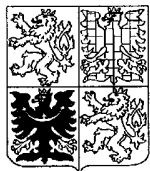


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17.03.1999  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 20.03.1998  
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/0397  
(33) Země priority: DK  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.03.2001  
(Věstník č. 3/2001)  
(86) PCT číslo: PCT/DK99/00137  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/48498

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 3458**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

A 61 K 31/4439

A 61 K 9/50

A 61 P 17/02

(71) Přihlašovatel:

A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK, Frederiksberg,  
DK;

(72) Původce:

Henriksen Kristian Lund, Soborg, DK;  
Kann Helle, Frederiksberg, DK;  
Sorensen Karen Eichstedt, Valby, DK;  
Pedersen Soren Bols, Hvidovre, DK;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek podáváný orálně, který obsahuje granule, mající v podstatě inertní jádro, potahované vrstvou obsahující 2-[[[2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol, který vykazuje protivředové působení, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky, v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, a dále oddělující vrstvu a enterickou potahovou vrstvu, a způsob výroby takového prostředku za použití techniky potahování taveninou pro přípravu vrstvy s obsahem benzimidazolu.

Farmaceutický prostředek

2000-195P

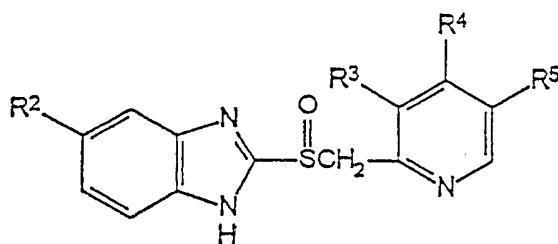
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká orálně podávaného farmaceutického prostředku, obsahujícího jako aktivní složku 2-[[pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol, mající protivředovou aktivitu, a způsobu výroby takového prostředku.

Dosavadní stav techniky

2-[[pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazoly, vykazující protivředovou aktivitu, jsou dobře známou skupinou sloučenin, která byla v literatuře široce popsána a na tyto sloučeniny, způsoby jejich výroby a prostředky, které je obsahují jako aktivní složku, bylo zaměřeno značné množství patentů a patentových přihlášek.

Sloučeniny vyráběné podle mezinárodní patentové přihlášky č. PCT/DK98/00058 jsou příklady takových sloučenin, viz 2-[[2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolové deriváty obecného vzorce I



I

kde

$R^2$  představuje H,  $OCH_3$ ,  $OCHF_2$  nebo  $CF_3$ ,

$R^3$  představuje H,  $CH_3$  či  $OCH_3$ ,

$R^4$  představuje H,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CF_3$  nebo halogen, jako Cl, Br či F, a

$R^5$  představuje H,  $CH_3$  či  $OCH_3$ ,

a sole takových látek.

Specifickými příklady jsou sloučeniny, 5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (omeprazol), 2-[[[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-methyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (lansoprazol), 2-[[2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (timoprazol) a 5-difluoromethoxy-2-[[3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (pantoprazol), z nichž omeprazol, lansoprazol a pantoprazol jsou v současné době v Dánsku prodávány jako činidla inhibující sekreci žaludečních kyselin, tj. pro léčbu a profylaxi žaludečních a dvanáctníkových vředů, zpětného toku při zánětu jícnu (reflux oesophagitis) a Zollinger-Ellisonova syndromu.

Následovně bude vynález vysvětlen se zvláštním poukazem na omeprazol, rozumí se však, že vynález se na prostředek s obsahem omeprazolu neomezuje.

Jak je v oboru známé, omeprazol je citlivý vůči kyselinám, ale dobře se rozpouští v alkalických roztocích a jen slabě se rozpouští ve vodě. Dále je známé, že omeprazol je citlivý vůči vlhkosti, teplu, světlu a organickým rozpouštědlům.

V důsledku toho byly orálně podávané prostředky omeprazolu a jiných 2-[[2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-benzimidazolů poskytovány s enterickým (střevním) potahem k ochraně aktivní složky vůči degradaci žaludečními kyselinami v žaludku a vůči uvolnění aktivní složky v primární části tenkého střeva.

Orálně podávaný prostředek s omeprazolem ve formě pelet opatřených enterickým potahem a výsledky testů biologické dostupnosti, prováděných s takovým peletovým prostředkem, jsou popsány ve Scand. J. Gastroenterol. 20 (108), 113-120, 1985: A. Pilbrant a C. Cederberg, "Development of an oral formulation of omeprazole". Ovšem stálost prostředku tohoto typu není vyhovující a je pozorováno štěpení omeprazolu, způsobené kromě jiného kyselou povahou enterického potahu.

Ve snaze zlepšit stabilitu omeprazolu byly připraveny některé jeho alkalické sole, srovnej EP 0 124 495 A. Podobně EP 0 237 200 B1, EP 0 423 748 B1 a EP 0 446 961 B1, z nichž obě poslední se zakládají na vyloučených přihláškách prvně zmíněné přihlášky, používají zásadité anorganické sole hořčíku a/nebo vápníku ke zlepšení stálosti 2-[[[(2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-benzimidazolů, vykazujících protivředovou aktivitu.

Rovněž však bylo posáno, že pokud jsou takové alkalická jádra opatřena enterickým potahem běžného enterického potahovacího polymeru, jako je například ftalát acetátu celulózy, může voda ze žaludeční šťávy difundovat potahem po dobu, kdy dávkovací forma spočívá v žaludku, a částečně rozpouštět jádro v těsné blízkosti enterického potahu. Zde bude vytvářet alkalický roztok, který bude postihovat enterický potah zevnitř a nakonec ho rozpouštět.

K vyřešení tohoto problému EP 0 247 983 B1 a EP 0 496 437 B1, z nichž druhý spis se zakládá na vyloučené přihlášce prvního spisu, navrhuje poskytnutí entericky potahovaných malých alkalicky reagujících jader, která jako aktivní složku obsahují omeprazol společně s alkalicky reagující sloučeninou, nebo alkalickou sůl omeprazolu volitelně spolu s alkalicky reagující sloučeninou, s podpotahovou vrstvou, zahrnující jednu nebo více inertních vrstev podpotahového materiálu, obsahujícího pomocné tabletové látky, které jsou rozpustné nebo rychle se rozpadající ve vodě, nebo polymerní, vodou rozpustné, film-vytvářející sloučeniny, volitelně obsahující puфраční alkalické sloučeniny. Podpotahová vrstva odděluje alkalicky reagující jádra od enterického potahu. Jako příklady materiálů pro podpotahovou vrstvu jsou zmíněny hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a polyvinylpyrrolidon.

Odpovídající prostředky, založené na jiných benzimidazolech labilních vůči kyselinám, jsou uvedeny v EP 0 244 380 B1.

Podle Wo 96/24338 se vodou rozpustná oddělující vrstva, obsahující vodou rozpustnou sůl polymeru tvořícího enterický potah, vytváří *in situ* (na místě) mezi materiálem alkalicky reagujícího jádra, který obsahuje inhibitor protonové

pumpy jako je omeprazol, lansoprazol či pantoprazol a mezi enterickým potahem. Alkalicky působící jádro může být připraveno různými cestami, jako výrobou granulí nebo tablet obsahujících aktivní složku a alkalicky reagující sloučeninu (sloučeniny) nebo nanesením vrstvy, zahrnující aktivní složku a alkalicky reagující sloučeninu (sloučeniny), na předem formovaná zrna.

WO 94/02140 popisuje enterický farmaceutický prostředek zahrnující jádro, které obsahuje protivředové činidlo jako je omeprazol či lansoprazol, spodní potah tvořený jednou či dvěma vrstvami a enterický potah, kde jádro a/nebo spodní potah obsahují jako stabilizátor společnou sraženinu hydroxidu hlinitého a dihydrogenuhlitanu sodného volitelně ve směsi s pufrem, nebo směs jedné z následujících sloučenin s pufrem: glycinátu hlinitého, aminokyseliny, kyselé soli aminokyseliny a alkalické soli aminokyseliny; použité pufrы jsou schopné udržovat pH směsí na hodnotě 8 až 9.

ES 2 024 993 popisuje orálně podávaný farmaceutický prostředek obsahující jádro, které zahrnuje omeprazol nebo jeho alkalickou sůl v kombinaci se zásaditou sloučeninou, první potah vyrobený z inertní vodou rozpustné pomocné látky a druhé zásadité sloučeniny, a druhý potah, který je enterickým potahem. Jako příklady zásaditých sloučenin, které mohou být zahrnuty v prostředku, jsou zmíněny sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté, hlinité a dihydroxyhlinité sole aminokyselin či kyseliny pyridinkarboxylové. Dále jsou jako příklady zásaditých sloučenin, které mohou být přidávány do jádra, zmíněny také známá protivředová činidla ranitidin a famotidin.

EP 0 277 741 A1 popisuje způsob výroby kulovitých granulí, mající jádro, které je pokryto rozprašovaným práškem, obsahujícím léčivo a slabě substituovanou hydroxypropylcelulózu, během rozprašování s vodným pojivem, jako je 1% (hm./objem) roztok hydroxypropylcelulózy. Je uvedeno, že tímto způsobem jsou získány kulovité granule, které vynikají v tvrdosti a rozpadání se (dezintegraci). Potahovaná jádra mohou být potažena dalšími potahy; jako příklady jsou uvedeny potahy s nepřetržitým uvolňováním, gastrické potahy a enterické potahy. Benzimidazoly vykazující protivředovou aktivitu jsou

zmiňovány jako příklady léčiva a v příkladu 1 a v příkladu 10 je jako léčivo použit lansoprazol. Je však zaznamenáno, že v obou příkladech je lansoprazol použit v kombinaci s velmi podstatným množstvím alkalického stabilizátoru, uhličitanu hořečnatého.

WO 96/23500 popisuje orálně podávaný farmaceutický prostředek obsahující benzimidazolovou sloučeninu, nestálou (labilní) v kyselém prostředí, například omeprazol a lansoprazol, který se získá potažením inertních jader první vrstvou obsahující benzimidazolovou sloučeninu, vodou rozpustný inertní polymer jako je hydroxypropylmethylcelulóza či hydroxypropylcelulóza a farmaceuticky přijatelné pomocné látky poskytující nealkalickou reakci, jako je talek. Následuje potažení druhou vrstvou, obsahující inertní vodou rozpustný polymer jako je hydroxypropylmethylcelulóza či hydroxypropylcelulóza, talek a pigment (barvivo), jako oxid titaničitý, a konečně potažení třetí enterickou vrstvou, obsahující polymer odolný vůči žaludečním šťávám, jako je kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu, zvláčňovadlo jako je triethylcitrát nebo podobná látka a talek. Vrstvy se nanášejí za použití vodných roztoků nebo disperzí.

Podobně WO 97/12580 a WO 97/12581 široce popisují prostředky, které neobsahují alkalicky reagující sloučeniny, zahrnující jádro, které obsahuje v kyselině nestálou benzimidazolovou aktivní složku, přičemž je toto jádro vytvářeno jádérky a aktivní přísadou, smíchanými a poté slisovanými dohromady, kdy aktivní složka není ve formě alkalické sole; dále zahrnují mezilehlou (střední) vrstvu a enterickou vrstvu. V nárocích WO 97/12581 je benzimidazol omezen na omeprazol, kdežto ve WO 97/12580 je omeprazol vyloučen z nároků.

Specifickými jádérky, použitými v příkladech, jsou laktózová jádérka a jádra se připravují nanesením suspenze benzimidazolu ve vodném roztoku hydroxypropylmethylcelulózy na jádérka rozprašováním a následným sušením. K suspenzi může být přidána povrchově aktivní látka jako je "Polysorbate 80" nebo laurylsíran sodný. Vysušená jádérka jsou smíchána se síťovaným povidonem a

lubrikační (kluznou) látkou a získaná směs se lisuje do mikrotablet, které jsou pokrývány mezilehlou vrstvou a enterickou vrstvou.

EP 0 589 981 B1 popisuje orálně podávaný pantoprazolový prostředek odolný vůči žaludečním šťávám, který je ve formě pelet nebo tablet, které obsahují jádro, zahrnující pantoprazol nebo jeho sůl, polyvinylpyrrolidon a/nebo hydroxypropylmethylcelulózu jako pojivo, podle volby mannitol jako plnivo, volitelně další adjuvantní činidla a jednu nebo více zásaditých anorganických sloučenin; jeden nebo více vodou rozpustných mezilehlých potahů; a vnější potah, odolný vůči žaludečním šťávám.

Zásadité anorganické sloučeniny jsou přidávány k zajištění zásadité reakce na jádře, pokud tato není již zajištěna použitím sole pantoprazolu. Během výroby jádra s obsahem pantoprazolu se jako média používá vody nebo směsi vody a isopropanolu.

EP 0 519 144 A1 popisuje způsob výroby prostředku s obsahem omeprazolu, u něhož jsou inertní jádra povlečena třemi vrstvami. První vrstva je získána použitím vodné disperze omeprazolu, hydroxypropylmethylcelulózy, laktózy, L-hydroxypropylcelulózy, laurylsíranu sodného a alkalické látky, dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného. Pro druhou vrstvu se používá vodná disperze hydroxypropylmethylcelulózy. Konečně pro enterický potah, nanášený jako třetí potah, je používán roztok ftalátu a diethylftalátu hydroxypropylmethylcelulózy v acetonu a ethylalkoholu. Také v tomto případě je omeprazol během výroby prostředku vystavený vodnému prostředí.

Dále je uváděno další množství příkladů z dosavadního stavu techniky, v nichž je omeprazol během výroby prostředku vystavován vodnému prostředí.

Podle WO 93/25204 se suchá směs omeprazolu, mannitolu, laurylsíranu sodného a karboxymethylovaného škrobu nanáší na neutrální jádra z cukru a škrobu pomocí pojivového roztoku hydroxypropylmethylcelulózy ve směsi vody a ethanolu, kdy po každém nanesení následuje krok sušení. Vytvářeny jsou také

ochranné vrstvy mannitolu, nanášeného za použití stejného vodného pojivového roztoku hydroxypropylmethylcelulózy jak byl uveden výše, sacharózového sirupu a enterický potah ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy.

Podle ES 2 087 823 jsou omeprazolové mikrogranulární prostředky odolné vůči žaludečním šťávám připravovány potažením neutrálních inertních granulí směsí omeprazolu, ředící látky jako je laktóza, sacharóza, mannitol či sorbitol, a povrchově aktivní látky jako je laurylsíran sodný za použití vodného alkoholového roztoku polyvinylpyrrolidonu (PVP), sacharózy a polyethylenglykolu (PEG) jako pojiva. Poté se nanáší ochranný potah a potah odolný vůči degradaci v žaludku.

PT 101 826 popisuje způsob výroby mikrogranulárního prostředku s omeprazolem, kdy se inertní jádřko ze škrobu a celulózy potahuje aktivní vrstvou, obsahující mikronizovaný omeprazol a alkalické sodné sole. Aktivní vrstva se nanáší jako vodná suspenze, volitelně obsahující další složky jako povrchově aktivní látky, pojiva a rozvolňovadla. Aktivní vrstva se poté naopak potahuje vodou rozpustnou isolační vrstvou a enterickým potahem či potahem odolným proti degradaci v žaludku.

WO 96/37195 popisuje omeprazolový prostředek, obsahující pro stabilizování oxid titaničitý. Stanoveným účelem je získání stálého farmaceutického prostředku, který má jádro obsahující omeprazol a pouze jednoduchý potah. Oxid titaničitý se přidává k jádru s obsahem omeprazolu a volitelně také do enterického potahu. Prostředek se získává nanesením vodné suspenze s obsahem oxidu titaničitého a různých pomocných činidel, jako jsou pojiva, činidla zpozdřující usazování (sedimentaci) a látky upravující pH, stejně jako klesajícího množství omeprazolu, na počáteční jádro, tak, aby nanášená směs nakonec neobsahovala prakticky žádný omeprazol. Po vysušení se nanáší enterický potah.

Je zřejmé, že prostředek používaný k testu stálosti zahrnuje, kromě oxidu titaničitého, podstatné množství alkalické látky, hydrogenfosforečnanu sodného, který je známý jako stabilizátor omeprazolu.

Konečně EP 0 630 235 B1 popisuje způsob výroby pelet se spojitým uvolňováním, kdy se směs, obsahující léčivo v jemně dělené formě a pojivo typu vosku s teplotou tání nad 40°C, peletizuje mechanickým zpracováním směsi v mixeru o vysokém stříhu za přivádění dostatečného množství energie, aby došlo k tání pojiva a proběhla peletizace.

Způsob je uváděn jako případně použitelný pro jakékoli léčivo, které má být podáváno orálně k udržení předem stanovené hladiny v krvi v průběhu celého dne. Omeprazol je zmiňován jako možný kandidát, ale žádný z fungujících příkladů se netýká výroby prostředku s obsahem omeprazolu.

Jak ukazuje výše zmíněný výčet dosavadního stavu techniky, bylo předloženo mnoho návrhů, týkajících se výroby prostředků s obsahem omeprazolu a jiných vůči kyselinám nestálých benzimidazolů pro orální podání.

### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález přesto poskytuje nové pojetí výroby orálních farmaceutických prostředků, obsahujících 2-[[[(2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol, vykazující protivředovou aktivitu, kde imidazol může být začleněn do prostředku bez použití vody nebo organických rozpouštědel, o nichž je známo, že jsou pro stálost benzimidazolu, a zvláště pak omeprazolu, škodlivé, za současného zachování odpovídajícího rozpouštění, umožňujícího dostatečnou absorpci v úzkém absorpčním okně pro benzimidazoly ve střevu.

Tento cíl je dosažen použitím techniky potahování taveninou k opatření předem formovaných jader, jako jsou tzv. nonpareil, vyrobené ze sacharózy a škrobu, vrstvou potahu obsahujícího benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově

aktivní látku v matrixu (základní hmotě) taveninové potahovací látky, sestávající v podstatě z jednoho či více esterů glacerolu a mastných kyselin.

Nadto je poskytována vrstva enterického potahu jako vnější potah a mezilehlá potahová vrstva k ochraně benzimidazolu vůči degradaci přísadami enterického potahu.

Pokud je tato technika používána podle vynálezu, není nutné používat žádné alkalické sloučeniny nebo sole pro další stabilizaci benzimidazolu. Je tak vyloučeno riziko poškození enterického potahu z vnitřku, působené alkalickými sloučeninami, které se vylouhovaly z jádra.

Předkládaný vynález tedy poskytuje orální farmaceutický prostředek obsahující jako aktivní složku 2-[[[(2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol vykazující protivředovou aktivitu a tento prostředek obsahuje granule, mající v podstatě inertní jádro, potahované i) vrstvou inertního potahu obsahující benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, ii) vrstvou vnějšího potahu který je enterickým potahem, a iii) mezilehlou potahovou vrstvou, oddělující vrstvou enterického potahu od vrstvy inertního potahu k ochraně benzimidazolu vůči štěpení přísadami z enterického potahu.

Počáteční pokusy, usilující výrobu prostředků pro orální podávání s obsahem omeprazolu za použití taveninového peletizačního postupu jako je ten, popsáný v EP 0 630 235 B1 pro výrobu jader s obsahem omeprazolu, byly opuštěny vzhledem k nevyhovujícím schopnostem rozpouštění výsledných prostředků.

Ovšem nyní bylo zjištěno, že vytvořením prostředků na bázi granulí, majících v podstatě inertní jádro, pokryté vrstvou inertního potahu, obsahujícího benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a

mastných kyselin, může být získán omeprazolový prostředek, vykazující odpovídající farmakologické vlastnosti, srovnatelné s vlastnostmi komerčního omeprazolového výrobku, prodávaného pod zapsanou značkou Losec®. (Losec® je poskytován jako želatinové tobolky, které, podle informací dostupných na jeho obalu, obsahují entericky potahované granule zahrnující omeprazol, mannitol, hydroxypropylcelulózu, mikrokrystalickou celulózu, bezvodou laktózu, laurylsíran sodný, dihydrát fosforečnanu sodného, hydroxypropylmethylcelulózu, kopolymer kyseliny methakrylové, Macrogol 400 (polyethylenglykol 400), stearát hořečnatý, oxid titaničitý a oxid železitý.)

Estery glykolu a mastných kyselin, použité jako taveninová potahová látka vytvářející matrix pro vrstvu obsahující benzimidazol v prostředí podle vynálezu jsou přírodními nebo syntetickými látkami, odbourávatelnými v organismu normálním systémem metabolismu tuků.

Funkcí matrixu (základní látky) je zadržovat přísady inertní potahové vrstvy společně ve sjednocené, ne však nezbytně kompaktní vrstvě. Mastná povaha taveninové potahovací látky znamená, že kromě toho účinku, že váže částice dalších přísad ve vrstvě dohromady, bude mít taveninová potahová látka také ten účinek, že povléká částice tenkou vrstvou, která je chrání vůči vlhkosti dokud nejsou odbourávány v trávicí trubici.

Upřednostňovanou přísadou pro taveninovou potahovou látku je tuk typu nazývaného "tuhý tuk" nebo "adeps solidus", který, podle evropského lékopisu 1997, sestává ze směsi triglyceridů, diglyceridů a monoglyceridů, která může být získána buď esterifikací mastných kyselin přírodního původu glycerolem nebo transesterifikací přírodních tuků, a má teplotu tání 30 až 45°C. Běžným použitím tuhého tuku je čípkový základ.

Další upřednostňovanou přísadou pro taveninovou potahovou látku je glycerylmonostearát a zvláště glycerylmonostearát 40-50, který se s výhodou používá v kombinaci s tuhým tukem. Podle výše uvedeného lékopisu je glycerylmonostearát 40-50 směsí monoacylglycerolu, hlavně stearyl- a

palmitoylglycerolu, spolu s různým množstvím di-a triacylglycerolů. Jeho teplota tání je 54 až 64°C a obsahuje nejméně 40,0 % a nejvýše 50 % monoacylglycerolů, počítaných jako dihydroxypropylmonostearát.

Hmotnostní poměr tuhého tuku a glycerylmonostearátu 40-50 se pohybuje, pokud jsou společně použity v prostředku podle vynálezu, typicky v rozmezí od 100:1 do 1:2 a s výhodou v rozmezí od 20:1 do 5:2.

Vzhledem k teplotně citlivé povaze např. omeprazolu, mělo by být použití taveninových potahových látek s vyššími teplotami tání s výhodou vyloučeno. Na druhou stranu by teplota tání taveninové potahovací látky neměla být tak nízká vzhledem k nynějším obtížím při manipulaci s prostředkem. V souhlasu s tím bude teplota tání taveninové potahovací látky typicky v rozmezí od 30 do 60°C, zvláště pak v rozmezí od 30 do 50°C a konkrétněji v rozmezí od 35 do 45°C. Taveninové potahovací látky mající teplotu tání v blízkosti teploty těla, přibližně kolem 37°C, jsou zvláště upřednostňovány z toho důvodu, že jsou velmi snadno absorbovatelné ve střevu.

Benzimidazol bude v prostředku začleněn v jemně dělené formě a s výhodou v mikromleté formě. Velikost částic bude typicky < 50 μm a lépe < 25 μm, jako < 20 μm nebo dokonce < 10 μm.

Rozvolňovadlo se do matrixu přidává k umožnění výstavby benzimidazol obsahující vrstvy o příslušné tloušťce při zachování odpovídající rychlosti rozpouštění aktivní přísady po rozpuštění enterického potahu v tenkém střevu. Dále se přidává povrchově aktivní látka.

Rozvolňovadlem používaným v matrixu je s výhodou typ nazývaný superrozvolňovadlo (superdesintegrační činidlo), přičemž odborníkům v oboru jsou rozvolňovadla tohoto typu dobře známá. Jako příklady takových rozvolňovadel mohou být zmíněny následující látky: zesíťované polyvinylpyrrolidony, zejména zesíťovaný povidon, modifikované škroby, zejména sodný glykolát škrobu, modifikované celulózy, zvláště sodná

kroskarmelóza (zesíťovaná sodná karboxymethylcelulóza) a LHPC (slabě substituovaná hydroxypropylcelulóza, low substituted hydroxypropyl cellulose).

Sodná kroskarmelóza je například obchodně využívána pod firemním jménem Ac-Di-Sol a sodný glykolát škrobu pod firemními názvy Primojel a Explotab. Kollidon CL a Polyplasdone XL jsou komerční výrobky zesíťovaného povidonu.

V současně upřednostňovaném ztělesnění se jako rozvolňovadlo používá zesíťovaný povidon.

Povrchově aktivní látkou používanou v matrixu bude typicky neiontového nebo aniontového typu, jako Polysorbate 80 nebo laurylsíran sodný, přičemž druhá ze zmiňovaných látek je v současnosti upřednostňovanou povrchově aktivní látkou pro uvedené použití.

V podstatě inertní jádra, používaná v prostředku podle vynálezu, budou typicky v podstatě kulovitého tvaru a v podstatě jednotné velikosti pro poskytnutí dobře definovaného povrchu pro vrstvu potahu, začleňujícího aktivní přísadu, i když jádra jiných tvarů a směsi jader o různých velikostech mohou být použity, pokud poskytnou prostředek s odpovídajícími vlastnostmi. Jádra by měla být připravena ze v zásadě inertních materiálů, jako jsou materiály zvolené z cukrů, škrobů, modifikovaných škrobů, polymerů a kombinací takových látek.

V upřednostňovaném ztělesnění jsou používána jádra na bázi sacharózy a škrobu, mající v podstatě kulovitý tvar, která byla uvedena do obchodního využívání pod označením nonpareil. Takové výrobky mohou být například získány pod zapsanou značkou Nu-Pareil®. Tyto výrobky jsou nabízeny v různých velikostech, obvykle odpovídajících číslům US standardních sít. Velikosti budou typicky v rozsahu od 200 do 1500  $\mu\text{m}$ , velikosti ok 14/18, 16/20, 18/20, 20/25, 25/30 a 30/35 odpovídají velikostem částic v rozmezích 1400-1000, 1180-850, 1000-850, 850-710, 710-610 a 600-500  $\mu\text{m}$ . V předkládaném

upřednostňovaném ztělesnění jsou používána jádra o velikosti v rozmezí od 850 do 1000  $\mu\text{m}$ .

V oboru je obecně známo, že vnější enterický potah je poskytován k ochraně prostředku vůči degradaci v žaludku.

Příklady materiálů, které mohou být k takovému účelu použity, zahrnují, ne však výhradně, ftalát acetátu celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, sukcinát acetátu hydroxypropylmethylcelulózy, ftalát polyvinylacetátu, trimellitát acetátu celulózy, karboxymethylethylcelulózu, různé kopolymery kyseliny methakrylové, jako jsou kopolymery kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu, a šelak.

Pokud je to žádoucí, mohou být přidána různá pomocná činidla jako jsou zvláčňovadla, barviva, kluzné látky a podobně. Příklady látek, které mohou být k takovému účelu použité, zahrnují, ne však výhradně, triethylcitrát a další estery kyseliny citronové, estery kyseliny ftalové, dibutylsebakát, triacetin, cetylalkohol, polyethylenglykoly a polysorbáty. Oxid titaničitý a oxid železitý mohou být zmíněny jako nelimitující příklady vhodných barviv a talem a oxid křemičitý jako nelimitující příklady vhodných kluzných činidel, používaných v enterickém potahu.

V nyní upřednostňovaném ztělesnění zahrnuje enterická potahová vrstva kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu v kombinaci s triethylcitrátem a mikromletým talkem.

Mezilehlá potahová vrstva je poskytnuta pro ochranu omeprazolu vůči degradaci přísadami z enterické vrstvy. Jako příklady materiálů, které mohou být k takovému účelu použité, mohou být zmíněny, ne však výhradně, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a polyvinylpyrrolidon. Pokud je to žádoucí, mohou být přidána různá pomocná činidla jako jsou zvláčňovadla, barviva, kluzné látky a podobně, jak byla zmíněna výše.

V nyní upřednostňovaném ztělesnění zahrnuje mezilehlá potahová vrstva hydroxypropylmethylcelulózu v kombinaci s oxidem titaničitým a mikromletým talkem.

Mezilehlá vrstva může ovšem rovněž zahrnovat vrstvu taveninové potahovací látky, v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, volitelně včetně pomocných činidel jako je rozvolňovadlo a/nebo povrchově aktivní látka, ovšem bez benzimidazolu, přičemž je uvedena vrstva poskytnuta buď jako jediná mezilehlá potahová vrstva, nebo jako doplňková vrstva.

Poměrná množství, vyjádřená hmotnostně, přísad v prostředku podle vynálezu budou typicky taková, jak je označeno níže v Tabulce 1, kde jsou označena také upřednostňovaná množství, přičemž celkové množství přísad uvedených v tabulce a jakékoli jiné přísady přítomné v granulích dávají 100 %:

Tabulka 1

přísada	typické množství	upředn. množství
benzimidazol	3 - 20 %	10 - 15 %
povrchově aktivní látka	0,5 - 10 %	1,5 - 5,0 %
rozvolňovadlo	0,5 - 15 %	2,5 - 10,0 %
inertní jádra	60 - 90 %	70 - 80 %
ester glycerolu	2 - 15 %	3 - 10 %

V upřednostňovaném ztělesnění je prostředek podle vynálezu rozdělen v želatinových tobolkách, každá tobolka typicky obsahuje jednotku dávky, jako je dávka 10, 20 nebo 40 mg omeprazolu, 40 mg pantoprazolu či 15 nebo 30 mg lansoprazolu. Speciálně zmíněné dávky odpovídají dávkám, obsaženým v tobolkových prostředcích, které se nyní prodávají.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby orálně podávaných farmaceutických prostředků jak byly uvedeny výše, a tento způsob obsahuje krok poskytnutí v podstatě inertních jader s potahovou vrstvou obsahující benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky, zásadně sestávající z jednoho či z více esterů glycerolu a mastných kyselin, postupem potahování taveninou.

Zvláště se vynález týká způsobu, zahrnujícího kroky:

- i) smíchání benzimidazolu s povrchově aktivní látkou a rozvolňovadlem,
- ii) smísení směsi, získané v kroku (i), s v podstatě inertními jádry za udržování teploty nad teplotou tání taveninové potahovací látky,
- iii) přidání taveninové potahovací látky ke směsi, získané v kroku (ii) za mísení a zahřívání na teplotu vyšší, než je teplota tání taveninové potahovací látky,
- iv) pokračování mísení a zahřívání na teplotu vyšší, než je teplota tání taveninové potahovací látky, dokud není dosaženo odpovídajícího potažení jader,
- v) ochlazení potažených jader získaných v kroku (iv) na teplotu místnosti.

Jádra, která jsou v podstatě inertní, se s výhodou zahřívají na teplotu převyšující teplotu tání taveninové potahovací látky před mísením v kroku (ii), čímž se usnadní proces potahování. Obvykle bude odpovídající teplotou hodnota 0 až 20°C a zejména 5 až 15°C nad teplotou tání taveninové potahovací látky.

Taveninová potahovací látka může být přidána jako tavenina v kroku (iii) nebo může být přidána jako pevná látka, například jako jemně dělená pevná látka, jako jsou jemné vločky. V nyní upřednostňovaném ztělesnění se přidává jako tavenina.

Po získání odpovídajícího potažení jader se potahovaná jádra ochladí na teplotu místnosti. Chlazení se může provádět v jednom nebo ve více krocích. V nyní upřednostňovaném ztělesnění se ochlazení provádí ve dvou krocích, přičemž první krok se provádí za nepřetržitého míchání, dokud se nedosáhne teploty slabě

převyšující bod tání taveninové potahovací látky, a druhý krok se provádí ochlazením v nádobě.

V konkrétním ztělesnění postup zahrnuje další kroky potahování získaných v podstatě inertních jader, potažených vrstvou potahu, obsahující benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku, mezilehlou potahovou vrstvou a vnější potahovou vrstvou, přičemž touto vnější potahovou vrstvou je enterický potah a mezilehlá potahová vrstva je přizpůsobena k ochraně omeprazolu vůči degradaci přísadami enterického potahu.

Nakonec mohou být získané potahované granule umístěny do želatinových tobolek, kdy každá tobolka typicky obsahuje jednotku dávky, jako je dávka 10, 20 nebo 40 mg omeprazolu, dávka 40 mg pantoprazolu či dávka 15 nebo 30 mg lansoprazolu.

Vynález bude nyní dále popsán v následujících příkladech, na něž se však neomezuje.

### Příklady provedení vynálezu

#### **Příklad 1**

##### A. Potahování inertních jader vrstvou obsahující omeprazol

I	omeprazol, mikromletý	240,0 g
II	laurylsíran sodný	60,0 g
III	Kollidon CL (zesíťovaný povidon)	100,0 g
IV	Nu-Pareil PG 18/20	1400,0 g
V	Witepsol H 15*)	94,1 g
VI	glycerylmonostearát 40-50	94,1 g
VII	směs složek V a VI	75,0 g
VIII	směs složek V a VI	12,0 g

\*) pevný tuk mající teplotu tání 35° C.

Složky I, II a III se intenzivně míchají a zahřívají na teplotu 40°C. Poté je složka IV mísená se směsí I + II + III po dobu 30 sekund v mísiči, předehrátém na přibližně 40°C.

Do mísiče se přidá 75 g jemně dělené směsi V a VI a mísí se přibližně 2 minuty se směsí I + II + III + IV. Teplota produktu po mísení činí 43°C.

Poté se přidá 12,0 g jemně dělené směsi V a VI a mísení pokračuje přibližně 3 minuty, dokud není dosaženo teploty produktu 45°C.

Po dalším mísení po dobu 2 minut při teplotě pláště 35°C se produkt vyjme z mísiče a přenesení do misek pro další ochlazení na teplotu místnosti.

#### B. Potahování mezilehlou vrstvou

250 g pelet, připravených podle postupu (A), se přenesení do kombinovaného potahovacího přístroje, v němž jsou potaženy 144,5 g potahovací tekutiny, získané smícháním 15 dílů HPMC 5, 6 dílů mikromletého talku, 6 dílů oxidu titaničitého a 285 dílů přečištěné vody, přičemž všechny díly jsou hmotnostní díly.

Po sušení probíhající 30 minut při 30°C se produkt ochladí na teplotu místnosti a zváží se.

#### C. Potahování enterickým potahem.

Potahované pelety, získané postupem (B), se potahují 250 g čerstvě připravené potahovací tekutiny, získané smícháním směsí 22,5 dílu mikromletého talku, 0,5 dílu emulze působící proti pění, 4,5 dílu Citroflexu 2 (triethylcitrátu) a 78 dílů přečištěné vody, se směsí 135 dílů Eudragitu L 30 D - 55 (vodné

disperse kopolymeru kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu) a 60 dílů přečištěné vody, přičemž všechny uvedené díly jsou díly hmotnostní.

## Příklad 2

### A. Potahování inertních jader vrstvou obsahující omeprazol.

I	omeprazol, mikromletý	2880,0 g
II	laurylsíran sodný	720,0 g
III	Kollidon CL (zesíťovaný povidon)	1200,0 g
IV	Nu-Pareil PG 18/20	16,80 kg
V	Witepsol H 15	1128,0 g
VI	glycerylmonostearát 40-50	72,0 g

Směs složek I + II + III, získaná mísením v mísiči, se přidá do mísiče obsahujícího složku IV, předehřátého na teplotu asi 40°C, za míchání rychlostí 140 otáček za minutu. Mísení poté pokračuje 30 sekund při zahřívání na teplotu pláště 40 - 45°C.

Kapalná směs složek V + VI, zahřátá na teplotu 45 - 50°C, se přidá za míchání rychlostí 140 otáček za minutu. Přibližně 10 % směsi V + VI se zadrží. Mísení se provádí při míchání rychlostí 140 otáček za minutu po dobu 2 minut. Po oškrábání stěn dle potřeby pokračuje mísení dalších 30 sekund. Přidá se zbývajících 10 % V + VI a mísení pokračuje po dobu 2 minut. Poté se teplota pláště sníží na 38°C a mísení pokračuje 2 minuty při rychlosti 140 otáček za minutu.

Produkt se přenesení do misek k ochlazení na teplotu místnosti.

Podíl pelet o velikosti 0,8 až 1,25 mm se získá proséváním.

Získané pelety mohou být opatřeny mezilehlou a enterickou potahovou vrstvou podobným způsobem, jaký byl popsán v Příkladu 1.

Průzkumná studie biologické rovnocennosti.

Želatinové tobolky o velikosti 1, obsahující 220 mg granulí připravených podle Příkladu 1 (obsah omeprazolu 20 mg), byly srovnány s komerčními tobolkami Losec®, obsahujícími 20 mg omeprazolu v randomizované zkřížené studii, prováděné na 8 zdravých mužích.

Výsledky jsou znázorněny v následující tabulce 2, uvádějící maximální koncentraci v plazmě,  $C_{\max}$ , dobu nezbytnou pro získání maximální koncentrace v plazmě,  $T_{\max}$ , a plochu pod křivkou koncentrace v plazmě,  $AUC_{0-\infty}$ , pro oba výrobky, stejně jako  $F_{\text{rel}}$ , poměr mezi  $AUC_{0-\infty}$  výrobku podle vynálezu a  $AUC_{0-\infty}$  známého výrobku. Stanoveny jsou střední hodnota, standardní odchylka SD, střední chyba průměru SEM a CV% hodnota, přičemž CV% vyjadřuje standardní odchylku, SD, jako procentní údaj střední hodnoty.

Jak bude zřejmé, biologická dostupnost výrobku podle vynálezu je srovnatelná s biologickou dostupností známého výrobku. Ovšem rovněž se zdá, že rozdíly v biologické dostupnosti mezi jednotlivými osobami byly menší u výrobku podle vynálezu než u známého výrobku, čemuž nasvědčují nižší hodnoty CV% pro  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-\infty}$ .

Tabulka 2

subjekt	prostředek podle vynálezu (A)				Losec® (B)				F <sub>rel</sub>	
	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng/ml).h	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng/ml).h	AUC <sub>0-∞</sub> (A)	AUC <sub>0-∞</sub> (B)		
1	849,78	4,0	2672,5	933,44	2,5	4089,5	0,65			
2	235,18	1,5	458,6	300,96	1,0	494,0	0,93			
3	646,57	1,0	995,7	277,73	2,5	676,5	1,47			
4	476,54	1,0	751,6	495,37	1,5	1128,3	0,67			
5	317,22	1,0	312,7	95,61	3,0	155,0	2,02			
6	246,62	2,0	458,9	247,62	3,0	474,1	0,97			
7	226,85	2,0	397,0	192,63	3,0	415,9	0,95			
8	408,74	2,0	489,3	260,74	1,0	342,3	1,43			
střední h.	425,94	1,8	817,0	350,51	2,2	972,0	1,14			
SD	223,98	1,0	781,4	261,07	0,9	1291,1	0,47			
SEM	79,19	0,4	276,3	92,30	0,3	456,7	0,17			
CV%	52,6	55,0	95,6	74,5	40,4	132,9	41,2			

## Testy rozpouštění

Stanovení kvantitativního obsahu omeprazolu v peletách připravených podle Příkladu 1.

Provedeno bylo 6 stanovení. Vzorby byly analyzovány vysokotlakou kapalinovou chromatografií, HPLC. Střední hodnota činila 8,6 mg omeprazolu ve 100 mg pelet s relativní standardní odchylkou 3,8 %.

Stanovení kvantitativního obsahu omeprazolu v peletách připravených podle Příkladu 1, po míchání v 0,1 N HCl 120 minut při 37°C.

Šest stanovení bylo provedeno po míchání pelet v 0,1 N HCl po dobu 120 minut při 37°C. Vzorby byly analyzovány prostřednictvím HPLC. Střední hodnota činila 8,7 mg omeprazolu ve 100 mg pelet s relativní standardní odchylkou 4,3 %.

Rozpouštění omeprazolu z pelet připravených podle Příkladu 1, po míchání v 0,1 N HCl 120 minut při 37°C.

Šest stanovení bylo provedeno v rozpouštěcím přístroji při pH 7,2 po míchání pelet v 0,1 N HCl po dobu 120 minut při 37°C. Vzorby byly analyzovány prostřednictvím HPLC.

Po 60 minutách bylo více než 89 % obsahu omeprazolu v peletách rozpuštěno s relativní standardní odchylkou 1 %.

Procentní hodnoty rozpouštění po 15, 30 a 120 minutách činily 90 %, 87 % a 85 %.

Rozpouštění omeprazolu z pelet připravených podle Příkladu 2, po míchání v 0,1 N HCl 120 minut při 37°C.

Čtyři vsádky entericky potahovaných pelet, připravených podle Příkladu 2, byly testovány vzhledem k rozpouštění po míchání v 0,1 N HCl po dobu 120 minut při 37°C, jak bylo popsáno výše.

Výsledky jsou uvedeny v následující Tabulce 3.

Tabulka 3. Rozpouštění v procentech.

vsádka č.	0 minut	15 minut	30 minut	60 minut	120 minut
805302	0	88	91	94	91
806001	0	83	85	85	82
807001	0	77	81	82	80
807601	0	81	89	92	89

V předchozím byl vynález popsán pomocí specifických příkladů upřednostňovaných ztělesnění. Bude však zřejmé, že odborníkem z oboru mohou být vytvořeny různé modifikace, aniž by byl překročen duch a rozsah vynálezu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek podávaný orálně, obsahující jako aktivní složku 2-[[[(2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazol vykazující protivředovou aktivitu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje granule mající v podstatě inertní jádro, potahované i) vnitřní potahovou vrstvou obsahující benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky, v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, ii) vnější potahovou vrstvou, která je enterickým potahem, a iii) mezilehlou potahovou vrstvu, oddělující enterickou potahovou vrstvu od vrstvy vnějšího potahu k ochraně benzimidazolu vůči degradaci přísadami z enterického potahu.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že taveninová potahovací látka má teplotu tání v rozmezí od 30°C do 60 °C, zvláště v rozmezí od 30 °C do 50°C a ještě lépe v rozmezí od 35°C do 45°C.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že taveninová potahová látka v podstatě sestává ze směsi tuhého tuku a glycerylmonostearátu 40-50.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že poměr hmotností tuhého tuku a glycerylmonostearátu 40-50 se pohybuje v rozmezí od 100:1 do 1:2 a lépe v rozmezí od 20:1 do 5:2.

5. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozvolňovadlem je superrozvolňovací činidlo, zejména zesíťovaný povidon.

6. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzimidazol je mikromletý.

7. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látkou je aniontová nebo neiontová povrchově aktivní látka, zvláště laurylsíran sodný.

8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v podstatě inertními jádry jsou tak zvané nonpareil, kulovité granule, vyrobené ze sacharózy a škrobu, mající velikost v rozmezí od 200 do 1500  $\mu\text{m}$ , zvláště pak v rozmezí od 850 do 1000  $\mu\text{m}$ .

9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že enterická potahová vrstva obsahuje kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu, volitelně v kombinaci se zvláčňovadlem, zejména triethylcitrátem, a/nebo jinými možnými pomocnými činidly, zvláště s mikromletým talkem.

10. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že mezilehlá potahová vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu, volitelně v kombinaci s oxidem titaničitým, mikromletým talkem a/nebo jinými možnými pomocnými činidly.

11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že enterická potahová vrstva obsahuje vrstvu taveninové potahovací látky v podstatě sestávající z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, volitelně včetně pomocných činidel jako je rozvolňovadlo a/nebo povrchově aktivní látka, avšak bez benzimidazolu.

12. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzimidazolem je omeprazol, pantoprazol či lansoprazol.

13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je poskytován jako jednotka dávky v

želatinové tobolce, zvláště jako jednotka dávky 10, 20 či 40 mg omeprazolu, 40 mg pantoprazolu či 15 nebo 30 mg lansoprazolu.

14. Způsob výroby orálního farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok zajištění v podstatě inertních jader s potahovou vrstvou, která obsahuje benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky, sestávající v podstatě z jednoho či více esterů glycerolu a mastných kyselin, metodou potahování taveninou.

15. Způsob výroby podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje kroky

- i) smíchání benzimidazolu s povrchově aktivní látkou a rozvolňovadlem,
- ii) smísení směsi, získané v kroku (i), s jádry v podstatě inertními při zahřívání na teplotu vyšší než je teplota tání taveninové potahovací látky,
- iii) přidání taveninové potahovací látky ke směsi, získané v kroku (ii) za mísení a zahřívání na teplotu vyšší, než je teplota tání taveninové potahovací látky,
- iv) pokračování mísení a zahřívání na teplotu vyšší, než je teplota tání taveninové potahovací látky, dokud není dosaženo odpovídajícího potažení jader, a
- v) ochlazení potahovaných jader získaných v kroku (iv) na teplotu místnosti.

16. Způsob výroby podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v podstatě inertní jádra se zahřejí na teplotu vyšší, než je teplota tání taveninové potahovací látky, před smísením v kroku (ii).

17. Způsob výroby podle nároku 15 či 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že taveninová potahovací látka se přidává jako tavenina v kroku (iii).

18. Způsob výroby podle nároku 15 či 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že taveninová potahovací látka se přidává jako jemně dělená pevná látka v kroku (iii).

19. Způsob výroby podle kteréhokoli z nároků 15 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ochlazení na teplotu místnosti v kroku (5) se provádí ve dvou krocích, přičemž první krok se provádí za nepřetržitého míchání, dokud se nedosáhne teploty slabě převyšující teplotou tání taveninové potahovací látky a druhý krok se provádí chlazením v nádobě.

20. Způsob výroby podle kteréhokoli z nároků 14 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje další kroky potahování získaných v podstatě inertních jader, potažených potahovou vrstvou obsahující benzimidazol, rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku v matrixu taveninové potahovací látky, mezilehlou potahovou vrstvou a vnější potahovou vrstvou, přičemž vnější potahová vrstva je enterickým potahem a mezilehlá potahová vrstva je přizpůsobena k ochraně benzimidazolu vůči degradaci přísadami enterického potahu.