v rozmezí od 6,5 do 6,95,

(c) první inertní vrstvu sestávající v podstatě z hydroxypropylmethylcelulózy, kyselé reagující sloučeniny a mazadla,

(d) druhé inertní vrstvy sestávající v podstatě z hydroxypropylmethylcelulózy, talku a pigmentu, konkrétně oxidu titaničitého, a

(e) vnější vrstvy sestávající v podstatě z enterického potahu vytvořeného z kopolymeru methakrylové kyseliny/ alkyl(meth)akrylátu, triethylcitrátu a talku.

11. Farmaceutický přípravek podle nároku 10 *vyznačující se tím, že* kyselá reagující sloučenina je dihydrogenfosforečnan sodný.

12. Způsob přípravy farmaceutického přípravku podle některého z nároků 1 až 11 *vyznačující se tím, že* zahrnuje následující kroky:

(i) přípravu inertního jádra,

(ii) povlékání inertního jádra suspenzí, která obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I a alespoň jednu kyselou reagující sloučeninu a má pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodně od 6,6 do 6,95,

(iii) aplikaci alespoň jedné inertní vrstvy,

(iv) aplikaci enterické vrstvy.

13. Způsob podle nároku 12 *vyznačující se tím, že* zahrnuje následující kroky:

(i) přípravu inertního jádra,

(ii) povlékání inertního jádra suspenzí, která obsahuje benzimidazolovou sloučeninu vzorce I a alespoň jednu kyselou reagující sloučeninu a má pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodně od 6,6 do 6,95,

(iii) aplikaci první inertní vrstvy,

(iv) aplikaci druhé inertní vrstvy a

(v) aplikaci enterické vrstvy.

30.05.02

14. Způsob podle nároku 13 *vyznačující se tím, že* první inertní vrstva je aplikována z povlékacího roztoku nebo suspenze, která má pH v rozmezí od 6,5 do 6,95, výhodně v rozmezí od 6,6 do 6,95.

15. Způsob podle některého z nároků 12 až 14 *vyznačující se tím, že* vrstvy jsou aplikovány prostřednictvím fluidního lože povlékacího zařízení.