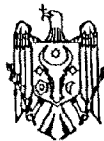




MD 4900 B1 2024.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4900** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *A61K 38/46* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2022 0054 (22) Data depozit: 2021.06.10 (31) Nr.: 202011024325 (32) Data: 2020.06.10 (33) Țara: IN (41) Data publicării cererii: 2023.05.31, BOPI nr. 5/2023	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2024.08.31, BOPI nr. 8/2024 (85) 2022.12.07 (86) PCT/IN2021/050563, 2021.06.10 (87) WO 2021/250700 A1, 2021.12.16
(71) Solicitant: KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED, IN (72) Inventatori: GUPTA Sanjeev, IN; GUPTA Rajeev, UA; CHANDRASHEKHAR Tg, IN; MUKHERJEE Swati, IN; BHARDWAJ Vineet, IN; BALI Vikas, IN (73) Titular: KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED, IN (74) Mandatar autorizat: ȘCERBANIUC Sergiu	

(54) Compoziție farmaceutică de pancreatină și procedeu de preparare a acesteia

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o compoziție farmaceutică solidă pentru administrare orală de pancreatină și la un procedeu de preparare a acesteia.

Compoziția farmaceutică orală solidă, preparată prin procedeul, descris în prezenta

2
invenție, este, de asemenea, stabilă atunci când este supusă testării stabilității la temperatura de 30°C și umiditatea relativă (RH) de 75% pentru o perioadă de cel puțin trei luni.

Revendicări: 14

MD 4900 B1 2024.08.31

(54) Pancreatin pharmaceutical composition and method for its preparation

(57) Abstract:

1
The invention relates to a solid oral pancreatin pharmaceutical composition and to a method for its preparation.

The oral solid pharmaceutical composition prepared by the method described

2
in the present invention is also stable when tested for stability at 30°C and 75% relative humidity (RH) for at least three months.

Claims: 14

(54) Фармацевтическая композиция панкреатина и способ его приготовления

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к твердой пероральной фармацевтической композиции панкреатина и к способу ее приготовления.

Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения, приготовленная способом, описанным в

2
настоящем изобретении, также стабильна при тестировании на стабильность при температуре 30°C и относительной влажности (ОВ) 75% в течение по меньшей мере трех месяцев.

П. формулы: 14

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

5 Prezentă invenție se referă la o compoziție farmaceutică solidă pentru administrare orală de pancreatină și la un procedeu de preparare a acesteia.

Pancreatina este un extract derivat din glandele pancreatice porcine. Conține diferite enzime digestive, precum lipaze, proteaze și amilaze. Este utilizat în tratamentul insuficienței pancreatice exocrine (IPE) cauzat de fibroza chistică, pancreatita cronică, pancreatectomie și alte afecțiuni.

10 Pancreatina manifestă o activitate optimă în condiții aproape neutre și ușor alcaline. În condiții gastrice, devine inactivată care rezultă în pierderea activității biologice. Datorită incompatibilității pancreatinei cu mediul acid prezent din stomacul uman, compozițiile pancreatinei sunt în general acoperite cu un polimer de acoperire enterosolubil, astfel încât enzimele să rămână intacte în timpul tranzitului lor prin stomac, până când ajung în partea superioară a intestinului, cum ar fi duodenul.

15 În sursă se descrie o acoperire enterosolubilă care cuprinde cel puțin un agent de formare a filmului și un plastifiant care este un amestec de alcool cetilic și trietilcitrat, care sunt prezenți în mod colectiv într-o cantitate mai mare de 3% din masă față de cel puțin un agent de formare a filmului și în care raportul masă/masă dintre alcoolul cetilic și trietilcitratul este de la 0,05:1 până la 1:1 [1]. Formulările C, D, E, F și I conținând numai trietilcitrat ca plastifiant sunt exemplificate că nu au atributele tehnice dorite și, prin urmare, nu sunt compoziții preferate.

20 În sursă se descrie procesul de fabricare a nucleelor de micropeleți de pancreatină. Conform exemplelor prezentate în specificație, procesul utilizează 20% m/m sau mai mult liant în raport cu greutatea nucleului [2].

25 Există necesitatea de a oferi pacienților compoziții de pancreatină, care nu numai că sunt în conformitate cu recomandările autorităților guvernamentale din domeniul sănătății care limitează utilizarea anumitor excipienți, cum ar fi uleiul mineral (de exemplu, Codul Reglementărilor Federale al SUA, 21 CFR §201.302) și plastifianți monomerici esteri ai acidului ftalic, precum ftalatul de dibutil (de exemplu, Directiva 2003/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 26 mai 2003 pentru a 25-a modificare a Directivei 76/769/CEE a Consiliului), dar, de asemenea, previne aportul de cantități mari de aditivi pe lângă faptul că este eficient din punct de vedere al costurilor.

30 Solicitanții au dezvoltat cu succes o compoziție farmaceutică orală solidă ce conține pancreatină, care evită ingestia unor cantități excesive de aditivi. Compoziția farmaceutică orală solidă a prezentei invenții este preparată printr-un procedeu, care nu este doar simplu, robust, dar este, de asemenea, viabil din punct de vedere comercial. În plus, compoziția farmaceutică orală solidă preparată prin procedeul invenției este în conformitate cu recomandările autorităților guvernamentale din domeniul sănătății și este, de asemenea, stabilă atunci când este supusă testării în condiții de stres, de exemplu la temperatura de 30°C și umiditatea relativă (RH) de 75% pentru o perioadă de cel puțin trei luni.

40 Un obiectiv principal al prezentei invenții este de a furniza o compoziție farmaceutică orală solidă de pancreatină.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este de a furniza o compoziție farmaceutică orală solidă de pancreatină, în care respectiva compoziție cuprinde un nucleu și cel puțin un strat de acoperire enterosolubil peste nucleu.

45 Un alt obiectiv al prezentei invenții este de a furniza un procedeu eficient din punct de vedere al costurilor de preparare a compoziției farmaceutice orale solide de pancreatină, în care respectiva compoziție prezintă rezistență la acidul gastric, dizolvare și stabilitate la depozitare, care este fie superioară sau comparabilă cu cea a produselor existente pe piață, în virtutea selecției excipienților și procedurii de fabricare.

50 Următoarele exemple de realizare descriu în continuare obiectivele prezentei invenții, cu toate acestea, invenția divulgată nu este limitată la exemplele de realizare particulare descrise în continuare și se extinde pentru a acoperi modificările evidente unui specialist în domeniu.

55 Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția farmaceutică orală solidă cuprinde: a) un nucleu care conține o cantitate de pancreatină eficientă terapeutic, cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, unde nucleul conține cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportată la masa totală a nucleului; b) un strat de acoperire enterosolubil peste nucleu, care cuprinde cel puțin un agent de acoperire enterosolubil, un plastifiant și cel puțin un agent antiaderent.

Într-un alt exemplu preferat de realizare a invenției, compoziția farmaceutică orală solidă

cuprinde: a) un nucleu care conține o cantitate eficientă terapeutic de pancreatină cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, unde nucleul conține cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportată la greutatea totală a nucleului; b) un strat de acoperire enterosolubil peste nucleu, care cuprinde cel puțin un agent de acoperire enterosolubil, un plastifiant care nu este prezent sub formă de amestec și cel puțin un agent antiaderent.

Un alt exemplu de realizare a prezentei invenții descrie procesul de preparare a compoziției farmaceutice orale solide de pancreatină, care cuprinde etapa de amestecare a pancreatinei cu cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, granulara umedă a amestecului, măcinarea granulelor, extrudarea masei umede urmată de sferonizarea extrudatelor obținute, uscarea peletilor, acoperirea peletilor cu o soluție de polimer enterosolubil.

În compoziția farmaceutică orală solidă a prezentei invenții, excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic cuprind agenți de legare, agenți de acoperire enterosolubili, plastifianți și agenți antiaderenți.

Această specificație se încheie cu afirmații care evidențiază și susțin în mod distinct faptul că, ceea ce este considerat invenție, poate fi înțeles mai ușor prin citirea următoarei descrieri detaliate a invenției și studiul exemplurilor incluse.

Termenul „compoziție”, așa cum este utilizat aici, ca și în compoziție farmaceutică, are scopul de a cuprinde un produs medicamentos care conține pancreatină și alt(e) ingredient(e) inert(e).

Asemenea compoziții farmaceutice sunt sinonime cu „formulare” și „formă dozată”. Compozițiile farmaceutice ale invenției includ, dar nu se limitează la extrudați, peleti, micropeleti, microsfere, microcomprimate, granule, granulate, comprimate, comprimate cu eliberare modificată, mini-comprimate, capsule cu conținut de peleti și altele. Preferabil, compoziția farmaceutică se referă la capsule cu conținut de peleti acoperiți cu un înveliș enterosolubil.

Termenul de „pancreatină”, așa cum s-a utilizat aici, este sinonim cu „enzimă pancreatică”, „acid pancreatic” și „pancrealipază”.

Termenul „eliberare imediată (EI)”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la compozițiile farmaceutice care conțin pancreatină și care nu conțin niciun agent de control al vitezei de eliberare a substanței active. Ca urmare, eliberarea substanței active din compoziție are ca rezultat o eliberare *in vitro* într-o perioadă scurtă de timp (de exemplu, mai puțin de o oră).

Termenul de „eliberare controlată (EC)”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la compozițiile farmaceutice care conțin pancreatină și unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic, care conțin cel puțin un agent de control al vitezei de eliberare a substanței active.

Termenul de „eliberare întârziată (EI)”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la compozițiile farmaceutice care cuprind pancreatină, cel puțin un agent de control al vitezei de eliberare a substanței active dependent de pH și unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic. Pentru scopul acestei invenții, compozițiile cu înveliș enterosolubil sunt forme de dozare cu eliberare întârziată.

Termenul „aproximativ”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la orice valoare care se încadrează în intervalul definit de o variație de până la $\pm 10\%$ din valoare.

Termenul „micro”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la o compoziție farmaceutică orală, dacă diametrul forme dozate orale sau toate dimensiunile sale (lungimea, înălțimea, lățimea) sunt egale sau mai mici aproximativ de 5 mm.

Termenul „rezistență la acidul gastric”, așa cum s-a utilizat aici, se referă la capacitatea peletilor enterosolubili de pancreatină de a preveni eliberarea substanței active atunci când peletii sunt expuși la o cantitate de 800 mL suc gastric simulat (20 g clorură de sodiu + 70 mL acid clorhidric concentrat în 10 L de apă), folosind un aparat cu coș la o temperatură de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ și o viteză de rotație de 100 rotații pe minut, timp de 60 minute și prezintă dizolvare rapidă atunci când peletii sunt expuși la soluția de tampon fosfat cu pH 6,0 (20 g clorură de sodiu și 92 g dihidrogenfosfat de potasiu în 10 L de apă cu ajustarea pH-ului la $6,0 \pm 0,5$ cu o soluție de hidroxid de sodiu de 4M).

Cu excepția cazului în care se specifică altfel, procente de masă exprimate aici se bazează pe masa finală a compoziției sau a formulării sau a forme dozate.

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică orală de pancreatină sau sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, eficientă din punct de vedere al costurilor.

Primul exemplu de realizare a prezentei invenții furnizează o compoziție farmaceutică orală solidă de pancreatină, unde compoziția cuprinde:

a) un nucleu care conține:

i. pancreatină mai mult de 95% din masă;

ii. cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic mai puțin

de 5% din masă;

iii. cel puțin un solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic, unde procentele sunt exprimate în raport cu masa totală a nucleului;

- 5 b) un strat de acoperire enterosolubil peste nucleu, care conține:
i. cel puțin un agent de acoperire enterosolubil;
ii. un plastifiant;
iii. cel puțin un agent antiaderent.

10 De către inventatorii prezentei invenții s-a stabilit că compoziția farmaceutică orală solidă de pancreatină, care conține cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în cantitate mai mică de 5% din masa nucleului și acoperită cu un strat enterosolubil a prezentat o stabilitate excelentă la depozitare.

Termenul de „stabilitate la depozitare”, astfel cum s-a utilizat aici, se referă la stabilitatea compoziției farmaceutice orale solide de pancreatină la temperatura de 30°C și umiditate relativă (RH) de 75% pentru o perioadă de cel puțin trei luni.

15 Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului menționat mai sus, compoziția farmaceutică solidă pentru administrare orală este o compoziție cu eliberare imediată sau o compoziție cu eliberare controlată. Termenul de compoziție cu eliberare controlată este utilizat în mod interschimbabil cu compoziția cu eliberare modificată și include o compoziție cu eliberare întârziată, o compoziție cu eliberare prelungită sau o compoziție cu eliberare susținută. Într-un exemplu de
20 realizare preferat, compoziția farmaceutică solidă pentru administrare orală este o compoziție cu eliberare întârziată.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului menționat mai sus, compoziția farmaceutică solidă pentru administrare orală este sub formă de pulbere, extrudate, peleți, micropeleți, microsfere, microcomprimate, granule, granulate, comprimate, comprimate cu eliberare modificată,
25 mini-comprimate, capsule cu conținut de peleți și altele. Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția farmaceutică orală solidă este sub formă de capsule cu conținut de peleți.

În conformitate cu o altă variantă de realizare a aspectului menționat mai sus, acoperirea este aplicată pentru a obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 5% până la aproximativ 35%. Într-un exemplu preferat de realizare a aspectului menționat mai sus, acoperirea se efectuează
30 până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 10% până la aproximativ 30%. Într-un alt exemplu preferat de realizare al aspectului menționat mai sus, acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 20% până la aproximativ 30%. De preferință, acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 26% până la aproximativ 30%.

35 Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, peleții acoperiți enterosolubil sunt aproape sferici și au un diametru în intervalul de la aproximativ 0,5 mm până la aproximativ 2,5 mm. Într-un exemplu de realizare preferat, peleții acoperiți enterosolubil au un diametru cuprins de la aproximativ 0,55 mm până la aproximativ 2,0 mm. Mai preferabil, peleții acoperiți enteric au un diametru în intervalul de la aproximativ 0,6 mm până la aproximativ 1,95 mm.
40 Totuși mult mai preferabil, peleții acoperiți enterosolubil au un diametru în intervalul de la aproximativ 0,6 mm până la aproximativ 1,70 mm.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă conține o cantitate eficientă terapeutic de pancreatină. Pancreatina conform compoziției prezentei invenții este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 100 mg până la
45 aproximativ 1000 mg.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, este furnizată o compoziție farmaceutică orală solidă conținând o cantitate de pancreatină eficientă din punct de vedere terapeutic, preparată prin granulare umedă, extrudare-sferonizare, granulare uscată, amestecare uscată sau proces de compresie directă. Alte tehnici de formulare sunt, de asemenea, luate în
50 considerare în scopul prezentei invenții. Granularea umedă poate fi efectuată utilizând mixerul granulator rapid, granulator cu pat fluidizat, mixerul planetar și alte dispozitive asemănătoare; amestecarea uscată poate fi efectuată utilizând blenderul V sau blenderul de bază, iar granularea uscată poate fi efectuată utilizând tehnici de compactare cu role sau precomprimare sau prin orice altă metodă cunoscută în domeniu. Orice solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate fi
55 utilizat pentru procedee, cum ar fi granularea umedă și extrudarea. Solvenții preferabili includ, dar nu se limitează la, apă, ester, cum ar fi acetatul de etil, cetone, cum ar fi acetona, alcoolii precum metanol, etanol, izopropanol, butanol, diclormetan, cloroform, dimetilacetamidă (DMA), dimetilsulfoxid (DMSO), eteri, cum ar fi dietileter sau amestecuri ale acestora. Solventul preferabil utilizat în procesul de fabricare al prezentei invenții este compatibil cu enzimele.

Termenul de „excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic”, așa cum este utilizat aici, se referă la excipienți, care sunt utilizați în mod obișnuit în compozițiile farmaceutice. Excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic pot include agenți de legare sau lianți, agenți de acoperire enterosolubili, plastifianți, agenți antiaderenți și alții.

5 Agentul de legare sau liantul potrivit este selectat din grupul care include polietilenglicol 1500, polietilenglicol 2000, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000, hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), polioxietilenă, copolimeri de polioxietilen-polioxipropilen, gumă arabică, acid alginic, carbomer, carboximetilceluloză sodică, ceratonia, ulei din semințe de bumbac, dextrină, dextroză, gelatină, gumă
10 de guar, ulei vegetal hidrogenat de tip 1, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, silicat de magneziu și aluminiu, maltodextrină, maltoză, metilceluloză, celuloză microcristalină, polidextroză, polietilenoxid, povidonă, alginat de sodiu, amidon, amidon pregelatinizat, acid stearic, zaharoza și zeina sau amestecuri ale acestora. Într-o formă
15 de realizare preferată, agentul de legare este hidroxipropilmetilceluloza sau polietilenglicolul 8000 sau un amestec al acestora.

În conformitate cu un alt exemplu de realizare a aspectului menționat mai sus, nucleul este lipsit complet de agent liant.

În conformitate cu un alt exemplu de realizare a aspectului menționat mai sus, raportul dintre agentul liant și substanța activă (SA) conținută în nucleu este mai mic de aproximativ 0,05.

20 Agenții de acoperire enterosolubili potriviți includ agar, polimerii Carbopol™ (carbomer) (de exemplu, polimeri pe bază de acid acrilic cu greutate moleculară mare, reticulați), carboximetilceluloză, carboximetilceluloză, caragenină, acetat de celuloză ftalat, acetat de celuloză succinat, acetat de celuloză trimelitat, chitină, extract de proteine din porumb, etilceluloză, gumă arabică, hidroxipropilceluloză, acetat de hidroxipropilmetil succinat, acetat dehidroxipropil
25 metilceluloză succinat, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, copolimer acid metacrilic-metacrilat de etil, metilceluloză, pectină, polivinil acetat ftalat, alcool polivinilic, șelac, alginat de sodiu, acetat de amidon ftalat și/sau copolimer de stiren/acid maleic sau amestecuri ale polimerilor de acoperire enterosolubili menționați. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul de acoperire enterosolubil
30 acceptabil din punct de vedere farmaceutic este ftalatul de hidroxipropilmetilceluloză, de exemplu HPMCP HP55, HPMCP HP55S sau HPMCPHP50.

Plastifiantul potrivit este selectat din grupul care cuprinde triacetină, triacetină acetalată, tributil citrat, tributirat de gliceril, monogliceridă diacetalată, ulei de rapiță, ulei de măsline, ulei de susan, acil tributil citrat, acil trietil citrat, sorbitol, dietil oxalat, dietil malat, dietil fumarat, dietil malonat, polietilenglicol, alcool laurilic, alcool tridecilic, alcool miristilic, alcool pentadecilic, alcool
35 cetic, alcool heptadecilic, alcool stearilic, alcool nonadecilic, alcool arachic, alcool arahic, alcool behenilic, alcool carnaubilic, ceril alcool, corianyl alcool, melissyl alcool, esteri ai acizilor grași ai glicerolului, glicerolul, propilenglicol și acizii grași ai sorbitanului. Într-un exemplu de realizare preferat, plastifiantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este citratul de trietil.

Agenții antiaderenți potriviți includ dimeticonă și ulei de ricin.

40 În conformitate cu un alt exemplu de realizare a aspectului menționat mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă este lipsită de un amestec de plastifianți.

Al doilea aspect al prezentei invenții furnizează un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice orale solide de pancreatină, unde procedeul cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea pancreatinei cu cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de
45 vedere farmaceutic;
- b) prepararea dispersiei sau a soluției unui alt agent de legare într-un solvent acceptabil
din punct de vedere farmaceutic;
- c) granulara amestecului obținut la etapa a) cu dispersia sau soluția de agent de legare
obținută la etapa b);
- 50 d) trecerea materialului granulat obținut la etapa c) printr-o sită potrivită;
- e) extrudarea masei umede obținute la etapa d) într-un extruder;
- f) sferonizarea extrudatelor obținute la etapa e) într-un sferonizator;
- g) uscarea peletilor obținuți la etapa f) la o temperatură adecvată;
- h) acoperirea peletilor obținuți la etapa g) cu o soluție sau dispersie a agentului de
55 acoperire enterosolubil, în care agentul de legare este prezent într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportat la masa totală a nucleului.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, agentul de legare utilizat în procedeul de preparare a unei compoziții farmaceutice orale solide care conține pancreatină, poate fi același sau diferit.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, temperatura adecvată pentru uscarea peleților este temperatura la care se obține o pierdere din masă prin uscare nu mai mare de 3%.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 20% până la aproximativ 30%.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului menționat mai sus, temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul procesului de acoperire este menținută la temperaturi cuprinse între 25°C și 45°C. De preferință, temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul procesului de acoperire este menținută la temperaturi cuprinse între 25°C și 40°C.

Procedeul invenției face posibilă prepararea unei compoziții farmaceutice orale solide de pancreatină, unde compoziția este stabilă și procedeul este adecvat și, de asemenea, economic și, prin urmare, fezabil pentru producția industrială.

Al treilea aspect al prezentei invenții se referă la compoziția farmaceutică orală solidă de pancreatină, preparată printr-un procedeu, care cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea pancreatinei cu cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- b) prepararea dispersiei sau a soluției unui alt agent de legare în cel puțin un solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- 20 c) granulara amestecului obținut la etapa a) cu dispersia sau soluția de agent de legare obținută la etapa b);
- d) trecerea materialului granulat obținut la etapa c) printr-o sită potrivită;
- e) extrudarea masei umede obținută la etapa d) într-un extruder;
- f) sferonizarea extrudatelor obținute la etapa e) într-un sferonizator;
- 25 g) uscarea peleților obținuți la etapa f) într-un uscător cu vid la o temperatură adecvată;
- h) acoperirea peleților obținuți la etapa g) cu o soluție sau dispersie a agentului de acoperire enterosolubil, în care agentul de legare este prezent într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportat la masa totală a nucleului.

Conform unei variante de realizare a aspectului de mai sus, agentul de legare utilizat la prepararea unei compoziții farmaceutice orale solide de pancreatină poate fi același sau diferit.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, nucleul nu conține/este lipsit complet de agent de legare.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, raportul dintre agentul de legare și ingredientul farmaceutic activ (IFA) din nucleu este mai mic de aproximativ 0,05.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, temperatura adecvată pentru uscarea peleților este temperatura pentru a obține prin uscare o pierdere din masă nu mai mare de 3%.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 5% până la aproximativ 35%. Într-un exemplu preferat de realizare a aspectului de mai sus, acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 20% până la aproximativ 30%.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, temperatura compoziției farmaceutice solide, în timpul acoperirii este menținută la temperaturi cuprinse între 25°C și 45°C. De preferință, temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul acoperirii este menținută la temperaturi cuprinse între 25°C și 40°C.

Conform unei alte realizări a aspectului de mai sus, procedeul se desfășoară la o umiditate relativă cuprinsă în intervalul de la 18% până la 65%. De preferință, procedeul se desfășoară la o umiditate relativă în intervalul de la 40% până la 65%. Mai preferabil, procedeul se desfășoară la o umiditate relativă cuprinsă în intervalul de la 50% până la 65%.

Al patrulea aspect al prezentei invenții se referă la o compoziție farmaceutică orală solidă stabilă cu eliberare întârziată, care cuprinde:

- (a) un nucleu care conține pancreatină într-o proporție mai mare de aproximativ 95% din masă, raportat la masa nucleului și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- (b) un strat de acoperire enterosolubil, care conține aproximativ de la 80% până la aproximativ 95% din masă polimer enterosolubil, agent antiaderent în proporție de 0% până la aproximativ 5% din masă, plastifiant în proporție de 0% până la aproximativ 10% din masă în raport cu masa stratului de acoperire;

unde nucleul conține un agent de legare într-o cantitate mai mică de 5% din masă, raportat la masa nucleului.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, raportul dintre agentul de legare și ingredientul farmaceutic activ (IFA) din nucleu este mai mic de aproximativ 0,05.

În conformitate cu un alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, nucleul care conține pancreatină este sub formă de pulbere, granule, granulate, drajeuri, peleți, micropeleți, microsfele, microcomprimate, minicompimate sau comprimate.

În conformitate cu un exemplu preferat de realizare a aspectului de mai sus, nucleul conține pancreatină în proporție de aproximativ 95,5% din masă și cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic în proporție de aproximativ 4,5% din masă, raportat la masa nucleului.

În conformitate cu un alt exemplu preferat de realizare a aspectului de mai sus, nucleul conține pancreatină în proporție de aproximativ 100% din masă și cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în proporție de 0% din masă, raportat la masa nucleului.

În conformitate cu un alt exemplu preferat de realizare a aspectului de mai sus, stratul de acoperire enterosolubil conține aproximativ 85% până la aproximativ 95% din masă polimer enterosolubil, agent antiaderent în proporție de 0% până la aproximativ 3% din masă, plastifiant în proporție de 0% până la aproximativ 5% din masă, raportat la masa stratului de acoperire.

În conformitate cu un alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, compoziția farmaceutică se prezintă sub forma de peleți cu eliberare întârziată, care cuprind:

(a) un nucleu care conține pancreatină în proporție de 95,5% din masă, raportat la masa nucleului și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;

(b) un strat de acoperire enterosolubil, care conține aproximativ 93% din masă polimer enterosolubil, agent antiaderent în proporție de aproximativ 2,00% din masă, plastifiant în proporție de aproximativ 5% din masă, raportat la masa stratului de acoperire;

unde nucleul, menționat mai sus este în mare parte lipsit de liant.

Termenul „în mare parte lipsit de liant” se referă la un conținut mai mic de aproximativ 10% din masă a cel puțin unui agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în raport cu masa totală a nucleului.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, nucleul mai conține un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic într-o cantitate mai mică de 5% din masă, raportat la masa nucleului.

Într-un exemplu preferat de realizare a aspectului de mai sus, nucleul cuprinde un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic în proporție de 4,51% din masă, raportat la masa nucleului.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, nucleul nu conține/este lipsit complet de agent de legare.

Conform unui alt exemplu de realizare a aspectului de mai sus, învelișului enterosolubil cuprinde polimer enterosolubil în proporție de 93% din masă, agent antiaderent în proporție de 2,00% din masă, plastifiant în proporție de 5% din masă raportat la masa stratului de acoperire.

Compoziția farmaceutică solidă pentru administrare orală, preparată prin procedeul de mai sus, poate fi supusă testului de dizolvare *in vitro* conform prevederilor Farmacopeei Statelor Unite (USP) pentru a determina viteza cu care substanța activă este eliberată din forma dozată în mediul tampon, după expunere la mediul acid, iar conținutul substanței active în soluție poate fi determinat potențiometric.

Conform unei alte variante de realizare a aspectului de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă, preparată conform invenției, prezintă un profil de dizolvare, care este comparabil cu cel al produsului de referință Creon® capsule cu eliberare întârziată, comercializate de către compania Abbvie.

În conformitate cu o altă variantă de realizare a aspectului de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă de pancreatină este o compoziție acoperită cu film. Acoperirea poate fi efectuată prin aplicarea filmului sub formă de soluție/suspensie/amestec utilizând orice tehnică de acoperire convențională cunoscută în domeniu, cum ar fi acoperirea prin pulverizare într-un dispozitiv convențional de acoperire, acoperire în pat fluidizat, acoperire prin imersie sau acoperire prin compresie. Raportul creșterii masei prin acoperire va fi variat, în funcție de profilul de eliberare a medicamentului necesar. Solvenții adecvați utilizați pentru prepararea soluției sau dispersiei pentru acoperire sunt selectați din grupul care includ apă, etanol, clorură de metilen, alcool izopropilic, acetonă, metanol, diclormetan și combinații ale acestora.

În conformitate cu o altă formă de realizare a aspectului de mai sus, compoziția farmaceutică solidă pentru administrare orală care cuprinde pancreatină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este plasată în capsule sau plicuri, sau poate fi comprimată pentru a forma microcomprimate sau comprimate. De preferință, compoziția farmaceutică orală solidă de pancreatină

este plasată în capsule de gelatină sau capsule de HPMC. Capsulele pot fi acoperite în continuare cu un strat enterosolubil pentru a obține profilul dorit de eliberare a substanței active. Capsulele care conțin peleți de pancreatină acoperiți enterosolubil sunt ambalate în flacoane sau în blistere.

De preferință, compoziția farmaceutică orală solidă de pancreatină este plasată în capsule de gelatină sau capsule de HPMC cu dimensiunile de „2”, „1” sau „0”. Mai preferabil, compoziția farmaceutică orală solidă cu conținut de pancreatină este plasată în capsule de gelatină de dimensiunea „1”.

După ce a fost descrisă invenția cu referire la anumite exemple de realizare preferate, alte exemple de realizare vor deveni evidente pentru un specialist în domeniu prin luarea în considerare a specificației. Invenția este definită în continuare prin referire la următoarele exemple care descriu în detaliu procesul de preparare și testare a compoziției farmaceutice cu conținut de pancreatină. Va fi evident pentru cei calificați în domeniu că multe modificări, atât la materiale, cât și la metode, pot fi practicate fără a se îndepărta de scopul de aplicare al invenției.

Exemple

Următoarele exemple sunt prezentate pentru a ilustra invenția și nu trebuie să limiteze domeniul de aplicare al prezentei invenții.

Exemplele 1-4

Peleții nucleului cu conținut de pancreatină de 95,5% (m/m) au fost preparați utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 1:

Tabelul 1

Ingredient	Funcția	Ex. 1 (%, m/m)	Ex. 2 (%, m/m)	Ex. 3 (%, m/m)	Ex. 4 (%, m/m)
Pancreatină	Substanța activă	95,5	95,5	95,5	95,5
Macrogol 8000	Liant	0,5	0,5	0,5	0,5
Hipromeloză	Liant	4,0	4,0	4,0	4,0
Alcool izopropilic	Solvent	QS	QS	QS	QS
Diclormetan	Solvent	QS	NA	QS	QS
Apă	Solvent	NA	QS	NA	NA

NA = Nu se aplică

QS = cât este necesar

Peleții nucleului preparat conform tabelului 1 au fost acoperiți cu un înveliș enterosolubil utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 2:

Tabelul 2

Ingredient	Funcția	Ex. 1 (%, m/m)	Ex. 2 (%, m/m)	Ex. 3 (%, m/m)	Ex. 4 (%, m/m)
Ftalat de hipromeloză	Polimer de acoperire enterosolubil	93,0	90,5	90,5	88,0
Trietilcitrat	Plastifiant	5,0	7,5	7,5	10,0
Dimeticonă	Agent antiaderent	2,0	2,0	2,0	2,0
Acetonă	Solvent	QS	QS	QS	QS

QS = cât este necesar

Procedeu pentru Exemplele 1, 3 și 4.

a) Pancreatina și Macrogolul 8000 au fost cernute prin sită potrivită. Amestecul cernut a fost amestecat pentru o perioadă corespunzătoare de timp.

b) Materialul cernut de la etapa a) a fost amestecat într-un granulator mixer rapid.

c) Cantitatea necesară de alcool izopropilic a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil și s-a adăugat hipromeloză sub agitare până s-a format o dispersie omogenă.

d) Cantitatea necesară de diclormetan a fost adăugată la dispersia de mai sus sub agitare continuă pentru a forma o soluție de liant.

e) Materialul obținut la etapa b) a fost granulat folosind soluția de liant obținută la etapa d).

f) Materialul granulat obținut la etapa e) a fost trecut printr-o sită corespunzătoare.

g) Masa umedă obținută la etapa f) a fost extrudată într-un extruder.

h) Extrudatele obținute la etapa g) au fost sferonizate într-un sferonizator.

i) Peleții obținuți la etapa h) au fost uscați pentru a obține o pierdere din masă prin uscare nu mai mare de 3%.

j) Cantitatea necesară de acetonă a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil și s-

a adăugat ftalatul de hipromeloză sub agitare până când s-a obținut o soluție limpede.

- k) Trietilcitratul și dimeticona au fost adăugate la soluția obținută la etapa j).
- l) Peleții obținuți la etapa i) au fost acoperiți cu soluția obținută la etapa k) pentru a obține creșterea în greutate țintă de la 15% până la 30%.
- 5 m) Peleții acoperiți obținuți la etapa l) au fost uscați menținând temperatura produsului între 25°C și 40°C pentru o perioadă suficientă de timp.
- n) Peleții obținuți la etapa m) au fost plasați în capsule de gelatină.

Procedeu pentru Exemplul 2.

10 Procedeu include următoarele etape:

- a) Pancreatina și Macrogolul 8000 au fost cernute prin sită potrivită. Amestecul cernut a fost amestecat timp de o perioadă corespunzătoare de timp.
- b) Materialul cernut de la etapa a) a fost amestecat într-un granulator cu malaxor rapid.
- c) Cantitatea necesară de alcool izopropilic a fost plasată într-un recipient din oțel
- 15 inoxidabil și s-a adăugat hipromeloză sub agitare până la formarea unei dispersii omogene.
- d) Cantitatea necesară de apă purificată a fost adăugată la dispersia de mai sus sub agitare continuă pentru a forma o soluție de liant.
- e) Materialul obținut la etapa b) a fost granulat utilizând soluția de liant abținută la etapa d).
- 20 f) Materialul granulat obținut la etapa e) a fost trecut printr-o sită potrivită.
- g) Masa umedă obținută la etapa f) a fost extrudată într-un extruder.
- h) Extrudatele obținute la etapa g) au fost sferonizate într-un sferonizator.
- i) Peleții obținuți la etapa h) au fost uscați pentru a obține o pierdere din masă prin uscare nu mai mare de 3%.
- 25 j) Cantitatea necesară de acetonă a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil la care s-a adăugat sub agitare ftalat de hipromeloză, până s-a obținut o soluție limpede.
- k) Trietilcitratul și dimeticona au fost adăugate la soluția obținută la etapa j).
- l) Peleții obținuți la etapa i) au fost acoperiți cu soluția obținută la etapa k) pentru a obține o creștere în greutate țintă de la 15% până la 30%.
- 30 m) Peleții acoperiți obținuți la etapa l) au fost uscați menținând temperatura produsului între 25°C și 40°C pentru o perioadă suficientă de timp.
- n) Peleții obținuți la etapa m) au fost plasați în capsule de gelatină.

Exemplul 5

35 Peleții nucleului cu conținut de pancreatină de 96,0% (m/m) au fost preparați utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 3:

Tabelul 3

Ingredient	Funcția	Ex. 5 (% , m/m)
Pancreatină	Substanță activă	96,0
Hipromeloză	Liant	4,0
Alcool izopropilic	Solvent	QS
Diclormetan	Solvent	QS

QS = cât este necesar

40 Peleții nucleului preparat conform tabelului 3 au fost acoperiți cu un înveliș enterosolubil utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 4:

Tabelul 4

Ingredient	Funcția	Ex. 5 (% , m/m)
Ftalat de hipromeloză	Polimer de acoperire enterosolubil	88,0
Trietilcitrant	Plastifiant	10,0
Dimeticonă	Agent antiaderent	2,0
Acetonă	Solvent	QS

QS = cât este necesar

Procedeul include următoarele etape:

- a) Pancreatina a fost cernută printr-o sită potrivită.
- b) Cantitatea necesară de alcool izopropilic a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil la care s-a adăugat hipromeloză sub agitare, până la formarea unei dispersii omogene.
- 5 c) Cantitatea necesară de diclormetan a fost adăugată la dispersia de mai sus, sub agitare continuă, pentru a forma o soluție de liant.
- d) Materialul obținut la etapa a) a fost granulat utilizând soluția de liant obținut la etapa c).
- 10 e) Materialul granulat obținut la etapa d) a fost trecut printr-o sită potrivită.
- f) Masa umedă obținută la etapa e) a fost extrudată într-un extruder.
- g) Extrudatele obținute la etapa f) au fost sferonizate într-un sferonizator.
- h) Peleții obținuți la etapa g) au fost uscați pentru a obține o pierdere din masă prin uscare nu mai mare de 3%.
- 15 i) Cantitatea necesară de acetonă a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil la care s-a adăugat sub agitare ftalat de hipromeloză, până s-a obținut o soluție limpede.
- j) Trietilcitratul și dimeticona au fost adăugate la soluția obținută la etapa i).
- k) Peleții obținuți la etapa h) au fost acoperiți cu soluția obținută la etapa j) pentru a obține o creșterea în greutate țintă de la 15% până la 30%.
- 20 l) Peleții acoperiți obținuți la etapa k) au fost uscați menținând temperatura produsului între 25°C și 40°C pentru o perioadă suficientă de timp.
- m) Peleții obținuți la etapa l) au fost plasați în capsule de gelatină.

Exemplul 6

- 25 Peleții nucleului cu conținut de pancreatină de 100,0% (m/m) au fost preparați utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 5:

Tabelul 5

Ingredient	Funcția	Ex. 6 (% , m/m)
Pancreatină	Substanța activă	100,0
Alcool izopropilic	Solvent	QS
Apă	Solvent	QS

QS = cât este necesar

- 30 Peleții nucleului preparat conform tabelului 5 au fost acoperiți cu un înveliș enterosolubil utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 6:

Tabelul 6

Ingredient	Funcția	Ex. 6 (% , m/m)
Ftalat de hipromeloză	Polimer de acoperire enterosolubil	93,0
Trietilcitrat	Plastifiant	5,0
Dimeticonă	Agent antiaderent	2,0
Acetonă	Solvent	QS

Procedeul include următoarele etape:

- a) Pancreatina a fost cernută printr-o sită potrivită.
- 35 b) Cantitatea necesară de alcool izopropilic a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil și sub agitare continuă s-a adăugat cantitatea necesară apă purificată pentru a forma o soluție.
- c) Materialul obținut la etapa a) a fost granulat utilizând soluția obținută la etapa b).
- d) Materialul granulat obținut la etapa c) a fost trecut printr-o sită corespunzătoare.
- 40 e) Masa umedă obținută la etapa d) a fost extrudată într-un extruder.
- f) Extrudatele obținute la etapa e) au fost sferonizate într-un sferonizator.
- g) Peleții obținuți la etapa f) au fost uscați pentru a obține o pierdere din masă prin uscare numai mare de 3%.
- h) Cantitatea necesară de acetonă a fost plasată într-un recipient din oțel inoxidabil la care s-a adăugat sub agitare ftalat de hipromeloză, până s-a obținut o soluție limpede.
- 45 i) Trietilcitratul și dimeticona au fost adăugate la soluția obținută la etapa h).
- j) Peleții obținuți la etapa g) au fost acoperiți cu soluția obținută la etapa i) pentru a obține o creșterea în greutate țintă de la 15% până la 30%.
- k) Peleții acoperiți la etapa j) au fost uscați menținând temperatura produsului între

25°C și 40°C pentru o perioadă suficientă de timp.

l) Peleții obținuți la etapa k) au fost plasați în capsule gelatinoase.

Exemplul 7

- 5 Profilul de dizolvare al peleților enterosolubili de pancreatină, preparați conform exemplelor 1-6 a fost determinat în 800 ml suc gastric simulat fără enzime (20 g clorură de sodiu + 70 mL acid clorhidric concentrat în 10 L de apă), utilizând un aparat cu coș la temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ și viteza de rotație de 100 rotații pe minut timp de 60 de minute, urmată de determinarea în 800 mL soluție tampon fosfat pH 6,0, folosind un aparat cu palete la o temperatură de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ și viteza de rotație de 100 rotații pe minut, timp de 30 de minute. Soluția tampon fosfat la pH 6,0 a fost preparată prin dizolvarea a 20 g clorură de sodiu și 92 g dihidrogenfosfat de potasiu în 10 L de apă, cu ajustarea pH-ului la $6,0 \pm 0,5$ cu soluție de hidroxid de sodiu de 4M. Testul de dizolvare a fost efectuat cu utilizarea produsului de referință disponibilă în comerț - CREON® capsule, fabricat de către compania Abbvie, în comparație cu compozițiile preparate conform exemplelor 1-6. Datele de dizolvare obținute după 30 de minute în mediu de tampon (soluție de tampon fosfat, pH 6,0) sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Condiții de stabilitate	Timpul de dizolvare	CREON®	Ex. 1 (%)	Ex. 2 (%)	Ex. 3 (%)	Ex. 4 (%)	Ex. 5 (%)	Ex. 6 (%)
Inițial		105	120	120	102	109	121	101
12 luni la $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ$ / $75\% \pm 5\%$ RH	30 minute	95	109	110	107	101	114	94

- 20 Din tabelul 7 se poate observa că peleții enterosolubili de pancreatină, preparați conform exemplelor 1-6, au eliberat mai mult de 75% din substanța activă în decurs de 30 de minute în soluția tampon fosfat la pH 6,0 după expunerea la suc gastric simulat fără enzime, iar profilul de dizolvare a fost fie superior sau comparabil cu formula de referință disponibilă în comerț - CREON® capsule, fabricată de către compania Abbvie. Din datele din tabelul 7 este evident că peleții enterosolubili de pancreatină, preparați conform exemplelor 1-6 au prezentat caracteristici de eliberare întârziată dorite.

25

Exemplul 8

- 30 Capsulele cu conținut de peleți enterosolubili de pancreatină, preparate conform exemplelor 1-6 au fost supuse testelor de stabilitate conform recomandărilor ICH, la temperatura/umiditatea relativă de $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \pm 5\%$ RH, timp de cel puțin 3 luni. Formulările au fost, de asemenea, testate în condiții mai stricte, la temperatura/umiditatea relativă de $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \pm 5\%$ RH, timp de cel puțin 3 luni. Forma dozată – capsule, a fost ambalată în blistere, iar conținutul de lipază din peleți (Ph. Eur UI/Capsulă) la intervale de timp specificate (valoarea inițială și puncte de timp din studiul de stabilitate) a fost determinată prin metoda potențimetrică. S-a constatat că formele dozate sub formă de capsule prezintă rezultatele menționate în tabelul 8.

35

Tabelul 8

Condiții de stabilitate	CREON®	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
Valoare inițială	11867	11637	11244	11441	12422	10919	11171
6 luni la $40^\circ \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \pm 5\%$ RH	9384	9687	10605	9530	9627	9965	9726
12 luni la $30^\circ \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \pm 5\%$ RH	9534	9863	10352	9947	11321	10862	9639

- 40 Din analiza conținutului de lipază al peleților (Ph. Eur UI/Capsulă) preparați conform exemplelor 1-6, este evident că compoziția preparată conform prezentei invenții este o compoziție sinergică, prin care compoziția prezintă caracteristici de stabilitate dorite de cel puțin trei luni, datorită selecției atente a excipienților, a raportului masei și procesului de fabricație utilizat.

- 45 Compoziția preparată conform prezentei invenții demonstrează nu doar o stabilitate de depozitare dorită, timp de cel puțin trei luni, dar prezintă, de asemenea, și o eliberare întârziată dorită a substanței active din forma dozată. Capacitatea mare de încărcare a substanței active împreună cu dimensiunea mică a particulelor de peleți, le face potrivite pentru a fi plasate în capsule cu dimensiuni care pot fi ușor administrate.

Deși această invenție a fost descrisă în detaliu cu referire la anumite exemple de realizare

preferate, trebuie apreciat faptul că prezenta invenția nu se limitează la acele exemple de realizare exacte. Mai degrabă, având în vedere prezenta dezvăluire, care descrie cel mai bun mod actual pentru punerea în aplicare a invenției, multe modificări și variații ar fi evidente persoanelor calificate în domeniu fără a se îndepărta de domeniul de aplicare și esența acestei invenții.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 1931316 B2 2017.02.22
2. EP 1931317 B1 2008.12.24

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică solidă pentru administrare orală conținând pancreatină, unde compoziția cuprinde:

- a) un nucleu care conține:
 - i. pancreatină mai mult de 95% din masă;
 - ii. cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic în cantitate mai mică de 5% din masă;
 - iii. cel puțin un solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic, unde procentele sunt exprimate în raport cu masa nucleului;
- b) un strat de acoperire enterosolubil peste nucleu, care conține:
 - i. cel puțin un agent de acoperire enterosolubil;
 - ii. un plastifiant;
 - iii. cel puțin un agent antiaderent.

2. Compoziție farmaceutică orală solidă, conform revendicării 1, în care compoziția farmaceutică orală solidă este sub formă de pulbere, extrudați, peleți, micropeleți, microsfele, microcomprimate, granule, granulate, comprimate, comprimate cu eliberare modificată, mini-comprimate, peleți plasați în capsule.

3. Compoziție farmaceutică orală solidă, conform revendicării 1, în care se aplică o acoperire pentru a obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 5% până la aproximativ 35%.

4. Compoziție farmaceutică orală solidă, conform revendicării 1, în care pancreatina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 1000 mg.

5. Compoziție farmaceutică orală solidă, conform revendicării 1, în care raportul dintre agentul de legare și pancreatina din nucleu este mai mic de aproximativ 0,05.

6. Compoziție farmaceutică orală solidă, conform revendicării 1, în care compoziția este lipsită de amestec de plastifianți.

7. Procedeu pentru prepararea compoziției farmaceutice orale solide conținând pancreatină, în care procedeul cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea pancreatinei cu cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- b) prepararea dispersiei sau a soluției unui alt agent de legare într-un solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- c) granulara amestecului obținut la etapa a) cu dispersia sau soluția de agent de legare obținută la etapa b);
- d) trecerea materialului granulat obținut la etapa c) printr-o sită potrivită;
- e) extrudarea masei umede obținută la etapa d) într-un extruder;
- f) sferonizarea extrudatelor obținute la etapa e) într-un sferonizator;
- g) uscarea peletilor obținuți la etapa f) la o temperatură adecvată;
- h) acoperirea peletilor obținuți la etapa g) cu o soluție sau dispersie a agentului de acoperire enterosolubil, în care agentul de legare este prezent într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportat la masa totală a nucleului.

8. Procedeu, conform revendicării 7, în care temperatura adecvată pentru uscarea peletilor este temperatura pentru a obține prin uscare o pierdere din masă nu mai mare de 3%.

9. Procedeu, conform revendicării 7, în care acoperirea se efectuează până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ 20% până la aproximativ 30%.

10. Procedeu, conform revendicării 7, în care temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul acoperirii se menține la temperaturi cuprinse între 25°C și 45°C.

11. O compoziție farmaceutică orală solidă conținând pancreatină, preparată printr-un procedeu care cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea pancreatinei cu cel puțin un agent de legare acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- b) prepararea dispersiei sau soluției unui alt agent de legare într-un solvent acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- c) granulara amestecului obținut la etapa a) cu dispersia sau soluția agentului de legare obținută la etapa b);
- d) trecerea materialului granulat obținut la etapa c) printr-o sită potrivită;
- e) extrudarea masei umede obținute la etapa d) într-un extruder;
- f) sferonizarea extrudatelor obținute la etapa e) într-un sferonizator;
- g) uscarea peletilor obținuți la etapa f) la o temperatură adecvată într-un uscător cu vid;
- h) acoperirea peletilor obținuți la etapa g) cu o soluție sau dispersie a agentului de acoperire enterosolubil, în care agentul de legare este prezent într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportat la greutatea totală a nucleului.

12. O compoziție farmaceutică orală solidă conținând pancreatină, preparată printr-un procedeu, conform revendicării 11, temperatura adecvată pentru uscarea peletilor este temperatura pentru a obține prin uscare o pierdere din masă nu mai mare de 3%.

13. Compoziție farmaceutică orală solidă stabilă cu eliberare întârziată, cuprinde:

- a) un nucleu care conține pancreatină într-o cantitate mai mare de 95% din masă, în raport cu masa nucleului și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- b) un strat de acoperire enterosolubil conținând între 80% până la 95% din masă polimer enterosolubil, agent antiaderent în proporție de la 0% până la 5% din masă, plastifianți în proporție de la 0% până la aproximativ 10% din masă, în raport cu greutatea stratului de acoperire; unde nucleul conține un agent de legare într-o cantitate mai mică de 5% din masă raportată la masa nucleului.

14. Compoziție farmaceutică orală solidă stabilă cu eliberare întârziată, conform revendicării 11, în care stratul de acoperire enterosolubil conține 90,5% din masă polimer enterosolubil, agent antiaderent în proporție de 2,0% din masă, plastifiant în proporție de 7,5% din masă în raport cu masa stratului de acoperire.

Document semnat
digital

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2022 0054 (32) Data de prioritate recunoscută: 2020.06.10 (22) Data depozit: 2021.06.10 Raport de documentare internațională: ☒ da (85) Data deschiderii fazei naționale: 2022.12.07 (86) Cerere internațională: PCT/IN2021/050563, 2021.06.10 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2021/250700 A1, 2021.12.16 (71) Solicitant: KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED, IN (54) Titlu: Compoziție farmaceutică de pancreatină		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: A61K 38/46 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): Int.Cl: A61K 38/46 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01) Pancretină, lipază, amilază, protează, hidrolază "Worldwide" (Espacenet), PatSearch: Int.Cl: A61K 38/46 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01) Pancretin, lipase, amylase, protease, hydrolase EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 38/46 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01) Панкретин, липаза, амилаза, протеаза, гидролаза SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 38/46 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01) Панкретин, липаза, амилаза, протеаза, гидролаза		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
www.google.com https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
X	AU 2006281415 A1 2007.02.22	1-14
Y	AU 638784 B2 1993.07.08	15-18
A,D	EP 1931316 B2 2017.02.22	1-18
A,D,C	EP 1931317 B1 2008.12.24	1-18
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului	

	pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării, 2023.12.04	
Examinator, GROSU Petru	Document semnat digital