

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032514**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28</p> <p>(21) Номер заявки
201491783</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2013.04.29</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/28</i> (2006.01)
<i>A61K 31/606</i> (2006.01)
<i>A61K 47/32</i> (2006.01)
<i>A61K 47/36</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 12166110.2; 61/640,217</p> <p>(32) 2012.04.30</p> <p>(33) EP; US</p> <p>(43) 2014.12.30</p> <p>(86) PCT/EP2013/058921</p> <p>(87) WO 2013/164315 2013.11.07</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТИЛЛОТТС ФАРМА АГ (CH)</p> <p>(72) Изобретатель:
Браво Гонсалес Роберто Карлос, Бузер Томас (CH), Гутт Фредерик Жан-Клод (FR), Басит Абдул Васех (GB), Варум Фелипе Хосе Оливериа (CH), Фрейр Ана Кристина (GB)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A-5422121
WO-A1-2008135090
WO-A1-9636321
US-A1-2007243253
US-A1-2004028737
MASATAKA KATSUMA ET AL.: "Studies on lactulose formulations for colon-specific drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 249, no. 1-2, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 33-43, XP055033720, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/50378-5173(02)00429-5 the whole document
ESSEKU FREDRICK ET AL.: "Bacteria and pH-sensitive polysaccharide-polymer films for colon targeted delivery", CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS 2011 LNKD-PUBMED:22077200, vol. 28, no. 5, 2011, pages 395-445, XP009161434, ISSN: 2162-660X the whole document</p> |
|---|---|

- (57) Достигнуто отсроченное высвобождение лекарственного средства в ободочную кишку из препарата с отсроченным высвобождением, включающего ядро и покрытие для ядра. Ядро включает лекарственное средство, а покрытие включает внутренний слой и внешний слой. Внешний слой включает смесь первого полимерного материала, который подвержен воздействию бактерий в ободочной кишке, и второго полимерного материала, который имеет порог pH при приблизительно pH 5 или выше. Внутренний слой включает третий полимерный материал, который растворим в кишечном соке или желудочно-кишечном соке, при этом указанный третий полимерный материал выбирают, по крайней мере, из частично нейтрализованной поликарбоневой кислоты или неионного полимера. В вариантах осуществления, в которых третьим полимерным материалом является неионный полимер, внутренний слой включает по крайней мере одно из буферного вещества и основания. Преимущества препаратов в соответствии с настоящим изобретением включают ускоренное высвобождение лекарственного средства после подвергания воздействию условий в ободочной кишке и уменьшение или исключение эффекта приема пищи и/или алкоголя на высвобождение лекарственного средства после введения.

032514
B1

032514
B1

Настоящее изобретение относится к препарату с отсроченным высвобождением с ядром, включающим лекарственное средство, и покрытием для отсроченного высвобождения. В частности, оно относится к препарату с отсроченным высвобождением для доставки лекарственного средства в ободочную кишку.

Направленная доставка лекарственных средств в кишечник широко известна и была известна более 100 лет. Обычно мишенью лекарственных средств является тонкая кишка, хотя ободочная кишка может использоваться в качестве средства достижения местной терапии или системного лечения. Требования в отношении покрытий на лекарственных средствах являются отличными в зависимости от сайта-мишени. Для достижения ободочной кишки необходимо прохождение лекарственных средств через тонкую кишку, и по этой причине требованием является то, чтобы покрытие для отсроченного высвобождения, предназначенное для высвобождения лекарственного средства в ободочной кишке, не высвобождало лекарственное средство в тонкой кишке.

В случае продуктов с покрытием для высвобождения в тонкой кишке обычно используются полимерные покрытия, которые растворяются или дезинтегрируются рН-зависимым образом. В среде желудка с низким рН полимерное покрытие является нерастворимым. Однако, достигая тонкой кишки, рН повышается до 5 и выше, и полимерное покрытие растворяется или дезинтегрируется. Обычно используемым покрытием является покрытие, содержащее ионизируемые карбоксильные группы. На более высоких уровнях рН карбоксильные группы ионизируются, давая возможность полимерным покрытиям дезинтегрироваться или растворяться. Распространенные полимеры этого типа, которые используются, включают Eudragit® L и Eudragit® S.

Известны различные способы увеличения высвобождения в тонкой кишке путем обеспечения более раннего высвобождения лекарственного средства. US 2008/0200482 является одной из ряда ссылок, в которой описывается частичная нейтрализация карбоксильных групп для снижения рН, при котором происходит дезинтеграция. В WO 2008/135090 описывается таблетка с внутренним покровным слоем из частично нейтрализованного материала и внешним покровным слоем с меньшей степенью нейтрализации или без нее. Говорится, что это приводит к дезинтеграции в более ранний момент времени после перемещения из желудка.

Для высвобождения лекарственных средств в ободочной кишке типично необходим альтернативный подход. Ободочная кишка подвержена ряду болезненных состояний, включая воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, запор, диарею, инфекцию и карциному. В таких условиях направленная доставка лекарственного средства в ободочную кишку будет увеличивать до предела терапевтическую эффективность лечения. Ободочная кишка может также использоваться как ворота для вхождения лекарственных средств в большой круг кровообращения. Были разработаны различные препараты для доставки лекарственных средств в ободочную кишку, включая пролекарства, а также составленные лекарственные формы, при этом последние более популярны, поскольку однажды доказанная идея может быть применима к другим лекарственным средствам.

Микрофлора ободочной кишки более высокого порядка также использовалась при разработке лекарственных форм для доставки лекарственного средства в ободочную кишку благодаря использованию в качестве материалов носителей, встречающихся в природе полисахаридов, которые являются субстратами для многочисленных ферментов бактерий, постоянно живущих в ободочной кишке. Эти материалы способны проходить целыми через верхние отделы желудочно-кишечного тракта, но расщепляются после поступления в ободочную кишку. Эти материалы, исследованные до сих пор, включают амилозу, пектин, хитозан и галактоманнан.

Амилоза устойчива к расщеплению ферментами верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Однако она сбраживается в ободочной кишке под действием ферментов α -амилаз, продуцируемых больше половиной из 400 видов бактерий, постоянно живущих в ободочной кишке.

Одним основным преимуществом использования полисахаридов в этом подходе с использованием бактериальных ферментов к доставке лекарственного средства в ободочную кишку является то, что используемые материалы являются пищевыми, а значит будут безопасными для применения для людей. Их обычно используют в качестве покрытий или включают в материал ядра в качестве матричного носителя, и их расщеплению после вхождения в ободочную кишку ферментами бактерий ободочной кишки приводит к высвобождению дозировки лекарственного средства. Пример такого препарата, в котором используется амилозное покрытие, описан в EP 0343993 A (BTG International Limited).

Однако основным недостатком этих встречающихся в природе материалов является то, что они чересчур разбухают в водных средах, что приводит к вымыванию дозировки лекарственного средства в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Для обхождения этой проблемы встречающиеся в природе материалы использовались в смеси с различными непроницаемыми материалами.

В EP 0502032 A (British Technology Group Ltd) предлагается использование внешнего покрытия, включающего пленкообразующий целлюлозный или полиакрилатный материал и аморфную амилозу, для таблетки, включающей активное соединение. Используемый полимерный материал является полимерным материалом для не зависящего от рН высвобождения.

В статье в Journal of Controlled Release (Milojevic et al.; 38; (1996); 75-84) сообщаются результаты

исследований, касающихся включения ряда нерастворимых полимеров в амилозное покрытие для контроля набухания амилозы. Оценивается ряд сополимеров на основе целлюлозы и акрилата, и установлено, что имеющаяся в продаже этилцеллюлоза (Ethocel®) контролирует набухание наиболее эффективно. Растворимое в зависимости от pH покрытие Eudragit® L100 используется, но не только в многослойной системе, включающей биоактивное соединение, покрытое внутренним покровным слоем амилозы, а затем внешним покровным слоем Eudragit® L100.

Дополнительная композиция для покрытия на основе амилозы описывается в WO 99/21536 A (BTG International Limited). Композиция для покрытия включает смесь амилозы и нерастворимого в воде pH-независимого пленкообразующего полимера, который образуется из нерастворимого в воде целлюлозного или полиакрилатного материала.

В WO 99/25325 A (BTG International Limited) также описывается покрытие для отсроченного высвобождения, включающее амилозу и (предпочтительно) этилцеллюлозу или альтернативно нерастворимый полиакрилат. Композиция для покрытия также включает пластификатор, и способ находит конкретное применение для приготовления лекарственных форм, включающих активные материалы, которые являются нестабильными при температурах больше 60°C, поскольку композицию создают при более низких температурах, чем эта.

В WO 03/068196 A (Alizyme Therapeutics Ltd) описывается специфическое покрытие для отсроченного высвобождения биоактивного преднизолона метасульфобензоата натрия, включающее стекловидную амилозу, этилцеллюлозу и дибутилсебакат.

Использование полисахаридов, отличных от аморфной амилозы, в покрытии для отсроченного высвобождения описывается в GB 2367002 (British Sugar PLC). Примеры включают гуаровую смолу, смолу карая, трагакантовую камедь и ксантановую камедь. Микрочастицы этих полисахаридов диспергируют в нерастворимой в воде пленкообразующей полимерной матрице, образованной, например, из производного целлюлозы, полиакрилата или лигнина.

В WO 01/76562 A (Tampereen Patenttöimistö Oy) описывается пероральный фармацевтический препарат, содержащий лекарственное средство и хитозан (полисахарид, получаемый из хитина), для контроля его высвобождения. Лекарственное средство и хитозан смешаны в однородную механическую порошкообразную смесь, которую подвергают грануляции, а затем необязательно таблетированию. Грануляция может выполняться с использованием энтеросолюбильного полимера (такого как сополимер метакриловой кислоты), или гранулы могут быть обеспечены пористым энтеросолюбильным покрытием.

В WO 2004/052339 A (Salvona LLC) описывается система для pH-зависимого высвобождения лекарственного средства, которая представляет собой свободнотекущий порошок твердых гидрофобных наночастиц, включающих лекарственное средство, инкапсулированных в чувствительную к pH микросферу. Наносферы созданы из лекарственного средства в комбинации с восковым материалом, а чувствительная к pH микросфера создана из чувствительного к pH полимера (такого как полимер Eudragit®) в комбинации с водочувствительным материалом, таким как полисахарид.

В статье в European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al.; 28; March 2006; 307-314) сообщаются результаты исследований, касающихся использования некоторых полимеров полиметакрилатов для, среди прочего, контроля набухания инулина. Проверенными полимерами полиметакрилатами были Eudragit® RS; Eudragit® RL; смеси в соотношении 1:1 Eudragit® RS и Eudragit® RL; Eudragit® FS и смеси в соотношении 1:1 Eudragit® RS и Eudragit® S.

В патенте США № 5422121 (Rohm GmbH) описывается пероральная лекарственная форма, имеющая ядро, содержащее по крайней мере один активный ингредиент, заключенный в покрывающий материал, который включает полисахарид, который разлагается в ободочной кишке, в смеси с пленкообразующим полимером. Весовое отношение полисахарида к пленкообразующему полимеру составляет от 1:2 до 5:1, предпочтительно от 1:1 до 4:1. Преждевременную диффузию активного ингредиента из ядра можно пресечь, используя устойчивый к желудочному соку изолирующий слой. В ссыльном документе приводятся в качестве примера, среди прочего, таблетки, имеющие внутренний изолирующий слой Eudragit® L30D, с внешним слоем, включающим Eudragit® L30D и гуаровую камедь (пример 2).

В WO 96/36321 A описывается пероральная лекарственная форма, включающая ядро, содержащее бисакодил, и энтеросолюбильное полимерное покрытие для ядра, при этом покрытие включает по крайней мере один внутренний покровный слой и внешний покровный слой. Внутренний покровный слой или каждый внутренний покровный слой представляет собой энтеросолюбильный полимер, который начинает растворяться в водной среде при pH от приблизительно 5 до приблизительно 6,3, а внешним покровным слоем является энтеросолюбильный полимер, который начинает растворяться в водной среде при pH от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2. Энтеросолюбильные полимерные покровные материалы для внутреннего слоя(ев) выбирают из группы, состоящей из целлюлозы ацетата фталата; целлюлозы ацетата тримеллитата; гидроксипропилметилцеллюлозы фталата; гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината; поливинилацетата фталата; сополимера (с соотношением мономеров 1:1) метакриловой кислоты с метилметакрилатом; сополимера (с соотношением мономеров 1:1) метакриловой кислоты с этилакрилатом и их совместимых смесей.

В WO 2007/122374 A описывается препарат для доставки лекарственного средства в ободочную

кишку, в котором используется смесь рН-зависимого пленкообразующего полимерного материала и полисахарида, такого как крахмал. Хотя известно, что этот препарат демонстрирует отсроченное высвобождение с последующим относительно быстрым высвобождением лекарственного средства, было бы предпочтительно, если бы высвобождение лекарственного средства было быстрее в ободочной кишке.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения обеспечивается лекарственный препарат с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в ободочную кишку субъекта, при этом указанный препарат включает ядро и покрытие для ядра, при этом ядро включает лекарственное средство, а покрытие включает внешний слой и внутренний слой, причем внешний слой включает смесь первого полимерного материала, который подвержен воздействию бактерий в ободочной кишке, и второго полимерного материала, который имеет порог рН при приблизительно рН 5 или выше, и причем внутренний слой включает третий полимерный материал, который растворим в кишечном соке или желудочно-кишечном соке, при этом указанный третий полимерный материал выбирают из группы, состоящей из полимера - поликарбоновой кислоты, которая является, по крайней мере, частично нейтрализованной, и неионного полимера, при условии, что, если указанным третьим полимерным материалом является неионный полимер, указанный внутренний слой включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из буферного вещества и основания.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что покрытие, имеющее внутренний слой, включающий полимер, растворимый в кишечном соке или желудочно-кишечном соке, например частично или полностью нейтрализованный полимер - поликарбоновую кислоту, и внешний слой смеси первого полимерного материала, подверженного воздействию бактерий в ободочной кишке, например полисахарида, и второго полимерного материала, который имеет порог рН при приблизительно рН 5 или выше, например полимера - поликарбоновой кислоты того же типа, что и полимер внутреннего слоя, но либо не нейтрализованного или частично нейтрализованного в меньшей степени, чем третий полимерный материал, имеет лучшие свойства, относящиеся к высвобождению в ободочной кишке, относительно сравнительных покрытий, предназначенных для сайт-специфического высвобождения в ободочной кишке. В связи с этим высвобождение лекарственного средства из препаратов в соответствии с настоящим изобретением, по-видимому, является ускоренным в ободочной кишке при сравнении со сравнительными препаратами с высвобождением в ободочной кишке. Без желания ограничиться какой-либо конкретной теорией авторы настоящего изобретения полагают, что после проникновения внутрь внешнего слоя кишечного сока или желудочно-кишечного сока внутренний слой начинает растворяться раньше внешнего слоя с образованием жидкой области между ядром и внешним слоем. Жидкая область не только способствует растворению и/или дезинтеграции внешнего слоя изнутри, но также размягчает и начинает делить на более мелкие части ядро, так что, когда внешний слой разрушается, лекарственное средство высвобождается из ядра очень быстро.

Предпочтительно, когда первый полимерный материал включает по крайней мере один полисахарид, выбираемый из группы, состоящей из крахмала; амилозы; амилопектина; хитозана; хондроитинсульфата; циклодекстрина; декстрана; пуллулана; каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана. Особенно предпочтительно, когда первым полимерным материалом является крахмал.

В предпочтительных вариантах осуществления вторым полимерным материалом является анионный полимерный материал, а более предпочтительно анионный сополимер (мет)акриловой кислоты и алкилового эфира (мет)акриловой кислоты.

Третьим полимерным материалом является предпочтительно анионный полимерный материал и более предпочтительно, по крайней мере, частично нейтрализованный, предпочтительно полностью нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и алкилового эфира (мет)акриловой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления вторым полимерным материалом является сополимер (мет)акриловой кислоты и алкилового эфира (мет)акриловой кислоты того же типа, что и третий полимерный материал до нейтрализации.

В особенно подходящем варианте осуществления настоящее изобретение относится к лекарственному препарату с отсроченным высвобождением, включающему ядро и покрытие для ядра, при этом ядро включает лекарственное средство, а покрытие включает внешний слой и внутренний слой, причем внешний слой включает смесь крахмала и сополимера (мет)акриловой кислоты и C₁₋₄алкилового эфира (мет)акриловой кислоты; а внутренний слой включает полностью нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и C₁₋₄алкилового эфира (мет)акриловой кислоты.

Некоторые материалы, которые подвержены воздействию бактерий ободочной кишки, например амилоза, набухают после подвергания воздействию жидкости на водной основе, например желудочного сока. Такое набухание является нежелательным, поскольку оно типично приводит к преждевременному высвобождению лекарственного средства. Контроль набухания осуществляют посредством включения рН-зависимого материала с порогом рН, равным рН 5 или выше.

Дополнительное техническое преимущество настоящего изобретения (по сравнению, например, с препаратом, раскрытым в WO 01/76562 A) заключается в том, что, по существу, отсутствует высвобождение лекарственного средства в течение продолжительного периода времени (т.е. пока покрытие является неповрежденным и растворяется/дезинтегрируется), после чего лекарственное средство высвобождается.

дается относительно быстро. Это является отличием по сравнению с гомогенными таблетками, профиль высвобождения лекарственного средства из которых плавный с самого начала, а не отсроченный, значит, пульсирующий.

Тем не менее, дополнительным техническим преимуществом настоящего изобретения по сравнению с WO 2007/122374 А является ускоренное высвобождение лекарственного средства после подвергания препарата воздействию условий среды ободочной кишки.

Первый полимерный материал.

Первый полимерный материал типично включает полисахарид, предпочтительно содержащий множество глюкозных остатков, например полиглюкозид. В предпочтительном варианте осуществления полисахаридом является по крайней мере один полисахарид, выбираемый из группы, состоящей из крахмала; амилозы; амилопектина; хитозана; хондроитинсульфата; циклодекстрина; декстрана; пуллулана; каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана. Кроме того, предпочтительно, когда полисахаридом является крахмал, амилоза или амилопектин, наиболее предпочтительно крахмал.

Квалифицированный в данной области специалист способен определить, подвержен ли полимерный материал воздействию бактерий ободочной кишки, используя методы, включающие часть известного уровня техники. Например, можно было бы подвергнуть заданное количество данного материала анализу, в который включен фермент бактерии, обнаруживаемой в ободочной кишке, и можно определить изменение веса материала с течением времени.

Предпочтительно полисахаридом является крахмал. Крахмалы обычно получают из природных источников, таких как злаки, бобы и клубни. Крахмалами, подходящими для использования в настоящем изобретении, являются типично пищевые крахмалы и включают рисовый крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный (или маисовый) крахмал, крахмал гороха, картофельный крахмал, крахмал батата, крахмал тапиоки, крахмал сорго, крахмал саго и крахмал из маранта. В качестве примера ниже показано использование кукурузного крахмала.

Типично крахмал представляет собой смесь двух различных полисахаридов, а именно амилозы и амилопектина. Различные крахмалы могут иметь различные соотношения этих двух полисахаридов. Большинство природных (немодифицированных) кукурузных крахмалов содержат от приблизительно 20 вес.% до приблизительно 30 вес.% амилозы, а остальное, по крайней мере, в значительной степени состоит из амилопектина. Крахмалы, подходящие для использования в настоящем изобретении, типично содержат по меньшей мере 0,1 вес.%, например по крайней мере 10 или 15 вес.%, предпочтительно по крайней мере 35 вес.% амилозы.

Крахмалы "с высоким содержанием амилозы", т.е. крахмалы, содержащие по меньшей мере 50 вес.% амилозы, являются подходящими. Особенно подходящие крахмалы содержат от приблизительно 55 вес.% до приблизительно 75 вес.%, например приблизительно 60 вес.% или приблизительно 70 вес.% амилозы. В частности, крахмалы, содержащие от приблизительно 50 вес.% до приблизительно 60 вес.%, также подходят.

Крахмалы, подходящие для использования в настоящем изобретении, могут содержать вплоть до 100 вес.% амилопектина, более типично от приблизительно 0,1 вес.% до приблизительно 99,9 вес.% амилопектина. Все еще подходящими являются крахмалы "с низким содержанием амилозы", т.е. крахмалы, содержащие не более 50 вес.% амилозы и по крайней мере 50 вес.% амилопектина, например вплоть до 75 вес.% амилопектина и даже до 99 вес.% амилопектина. Крахмал может быть, например, немодифицированным восковым кукурузным крахмалом. Он типично включает приблизительно 100 вес.% амилопектина.

Предпочтительные крахмалы содержат не более 50 вес.% амилопектина. Как указано выше, особенно подходящими крахмалами являются крахмалы "с высоким содержанием амилозы, которые содержат от приблизительно 25 вес.% до приблизительно 45 вес.% амилопектина, например приблизительно 30 или 40 вес.% амилопектина. В частности, крахмалы, содержащие от приблизительно 40 вес.% до приблизительно 50 вес.%, также подходят.

Квалифицированный в данной области специалист способен определить относительные доли амилозы и амилопектина в любом данном крахмале. Например, можно использовать спектроскопию в ближней инфракрасной области ("NIR") для определения содержания амилозы и амилопектина в крахмале, используя калибровочные кривые, полученные посредством NIR, используя лабораторные смеси известных количеств этих двух компонентов. Кроме того, крахмал можно было бы гидролизовать до глюкозы, используя амилоглюкозидазу. Ряд реакций фосфорилирования и окисления, катализируемых ферментами, приводит к образованию восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата ("NADPH"). Количество образованного NADPH стехиометрично первоначальному содержанию глюкозы. Для этого исследования в наличии имеются подходящие наборы для анализа (например, R-Biopharm GmbH, Германия). Другой способ, который мог бы использоваться, включает подвергание покрытия расщеплению бактериальными ферментами, например α -амилазой, для получения короткоцепочечных жирных кислот ("SCFA"), количество которых определяют с помощью газожидкостной хроматографии, используя капиллярную колонку.

Предпочтительные крахмалы содержат амилозу в стекловидной форме, хотя в связи с настоящим

изобретением также может использоваться амилоза в аморфной форме.

Предпочтительными крахмалами являются "готовые" крахмалы, т.е. такие крахмалы, которые не требуют обработки перед использованием в связи с настоящим изобретением. Примеры особенно подходящих крахмалов с "высоким содержанием амилозы" включают Hylon™ VII (National Starch, Германия), Eurylon™ 6 (или VI), или Amylo NI-460, или Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, Франция), или Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, США), каждый из которых является примером кукурузного крахмала, содержащего от приблизительно 50 вес.% до приблизительно 75 вес.% амилозы.

Второй полимерный материал.

Настоящее изобретение включает использование второго полимерного материала, который растворяется рН-зависимым образом. Вторым материалом является пленкообразующий полимер, который является чувствительным к рН, т.е. имеет "порог рН", который представляет собой такое значение рН, ниже которого он является нерастворимым в водных средах, а при этом значении или более он является растворимым в водных средах. Таким образом, рН окружающей среды инициирует растворение второго полимерного материала, и несколько (или, по существу, несколько) второго полимерного материала не растворяется при рН ниже порога рН. Как только рН окружающей среды достигает (или превышает) порога рН, второй полимерный материал становится растворимым.

На всем протяжении описания термин "нерастворимый", как используется, означает, что для 1 г полимерного материала требуется более 10000 мл растворителя или "окружающей среды" для растворения при данном рН. Кроме того, термин "растворимый", как используется, означает, что для 1 г полимерного материала требуется менее 10000 мл, предпочтительно менее 5000 мл, более предпочтительно менее 1000 мл, даже более предпочтительно менее 100 или 10 мл растворителя или окружающей среды для растворения при данном рН.

Под "окружающей средой" авторы настоящего изобретения имеют в виду желудочный сок, или кишечный сок, или водный раствор, предназначенный для воссоздания *in vitro* желудочного сока или кишечного сока.

Нормальный рН желудочного сока обычно находится в диапазоне от 1 до 3. Второй полимерный материал нерастворим при рН ниже 5 и растворим при приблизительно рН 5 или выше и, таким образом, обычно нерастворим в желудочном соке. Такой материал можно назвать устойчивым к желудочному соку материалом или "энтеросолюбильным" материалом.

Второй полимерный материал имеет порог рН при приблизительно рН 5 или выше, например приблизительно рН 5,5 или выше, предпочтительно приблизительно рН 6 или выше и более предпочтительно приблизительно рН 6,5 или выше. Второй полимерный материал типично имеет порог рН, равный не более чем приблизительно 8, например не более чем приблизительно 7,5 и предпочтительно не более чем приблизительно 7,2. Предпочтительно второй полимерный материал имеет порог рН в диапазоне рН, устанавливаемого в кишечном соке. рН кишечного сока может варьировать от одного человека к другому, но у здоровых людей он, как правило, колеблется от приблизительно рН 5 до 6 в двенадцатиперстной кишке, от приблизительно 6 до 8 в тощей кишке, от приблизительно 7 до 8 в подвздошной кишке и от приблизительно 6 до 8 в ободочной кишке. Второй полимерный материал предпочтительно имеет порог рН, равный приблизительно 6,5, т.е. является нерастворимым при рН ниже 6,5 и растворимым при рН, равном приблизительно 6,5 или выше, и более предпочтительно имеет порог рН, равный приблизительно 7, т.е. является нерастворимым при рН ниже 7 и растворимым при рН, равном приблизительно 7 или выше.

Порог рН, при котором материал становится растворимым, может быть определен методом простого титрования, который будет частью уровня техники, известного квалифицированному в данной области техники специалисту.

Вторым полимерным материалом типично является пленкообразующий полимерный материал, такой как полиметакрилат, целлюлозный полимер или полимер на основе поливинила. Примеры подходящих целлюлозных полимеров включают целлюлозы ацетат фталат (САР); целлюлозы ацетат тримеллитат (САТ) и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (НРМС-АС). Примеры подходящих полимеров на основе поливинила включают поливинилацетат фталат (PVAR).

Второй материал предпочтительно представляет собой "анионный" полимерный материал, т.е. полимерный материал, содержащий группы, которые являются неионизируемыми в водных средах с образованием анионов (смотрите ниже), и более предпочтительно сополимер (мет)акриловой кислоты и С₁₋₄алкилового эфира (мет)акриловой кислоты, например сополимер метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты. Такой полимер известен как сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом. Подходящими примерами таких сополимеров являются обычно анионные и не обеспечивающие длительное высвобождение полиметакрилаты. Соотношение карбоксильных групп к сложнэфирным группам в метиловых эфирах ("соотношение кислота:эфир") в этих сополимерах определяет рН, при котором сополимер растворим. Соотношение кислота:эфир может составлять от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:3, например приблизительно 1:1 или предпочтительно приблизительно 1:2. Молекулярная масса ("М.м.") предпочтительных анионных сополимеров обычно составляет от приблизительно 120000 до 150000 г/моль, предпочтительно приблизительно 125000 г/моль или приблизительно

135000 г/моль.

Предпочтительные анионные сополимеры метакриловой кислоты с метилметакрилатом имеют молекулярную массу, составляющую приблизительно 125000 г/моль. Подходящие примеры таких полимеров характеризуются соотношением кислота:эфир, составляющим приблизительно 1:1, и имеют порог рН, равный приблизительно 6,0, или характеризуются соотношением кислота:эфир, составляющим приблизительно 1:2, и имеют порог рН, равный приблизительно 7.

Конкретный пример подходящего анионного сополимера метакриловой кислоты с метилметакрилатом, имеющего молекулярную массу, составляющую приблизительно 125000 г/моль, характеризующегося соотношением кислота:эфир, составляющим приблизительно 1:1, и имеющего порог рН, равный приблизительно 6,0, продается под товарным знаком Eudragit® L. Этот полимер имеется в наличии в форме порошка (Eudragit® L 100) или раствора в органическом растворителе (12,5%) (Eudragit® L 12,5).

Конкретный пример подходящего анионного сополимера метакриловой кислоты с метилметакрилатом, имеющего молекулярную массу, составляющую приблизительно 125000 г/моль, характеризующегося соотношением кислота:эфир, составляющим приблизительно 1:2, и имеющего порог рН, равный приблизительно 7, продается под товарным знаком Eudragit® S. Этот полимер имеется в наличии в форме порошка (Eudragit® S 100) или раствора в органическом растворителе (12,5%) (Eudragit® S 12,5).

Вторым полимерным материалом может быть сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. Предпочтительные сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата имеют молекулярную массу от приблизительно 300000 до 350000 г/моль, например приблизительно 320000 г/моль. Подходящие примеры таких сополимеров характеризуются соотношением кислота:эфир, составляющим приблизительно 1:1, и имеют порог рН, равный приблизительно 5,5.

Конкретный пример подходящего анионного сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата имеется в наличии в форме порошка и продается под товарным знаком Eudragit® L 100-55 или имеется в наличии в форме водной дисперсии (30%) и продается под товарным знаком Eudragit® L 30 D-55.

Вторым полимерным материалом может быть сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты. Предпочтительные сополимеры метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты имеют молекулярную массу от приблизительно 250000 до приблизительно 300000 г/моль, например приблизительно 280000 г/моль. Подходящие примеры таких сополимеров характеризуются соотношением метилакрилат:метилметакрилат:метакриловая кислота, составляющим приблизительно 7:3:1, в силу чего обеспечивается соотношение кислота:эфир, составляющее приблизительно 1:10, и порог рН, равный приблизительно 7.

Конкретный пример подходящего анионного сополимера метилакрилата, метилметакрилата и этилакрилата имеется в наличии в форме водной дисперсии (30%) и продается под товарным знаком Eudragit® FS 30 D.

Производством и/или дистрибуцией сополимеров Eudrag® занимается Evonik GmbH, Darmstadt, Германия.

Могут использоваться смеси пленкообразующих полимерных материалов в соответствующих случаях. Например, второй полимерный материал может представлять собой смесь по крайней мере двух различных полимеров, имеющих порог рН, равный приблизительно 5 и больше. Предпочтительно полимеры в смеси представляют собой различные полимеры полиметакрилаты. В тех вариантах осуществления, в которых второй полимерный материал представляет собой смесь двух различных полимеров, имеющих порог рН, равный приблизительно 5 или выше, полимеры могут присутствовать в смеси в весовом соотношении полимеров от приблизительно 1:99 до приблизительно 99:1, например от приблизительно 10:90 до приблизительно 90:10, или от 25:75 до приблизительно 75:25, или от приблизительно 40:60 до приблизительно 60:40, например приблизительно 50:50.

Пример подходящей смеси будет включать смесь, например смесь 1:1, Eudragit® L и Eudragit® S. Дополнительный пример будет включать смесь, например смесь 50:50, Eudragit S и Eudragit FS.

Во избежание сомнения термины "смесь" и "смеска" в контексте смесей или смесок полимеров, образующих второй полимерный материал, используются здесь взаимозаменяемо.

Однако предпочтительным является использование только конкретного пленкообразующего полимерного материала, например сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата. Особенно предпочтительным является использованием только Eudragit® S в качестве второго полимерного материала.

Внешний слой.

Соотношение первого полимерного материала и второго полимерного материала составляет типично по крайней мере 1:99, например по крайней мере 10:90 и предпочтительно по крайней мере 25:75. Соотношение типично составляет не более чем 99:1, например не более чем 75:25 и предпочтительно не более чем 60:40. В некоторых вариантах осуществления соотношение может составлять не более чем 35:65. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соотношение составляет от 10:90 до 75:25, например от 10:90 до 60:40 и предпочтительно от 25:75 до 60:40. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления соотношение составляет от 15:85 до 35:65, например от 25:75 до 35:65 и предпочтительно приблизительно 30:70. В других особенно предпочтительных вариантах осуществления соотношение составляет от 40:60 до приблизительно 60:40, например приблизительно 50:50.

Смесь первого и второго полимерных материалов предпочтительно является, по существу, гомогенной.

Необязательно обычные наполнители, например такие наполнители, которые выбирают из пластификаторов для пленкообразования (например, триэтилцитрата), веществ, препятствующих прилипанию (таких как глицерилмоностеарат или GMS), и поверхностно-активных веществ (таких как полисорбат 80), могут быть включены в количествах вплоть до 30 вес.% от конечного состава препарата для внешнего покровного слоя.

Толщина внешнего покровного слоя ядра типично составляет от приблизительно 10 мкм до приблизительно 150 мкм. Однако толщина конкретного покрытия будет зависеть от состава покрытия. Например, толщина покрытия прямо пропорциональна количеству полисахарида в покрытии. Таким образом, в вариантах осуществления, в которых покрытие включает крахмал с высоким содержанием амилозы и Eudragit™ S при соотношении, составляющем приблизительно 30:70, толщина покрытия может составлять от приблизительно 70 мкм до приблизительно 130 мкм и предпочтительно от приблизительно 90 мкм до приблизительно 110 мкм. Толщина (в мкм) для данного состава покрытия не зависит от размера ядра.

Толщина внешнего покровного слоя не связана с размером ядра, но типично эквивалентна от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 10 мг/см², предпочтительно от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 8 мг/см² и наиболее предпочтительно от приблизительно 4 мг/см² до приблизительно 8 мг/см² исходя из сухого веса всего полимерного материала, в случае ядер с диаметром, составляющим от приблизительно 5×10⁻⁴ м до приблизительно 25 мм.

Третий полимерный материал.

Препарат в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, имеет внутренний слой, который располагается между ядром и внешним слоем. Внутренний слой включает третий полимерный материал, который может быть нерастворимым в желудочном соке и растворимым в кишечном соке, но предпочтительно является растворимым и в желудочном соке, и в кишечном соке (называемых здесь желудочно-кишечным соком).

Под "желудочным соком" авторы настоящего изобретения имеют в виду жидкость на водной основе в желудке млекопитающего, в частности человека. Жидкость содержит вплоть до приблизительно 0,1 н. соляной кислоты и значительные количества хлорида калия и хлорида натрия и играет ключевую роль в расщеплении в результате активации пищеварительных ферментов и денатурации проглоченного белка. Желудочный сок продуцируется клетками, выстилающими желудок, а другие клетки продуцируют бикарбонат, который действует в качестве буфера для предотвращения становления желудочного сока слишком кислым.

Под "кишечным соком" авторы настоящего изобретения имеют в виду жидкость в просвете кишечника млекопитающего, в частности человека. Кишечный сок представляет собой бледно-желтую жидкость на водной основе, секретируемую железами, выстилающими стенки кишечника. Кишечный сок включает сок, обнаруживаемый в тонкой кишке, т.е. жидкость, обнаруживаемую в двенадцатиперстной кишке (или "сок двенадцатиперстной кишки"), жидкость, обнаруживаемую в тощей кишке (или "сок тощей кишки"), жидкость, обнаруживаемую в подвздошной кишке (или "сок подвздошной кишки"), и жидкость, обнаруживаемую в толстой кишке", например "сок ободочной кишки".

Квалифицированный специалист может без труда определить, является ли полимер в желудочном соке и/или кишечном соке. Если полимер растворим в воде (или растворе на водной основе, например буферном растворе) при pH от 1 до 3, то этот полимер будет типично растворим в желудочном соке. Также, если полимер растворим в воде (или растворе на водной основе, например буферном растворе) при pH от 5 до 8, то этот полимер будет типично растворим в кишечном соке. Альтернативно, составы желудочного сока и кишечного сока известны и могут быть воспроизведены *in vitro*. Если полимер растворим в искусственном желудочном соке или кишечном соке *in vitro*, то он будет типично растворим в желудочном соке или кишечном соке соответственно *in vivo*.

Любые фармакологически приемлемые водорастворимые пленкообразующие полимеры являются, в принципе, подходящими для использования в качестве третьего полимерного материала. Растворимость водорастворимых полимеров может зависеть от pH, т.е. третий полимерный материал может быть чувствительным к pH полимером, имеющим порог pH. В таких вариантах осуществления порог pH третьего полимерного материала меньше типично по крайней мере на 0,5 (единиц pH) и предпочтительно на 0,5-3,5 (единиц pH) порога pH второго полимерного материала. Порог pH третьего полимерного материала находится типично в диапазоне от приблизительно pH 4,5 до приблизительно pH 7,5.

Третий полимерный материал может быть растворим по крайней мере в одной жидкости, выбираемой из желудочного сока, сока двенадцатиперстной кишки, сока тощей кишки и сока подвздошной кишки. Однако в предпочтительных вариантах осуществления растворимость третьего полимерного материала в воде не зависит от pH; по крайней мере не в диапазоне pH, обнаруживаемом в кишечнике. В предпочтительных вариантах осуществления третий полимерный материал растворим в жидкости в любом месте в желудке и кишечнике, т.е. желудочно-кишечном соке.

Полимеры, подходящие для использования в качестве третьего полимерного материала, предпочти-

тельно содержат группы, которые являются ионизируемыми в водных средах с образованием анионов. Такие полимеры известны в данной области техники как "анионные" полимеры. Подходящие анионные полимеры включают полимеры - поликарбоновые кислоты, т.е. полимеры или сополимеры, которые содержат множество карбоксильных функциональных групп, которые являются ионизируемыми в водных средах, таких как кишечный сок, с образованием карбоксилат-анионов.

В вариантах осуществления, в которых третьим полимерным материалом является полимер - поликарбоновая кислота, предпочтительно, когда третий полимерный материал является, по крайней мере, частично нейтрализованным, т.е. когда по крайней мере часть, например по крайней мере 10 вес.%, предпочтительно по крайней мере 25 вес.%, более предпочтительно по крайней мере 50 вес.% и наиболее предпочтительно по крайней мере 90 вес.% карбоксильных групп находятся в форме карбоксилат-анионов. В особенно предпочтительных вариантах осуществления все из карбоксильных групп в третьем полимерном материале находятся в форме карбоксилат-анионов. Такие полимеры называют здесь "полностью нейтрализованными".

В предпочтительных вариантах осуществления второй и третий полимерные материалы на основе одного и того же полимера поликарбоновой кислоты, при этом третий полимерный материал характеризуется более высокой степенью нейтрализации, чем второй полимерный материал. Например, в случае конкретного полимера - поликарбоновой кислоты второй полимерный материал может быть в не нейтрализованной форме, при этом третий полимерный материал - в частично или полностью нейтрализованной форме. Альтернативно, второй полимерный материал может быть в частично нейтрализованной форме, при этом третий полимерный материал - также в частично нейтрализованной форме (хотя частично нейтрализованной в большей степени) или в полностью нейтрализованной форме.

Примеры подходящих полимеров - поликарбоновых кислот включают целлюлозы ацетат фталат (САР), поливинилацетат фталат (PVAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMC-AS), целлюлозы ацетат тримеллитат (САТ), ксантановую камедь, альгинаты и шеллак. Однако полимер - поликарбоновую кислоту предпочтительно выбирают из сополимеров (мет)акриловой кислоты и алкилового, например C₁₋₄алкилового, эфира (мет)акриловой кислоты, и сополимер метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты является особенно подходящим. Такой полимер известен как сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом или "полиметакрилат". Отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам в метиловых эфирах (отношение "кислота:эфир") в этих сополимерах определяет рН, при котором сополимер является растворимым. Отношение кислота:эфир может находиться в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:3, например составлять приблизительно 1:1 или предпочтительно приблизительно 1:2. Молекулярная масса ("М.м.") предпочтительных анионных сополимеров обычно составляет от приблизительно 120000 до 150000, предпочтительно приблизительно 125000 или приблизительно 135000.

Предпочтительные сополимеры для третьего полимерного материала обсуждаются подробно в вышеприведенном разделе, имеющем отношение ко второму полимерному материалу, и включают Eudragit® L; Eudragit® S; Eudragit® FS 30 D; Eudragit® L30D-55 и Eudragit® L100-55.

Приводимые в качестве примера полимеры могут использоваться в качестве третьего полимерного материала в не нейтрализованной форме (при условии, что порог рН полимера ниже порога рН второго полимерного материала - смотрите выше) или могут использоваться, по крайней мере, в частично, более предпочтительно полностью нейтрализованной форме.

Частично нейтрализованные полимеры, подходящие для применения в качестве третьего полимерного материала, и способы их получения известны в данной области техники, например из US 2008/0200482 А и WO 2008/135090 А. Эти полимеры можно полностью нейтрализовать посредством добавления дополнительного основания к растворам для покрытия.

В предпочтительных вариантах осуществления третий полимерный материал представляет собой, по крайней мере, частично, предпочтительно полностью нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и C₁₋₄алкилового эфира (мет)акриловой кислоты. В особенно предпочтительных вариантах осуществления третий полимерный материал представляет собой полностью нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и метилового эфира (мет)акриловой кислоты, в частности Eudragit® S.

Авторы настоящего изобретения отметили, что полностью нейтрализованный Eudragit® S способен образовывать пленку и является легко и полностью растворимым в воде независимо, по крайней мере, от диапазона рН, обнаруживаемого в кишечнике, например диапазона от приблизительно рН 5 до приблизительно рН 8. Полностью нейтрализованный Eudragit® S является особенно предпочтительным для использования в качестве третьего полимерного материала в настоящем изобретении.

Другие полимеры, подходящие для использования в качестве третьего полимерного материала, включают фармакологически приемлемые неионные полимеры, т.е. фармакологически приемлемые полимеры, которые не ионизируются в водных средах. В этих вариантах осуществления внутренний слой, кроме того, включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из буферного вещества и основания. В частности, внутренний слой в этих вариантах осуществления предпочтительно включает основание и необязательно буферное вещество. В предпочтительных вариантах осуществления внутренний слой

включает и буферное вещество, и основание. Подходящие примеры буферных веществ и оснований обсуждаются ниже.

Примеры подходящих неионных полимеров включают метилцеллюлозу (МС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), привитой сополимер полиэтиленоксида и поливинилового спирта, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG) и поливиниловый спирт (PVA).

Смеси пленкообразующих полимерных материалов могут использоваться в соответствующих случаях. Полимерные компоненты в такой смеси могут быть анионными полимерами, неионными полимерами или смесью анионных и неионных полимеров. Пример подходящей смеси будет включать смесь, например, 1:1, Eudragit® L и Eudragit® S и смесь, например, 1:1, Eudragit® S и НРМС. Однако предпочтительным является использование только конкретного пленкообразующего полимерного материала, например сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и Eudragit® S, в частности.

Основание.

В предпочтительных вариантах осуществления внутренний слой включает по крайней мере одно основание. Назначением основания является обеспечение щелочной среды в нижней части внешнего слоя после начала проникновения внутрь внешнего слоя кишечного сока. Без желания ограничиться какой-либо конкретной теорией авторы настоящего изобретения полагают, что щелочная среда способствует растворению и, таким образом, также дезинтеграции внешнего слоя, поскольку рН щелочной среды выше порога рН второго полимерного материала, в силу чего ускоряются высвобождение лекарственного средства из препарата после растворения и/или дезинтеграция внешнего покровного слоя.

В принципе, может использоваться любое фармакологически приемлемое основание. Основанием типично является неполимерное соединение. Подходящие основания включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид аммония, и органические основания, такие как триэтанолламин, бикарбонат натрия, карбонат калия, трехзамещенный фосфат натрия, тринатриевый цитрат, или физиологически переносимые амины, такие как триэтиламин. Предпочтительными являются основания - гидроксиды в общем и гидроксид натрия, в частности.

В вариантах осуществления, в которых третий полимерный материал представляет собой полностью нейтрализованный полимер - поликарбоновую кислоту, основанием, захваченным во внутренний слой, обычно является основание, которое было использовано для нейтрализации полимера и доведения рН препарата для внутреннего покровного слоя до рН от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 10 (смотрите ниже).

В вариантах осуществления, в которых третий полимерный материал представляет собой неионный полимер, внутренний слой обычно включает или основание, или типичное сочетание основания с буферным веществом.

Количество основания, присутствующего во внутреннем слое, будет зависеть, по крайней мере, частично от конечного рН препарата для внутреннего покровного слоя до покрытия данной партии ядер; количества ядер, которые должны быть покрыты, в партии; количества препарата для внутреннего покровного слоя, используемого в процессе покрытия партии; и эффективности процесса покрытия по показателю количества растроченного понапрасну препарата для покрытия.

Буферное вещество.

Внутренний покровный слой предпочтительно включает по крайней мере одно буферное вещество. Назначением буферного вещества является обеспечение или увеличение рН-буферной емкости в нижней части внешнего слоя после начала проникновения внутрь внешнего слоя кишечного сока. Без желания ограничиться какой-либо конкретной теорией авторы настоящего изобретения полагают, что буферное вещество увеличивает буферную емкость в растворяющемся внутреннем слое и содействует ионизации и растворению полимера во внешнем слое. Полагают, что в случае конкретного рН, чем выше буферная емкость, тем больше скорость растворения полимера. В вариантах осуществления, в которых основание находится во внутреннем слое, буферное вещество помогает сохранить щелочную среду под внешним слоем после проникновения внутрь внешнего слоя кишечного сока.

Буферным веществом может быть органическая кислота, такая как фармакологически приемлемая неполимерная карбоновая кислота, например карбоновая кислота, содержащая от 1 до 16, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода. Подходящие карбоновые кислоты описаны в WO 2008/135090 А. Лимонная кислота является примером такой карбоновой кислоты. Карбоновые кислоты могут использоваться в форме соли карбоновой кислоты и смеси карбоновых кислот, карбоксилатов, и обе формы могут также использоваться.

Буферным веществом может также быть неорганическая соль, такая как соль щелочного металла, соль щелочноземельного металла, аммонийная соль и соль растворимого металла. В качестве металлов солей растворимых металлов можно упомянуть марганец, железо, медь, цинк и молибден. Кроме того, предпочтительную неорганическую соль выбирают из хлорида, фторида, бромида, иодида, фосфата, нитрата, нитрита, сульфата и бората. Фосфаты, такие как первичный кислый фосфорнокислый калий, предпочтительнее других неорганических буферных солей и буферов на основе органических кислот из-за их более высокой буферной емкости при рН раствора для покрытия, например рН 8.

Буфер(ы) обычно присутствует во внутреннем слое в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 вес.% до приблизительно 20 вес.%, например от приблизительно 0,1 вес.% до приблизительно 4 вес.%, предпочтительно от приблизительно 0,1 вес.% до приблизительно 3 вес.% и более предпочтительно приблизительно 1 вес.% исходя из сухого веса третьего полимерного материала.

Внутренний слой.

Помимо буферного вещества и/или основания внутренний слой может включать обычные наполнители для полимерных пленок, включающие наполнители, выбираемые из пластификаторов (таких как триэтилцитрат), веществ, препятствующих прилипанию (такие как GMS), и поверхностно-активных веществ (таких как полисорбат 80).

Толщина внутреннего покровного слоя ядра типично составляет от приблизительно 10 мкм до приблизительно 150 мкм. Как в случае внешнего слоя, толщина внутреннего слоя не связана с размером ядра, но типично эквивалентна от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 10 мг/см², предпочтительно от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 8 мг/см² и наиболее предпочтительно от приблизительно 3 мг/см² до приблизительно 7 мг/см² исходя из сухого веса третьего полимерного материала в случае ядер диаметром, составляющим от приблизительно 0,2 мм до приблизительно 30 мм.

Необязательные дополнительные слои.

Препарат настоящего изобретения может иметь дополнительный (или изолирующий) слой также между активным ядром и внутренним слоем и/или верхний покровный слой, покрывающий внешний слой.

Могут быть препараты в соответствии с настоящим изобретением, состав ядра которых несовместим с покрытием для отсроченного высвобождения. В таких случаях может быть желательным включение изолирующего слоя для отделения ядра от покрытия. Например, настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, в которых внутренний слой обеспечивает щелочную среду, которая, как полагают, способствует растворению и разложению внешнего слоя. Однако, если ядро содержит лекарственное средство, имеющее кислотные группы, внутренний слой может быть несовместим с ядром. Примером лекарственного средства, имеющего кислотные группы, мог бы быть 5ASA. В таких случаях будет типично подходящим включение изолирующего слоя.

Может использоваться любой подходящий изолирующий слой, известный квалифицированному специалисту. В одном предпочтительном варианте осуществления изолирующий слой включает неионный полимер. Подходящие неионные полимеры включают метилцеллюлозу (MC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), привитой сополимер полиэтиленоксида и поливинилового спирта, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG) и поливиниловый спирт (PVA). Смеси неионных полимеров могут также использоваться. HPMC или PVA является предпочтительной. Изолирующий слой может, кроме того, включать полиэтиленгликоль.

Препарат может также включать промежуточный слой между внешним и внутренним слоями при условии, что промежуточный слой не оказывает вредное влияние на характеристики, относящиеся к высвобождению препарата. Однако внешний слой обычно предусматривается контактирующим с внутренним слоем, другими словами, внешний слой обычно наносит непосредственно на внутренний слой, т.е. обычно нет промежуточного слоя, отделяющего внутренний и внешний слои.

Ядро.

Ядро представляет собой твердое тело, на которое наносят внутренний слой. Ядром может быть любая подходящая лекарственная форма, например таблетка, пилюля, гранула, микрочастица, твердая или мягкая капсула или микрокапсула. В предпочтительных вариантах осуществления ядром является таблетка или капсула.

Ядро включает лекарственное(ые) средство(а). Лекарственное(ые) средство(а) может содержаться в остане ядра, например в матрице таблетки или пилюли, или в содержимом, заключенном в капсулу. Альтернативно, лекарственное средство может находиться в покровном слое, наносимом на ядро, например, когда ядром является шарик из съедобного материала, такого как сахар, например, когда ядро находится в форме уникального шарика или драже.

Ядро может состоять только из лекарственного средства (средств) или обычнее может состоять из лекарственных средств(а) и по крайней мере одного фармакологически приемлемого наполнителя. В связи с этим ядро типично представляет собой таблетку или пилюлю и состоит из смеси лекарственного средства (средств) с материалом наполнителя или разбавителя, например лактозой или целлюлозным материалом, таким как микрокристаллическая целлюлоза, связующим веществом, например поливинилпирролидоном ("PVP") или гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC), агентом, вызывающим дезинтеграцию, например кроскармелозой натрия (например, Ac-Di-Sol™) и гликолятом натрия крахмалом (например, Explotab™); и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния и тальком. Ядро может представлять собой спрессованный гранулят, включающий, по крайней мере, некоторые из этих материалов.

Ядро может быть без покрытия или, как указано выше, само ядро может включать покрытие, такое как изолирующий слой, на который наносят внутренний слой.

Минимальный диаметр каждого ядра типично составляет по крайней мере приблизительно 10⁻⁴ м,

обычно по крайней мере приблизительно 5×10^{-4} м и предпочтительно по крайней мере приблизительно 10^{-3} м. Максимальный диаметр обычно составляет не более 30 мм, типично не более 25 мм и предпочтительно не более 20 мм. В предпочтительных вариантах осуществления ядро имеет диаметр от приблизительно 0,2 мм до приблизительно 25 мм и предпочтительно от приблизительно 0,2 мм до приблизительно 4 мм (например, в случае пилюль или мини-таблеток) или от приблизительно 15 мм до приблизительно 25 мм (например, в случае некоторых таблеток или капсул). Термин "диаметр" относится к наибольшему линейному измерению через ядро.

Препарат может включать множество ядер с покрытием для обеспечения однократной дозы лекарственного средства (средств), особенно в вариантах осуществления, в которых ядро является "небольшим", например диаметром, составляющим менее 5 мм. Насчитывающие множество единиц лекарственные формы, включающие ядра с покрытием, имеющие диаметр, составляющий менее 3 мм, могут быть предпочтительными.

Настоящее изобретение применимо в препарате с многофазным высвобождением лекарственного средства, включающем по крайней мере два ряда ядер с покрытием, например пилюль с покрытием, в одной и той же лекарственной форме, например в капсуле, в которой ядра с покрытием одного ряда отличаются от ядер с покрытием другого ряда или каждого другого ряда с покрытием. Покрытия могут различаться от одного ряда к другому толщиной покрытия или составом, например соотношением и/или идентичностью компонентов. Препараты с многофазным высвобождением лекарственного средства будут особенно подходящими для людей, страдающих болезнью Крона, повреждающей различные участки кишечника.

Высвобождение из препаратов в соответствии с настоящим изобретением типично отсрочено, по крайней мере, до дистальной части подвздошной кишки и предпочтительно ободочной кишки. Высвобождение из некоторых препаратов также может быть длительным. Однако в предпочтительных препаратах высвобождение является пульсирующим.

Время от начала воздействия до условий, подходящих для высвобождения лекарственного средства, и начала высвобождения лекарственного средства известно как "время задержки" ("лаг-период"). Время задержки зависит от ряда факторов, включая толщину и состав покрытия, и может варьировать от одного пациента к другому. Препараты в соответствии с настоящим изобретением обычно демонстрируют время задержки в условиях ободочной кишки, составляющее по крайней мере 10 мин. В большей части вариантов осуществления время задержки составляет от приблизительно 10 мин до приблизительно 8 ч. Например, время задержки в фекальной взвеси при pH 6,8 может составлять от приблизительно 10 мин до приблизительно 2 ч, например от приблизительно 30 мин до приблизительно 1,5 ч. Полное высвобождение лекарственного средства может достигаться через не более 5 ч, например не более 4 ч, после подвергания воздействию этих условий.

Препарат обычно относят к устойчивому к желудочному соку, если менее 10 вес.% лекарственного средства высвободится через 2 ч в кислой среде. Препараты в соответствии с настоящим изобретением типично демонстрируют составляющее гораздо меньше 10 вес.% высвобождение лекарственного средства в кислой среде и могут считаться устойчивыми к желудочному соку. Обычно препараты демонстрируют составляющее менее 1 вес.% высвобождение лекарственного средства в кислой среде и типично, по существу, не демонстрируют высвобождение лекарственного средства в кислой среде. При объединении крахмала с акрилатным пленкообразующим материалом для образования внешнего покровного слоя для ядра типично происходит составляющее менее 5 вес.% высвобождение лекарственного средства через более чем 5 ч в условиях, имитирующих условия в желудке и тонкой кишке.

В одном варианте осуществления ядро представляет собой таблетку диаметром, составляющим 15-25 мм. Внешний слой предпочтительно включает 30:70 смесь крахмала с высоким содержанием амилозы, например Eurylon™ VII или VI, и полиметилакрилата, например Eudragit™ S, а внутренний слой предпочтительно включает полностью нейтрализованный полиметакрилат, например Eudragit™ S, наносимый исходя из препарата для внутреннего покровного слоя, имеющего pH, равный приблизительно 8. Ядро предпочтительно покрывают внутренним слоем до толщины от приблизительно 3 до приблизительно 7 мг/см² (исходя из сухого веса полиметакрилата) с образованием покрытого внутренним слоем ядра, которое затем покрывают внешним слоем до толщины от приблизительно 4 до приблизительно 8 мг/см² (исходя из сухого веса полиметакрилата).

Различные аспекты.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения обеспечивается препарат в соответствии с первым аспектом для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Ядро включает по крайней мере одно лекарственное средство. Препарат обычно используется для введения одного лекарственного средства в качестве единственного терапевтически активного компонента. Однако более чем одно лекарственное средство может быть введено в одном препарате.

Препарат настоящего изобретения предназначен для введения широкого ряда лекарственных средств. Подходящие лекарственные средства включают такие лекарственные средства, которые известны для кишечного введения, используя известные пероральные препараты с отсроченным высвобождением.

нием. Настоящее изобретение может использоваться для введения лекарственных средств с местным или системным действием.

Препарат настоящего изобретения, в частности, применим для кишечного введения лекарственного средства, включающего по крайней мере одну кислотную группу, такую как карбоксильная группа. Такие лекарственные средства могут быть кислыми лекарственными средствами или цвиттерионными лекарственными средствами. Примером такого лекарственного средства является 5-аминосалициловая кислота (5-ASA или месалазин).

Наименование лекарственного средства (средств) в препарате, очевидно, зависит от состояния, подвергаемого лечению. В связи с этим препарат, в частности, применим при лечении IBD (включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), IBS, запора, диареи, инфекции и карциномы, в частности рака ободочной кишки или колоректального рака.

Для лечения или профилактики IBD препарат может включать по меньшей мере одно лекарственное средство, выбираемое из группы, состоящей из противовоспалительных средств (например, 5-ASA (иначе известного как месалазин или месаламин)), 4ASA, сульфасалазина и балсалазида); нестероидных противовоспалительных средств (например, ибупрофена и диклофенака), стероидов (например, преднизолона, будесонида или флутиказона), иммунодепрессантов (например, азатиоприна, циклоспорина и метотрексата); антибиотиков и биологических средств, включая пептиды, белки и фрагменты антител. Подходящие примеры биологических средств включают щелочную фосфатазу и антитела против TNF, такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб и устекинумаб.

Для лечения или профилактики рака препарат может включать по крайней мере одно противоопухолевое средство. Подходящие противоопухолевые средства включают фторурацил, метотрексат, дактиномицин, блеомицин, этопозид, таксол, винкристин, доксорубицин, цисплатин, даунорубицин, VP-16, ралтитрексед, оксалиплатин и их фармакологически приемлемые производные и соли. Для профилактики рака ободочной кишки или колоректального рака в основном у пациентом, страдающих колитом, препарат может включать противовоспалительное средство, 5-ASA.

Для лечения или профилактики IBS, запора, диареи или инфекции препарат может включать по крайней мере один активный агент, подходящий для лечения или профилактики этих состояний.

Фармакологически приемлемые производные и/или соли лекарственных средств также могут использоваться в препарате. Примером подходящей соли преднизолона является метилпреднизолон натрия сукцинат. Дополнительным примером является пропионат флутиказона.

Настоящее изобретение имеет конкретное применение или для лечения IBD (в частности, неспецифического язвенного колита), или для профилактики рака ободочной кишки или колоректального рака (в основном у пациентов с колитом), в обоих случаях используя 5-ASA. Оно также применимо в качестве ворот для вхождения лекарственных средств в большой круг кровообращения через ободочную кишку. Это имеет, в частности, преимущество для лекарственных средств на основе пептидов и белков, которые нестабильны в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Настоящее изобретение также может использоваться для хронотерапии.

В третьем аспекте настоящего изобретения обеспечивается способ направленной доставки лекарственного средства в ободочную кишку, включающий введение пациенту препарата, определенного выше.

В четвертом аспекте настоящего изобретения обеспечивается применение препарата, определенного выше, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики IBD (в частности, неспецифического язвенного колита), IBS, запора, диареи, инфекции и рака.

Также обеспечивается применение по крайней мере одного лекарственного средства, выбираемого из противовоспалительных средств и стероидов, для производства лекарственного средства, включающего препарат, определенный выше, для применения при лечении IBD. Кроме того, также обеспечивается применение по крайней мере одного противоопухолевого средства для производства лекарственного средства, включающего препарат, определенный выше, для применения при лечении карциномы. Кроме того, также обеспечивается применение 5-ASA для производства лекарственного средства, включающего препарат, определенный выше, для применения при профилактике рака ободочной кишки или колоректального рака.

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения обеспечивается способ лечения или профилактики IBD или карциномы, включающий введение пациенту терапевтического количества препарата, определенного выше.

Препарат будет типично включать терапевтически эффективное количество лекарственного средства или каждого лекарственного средства, которое может составлять от приблизительно 0,01 вес.% до приблизительно 99 вес.% исходя из общего веса препарата. Фактическая доза может быть определена квалифицированным специалистом, используя известный уровень техники. Однако в качестве примера препараты с "низкой" дозой типично включают не более чем приблизительно 20 вес.% лекарственного средства и предпочтительно включают от приблизительно 1 вес.% до приблизительно 10 вес.%, например приблизительно 5 вес.% лекарственного средства. Препараты с "высокой" дозой типично включают по крайней мере 40 вес.% лекарственного средства и предпочтительно от приблизительно 45 вес.% до приблизительно 85 вес.%, например приблизительно 50 вес.% или приблизительно 80 вес.%.

Способ.

В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения обеспечивается способ получения лекарственного препарата с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в ободочную кишку в соответствии с первым аспектом.

Способ включает

формирование ядра, включающего лекарственное средство;

покрытие ядра, используя препарат для внутреннего покровного слоя, включающий третий полимерный материал, определенный выше, в системе растворителей, для образования ядра с внутренним покровным слоем;

покрытие ядра с внутренним покровным слоем препаратом для внешнего покровного слоя, включающим первый полимерный материал, который подвержен воздействию бактерий в ободочной кишке, и второй полимерный материал, который имеет порог рН, равный приблизительно рН 5 или выше, в системе растворителей, для образования ядра с внешним покровным слоем, причем, если третьим полимерным материалом является неионный полимер, препарат для внутреннего покровного слоя включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из группы, состоящей из буферного вещества и основания.

Система растворителей для препарата для внутреннего покровного слоя является предпочтительно водной.

В вариантах осуществления, в которых третий полимерный материал представляет собой по крайней мере частично нейтрализованный полимер - поликарбоновую кислоту, указанный способ типично включает диспергирование полимера поликарбоновой кислоты в растворителе, необязательно вместе с буферным веществом, и добавление основания, по крайней мере, для частичной нейтрализации полимера - поликарбоновой кислоты для образования препарата для внутреннего покровного слоя. В предпочтительных вариантах осуществления добавляемое количество основания, по крайней мере, достаточно для полной нейтрализации полимера - поликарбоновой кислоты.

В вариантах осуществления, в которых третьим полимерным материалом является неионный полимер, рН препарата для внутреннего покровного слоя предпочтительно доводят до покрытия так, чтобы он был по крайней мере на 0,5 (единиц рН) выше порога рН второго полимерного материала.

рН препарата для внутреннего покровного слоя предпочтительно доводят так, чтобы он находился в диапазоне от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 10, например от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 8,5, предпочтительно от приблизительно рН 7,8 до приблизительно рН 8,2 и более предпочтительно равнялся приблизительно рН 8.

Внешний покровный слой может наноситься, используя способ, описанный в WO 2007/122374 А.

Эффект приема пищи.

Профиль высвобождения лекарственного средства из традиционной лекарственной формы с отсроченным высвобождением часто зависит от состояния желудка, т.е. того, находится ли желудок в "заполненном состоянии" или в "состоянии натощак". Вкратце, "заполненное состояние" приводит к увеличению времени удержания в желудке, которое может оказывать влияние на t_{lag} , т.е. время до первоначального высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы. Кроме того, быстрое *in vivo* растворение после оставления желудка может приводить к увеличению C_{max} или максимальной концентрации в плазме крови лекарственного средства.

Зависимость высвобождения лекарственного средства от состояния желудка известна в разговорной речи как "эффект приема пищи" и является причиной, почему традиционные лекарственные формы часто должны вводиться или на пустой желудок, или с пищей, или вскоре после приема пищи. Понятно, что значительный эффект приема пищи, который мог бы оказывать неблагоприятный эффект на соблюдение пациентом приема лекарственного средства вследствие преждевременного высвобождения лекарственного средства, является нежелательным как веление, когда может вводиться пероральная лекарственная форма.

Состояние натощак и заполненное состояние можно симитировать *in vitro* посредством подвергания лекарственных форм сначала воздействию или 0,1н. HCl в течение 2 ч (состояние натощак), или симитированного желудочного сока заполненного состояния (FeSSGF) при рН 5 в течение 4 ч. После имитации состояния натощак или заполненного состояния таблетки в дальнейшем подвергают воздействию буфера Хэнкса при рН 6,8 в течение по крайней мере 4 ч, который имитирует состояния в тонкой кишке. Подвергание таблеток воздействию в течение более 4 ч, например в течение 10 ч, как в примерах, обсуждаемых ниже, может дать представление об устойчивости таблеток.

Пример FeSSGF описан в Jantravid et al. (2008) "Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update." (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). Вкратце, этот пример FeSSGF состоит из смеси (50:50) молока и буфера уксусная кислота/цитрат натрия и хлорида натрия.

В качестве примера авторы настоящего изобретения отметили, что содержащие 800 мг 5ASA таблетки с покрытием (с одним покровным слоем Eudragit S) демонстрируют более короткое t_{lag} после подвергания воздействию *in vitro* условий этого симитированного заполненного состояния по сравнению с условиями симитированного состояния натощак. Более раннее первоначальное высвобождение 5ASA может приводить к всасыванию лекарственного средства в тонкой кишке, что могло бы приводить к уве-

личению системных побочных эффектов. Схожий эффект также отмечается и *in vitro*, и *in vivo* в случае Lialda®/Mezavant®, препарата в форме, содержащей 1200 мг 5ASA таблетки от Cosmo Pharmaceuticals/Shire, предназначенного для сайт-специфического высвобождения 5ASA в ободочной кишке.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что описанные выше препараты в соответствии с настоящим изобретением, внешний покровной слой которых нанесен за счет "полуорганического" препарата для покрытия, демонстрируют схожие профили высвобождения после симитированного и заполненного состояния и состояния натощак желудка. Увеличение t_{lag} в заполненном состоянии по крайней мере уменьшает и возможно устраняет нежелательный эффект приема пищи, что, в свою очередь, приводит к снижению возникновения системных побочных эффектов и потенциально улучшению соблюдения пациентом приема лекарственного средства, поскольку лекарственной форме можно принимать в любое время, с пищей или без нее.

"Полуорганический" препарат для покрытия готовят из водной дисперсии первого полимерного материала и раствора в органическом растворителе (типично этаноле) второго полимерного материала. Предпочтительные первый и второй полимерные материалы, или их относительные доли, являются такими, которые определены выше.

Эффекты алкоголя.

Вызванное алкоголем преждевременное высвобождение (сброс дозы) отмечался в случае содержащих 5ASA лекарственных форм с покрытием (см. Fadda et al. (2008) 'Impairment of drug release from modified release formulations in the presence of alcohol' Int. J. Pharm. 360; 171-176). Предварительные результаты указывают на то, что после подвергания воздействию 40%-ного этанола в 0,1н. HCl в течение 2 ч, препараты в соответствии с настоящим изобретением более устойчивы к вызываемому спиртом разложению в желудке и, следовательно, не страдают значительно от эффекта алкоголя. Предполагаются дальнейшие исследования для подтверждения предварительных результатов.

Примеры.

Теперь предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны со ссылкой на чертежи, на которых

фиг. 1 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) одним слоем только Eudragit® S (сравнительный пример 1), (b) одним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (сравнительный пример 2), (c) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем Eudragit® S (сравнительный пример 3) или (d) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (пример 1), после подвергания воздействию 0,1н. HCl в течение 2 ч, а затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 8 ч;

фиг. 2 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) одним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (сравнительный пример 2), (b) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем Eudragit® S (сравнительный пример 3) или (c) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (пример 1), после подвергания воздействию фекальной взвеси при pH 6,8 в течение 24 ч;

фиг. 3 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем Eudragit® S (сравнительный пример 3), и (b) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (пример 1), после подвергания воздействию фекальной взвеси при pH 6,5 в течение 24 ч;

фиг. 4 представляет собой график, на котором представлено высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (пример 1), после подвергания воздействию буфера Хэнкса при pH 6,8;

фиг. 5 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) внутренним слоем полностью нейтрализованного Eudragit® L30D-55 и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (пример 2) и (b) внутренним слоем Eudragit® L30D-55 (не нейтрализованного) и внешним слоем 30:70 смеси крахмала и Eudragit® S (сравнительный пример 4), после подвергания воздействию 0,1н. HCl в течение 2 ч, а затем буфера Кребса (pH 7) в течение 10 ч;

фиг. 6 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из таблеток примера 2 и сравнительного примера 4, после подвергания воздействию фекальной взвеси при pH 6,5 в течение 24 ч;

фиг. 7 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) внутренним слоем нейтрализованного Eudragit® L30D-55 и внешним слоем 3:1 смеси гуаровой смолы и Eudragit® L30D-55 (пример 3) и (b) внутренним слоем Eudragit® L30D-55 (не нейтрализованного) и внешним слоем 3:1 смеси гуаровой смолы и Eudragit® L30D-55 (сравнительный пример 5), после подвергания воздействию

0,1н. HCl в течение 2 ч, а затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 ч;

фиг. 8 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из таблеток примера 3 и сравнительного примера 5 после подвергания воздействию 0,1н. HCl в течение 2 ч, а затем буфера Хэнкса (pH 6,8) в течение 10 ч;

фиг. 9 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из таблеток примера 3 и сравнительного примера 5 после подвергания воздействию фекальной взвеси при pH 6,5 в течение 24 ч;

фиг. 10 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых (а) изолирующим слоем поливинилового спирта (Opadry II 85F), внутренним слоем поливинилового спирта (Opadry II 85F), доведенного до pH 8 и 20% буферной соли, и внешним слоем смеси Eudragit® S/Eudragit® FS в 70:30 смеси с крахмалом (пример 4) и (b) изолирующим слоем, изготовленным из поливинилового спирта (Opadry II 85F), и внешним слоем, изготовленным из смеси Eudragit® S/Eudragit® FS в 70:30 смеси с крахмалом, (сравнительный пример 6) после подвергания воздействию 0,1 н. HCl в течение 2 ч, а затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 ч;

фиг. 11 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых изолирующим слоем HPMS, внутренним слоем нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмал: Eudragit® S, наносимым исходя из "полуорганического" препарата для покрытия (пример 5), после подвергания воздействию FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса);

фиг. 12 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых изолирующим слоем HPMS и внешним слоем 30:70 смеси крахмал: Eudragit® S, наносимым исходя из "полуорганического" препарата для покрытия (сравнительный пример 7), после подвергания воздействию (а) 0,1 н. HCl в течение 2 ч (состояние натошак) или (b) FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса);

фиг. 13 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых изолирующим слоем HPMS и внешним слоем 30:70 смеси крахмал: Eudragit® S, наносимым исходя из водного препарата для покрытия (сравнительный пример 8), после подвергания воздействию (а) 0,1 н. HCl в течение 2 ч (состояние натошак) или (b) FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса);

фиг. 14 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 1200 мг 5ASA таблеток, покрытых изолирующим слоем HPMS, внутренним слоем нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 50:50 смеси крахмал:Eudragit® S, наносимым исходя из "полуорганического" препарата для покрытия (пример 6), после подвергания воздействию (а) 0,1 н. HCl в течение 2 ч (состояние натошак) или (b) FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса);

фиг. 15 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых изолирующим слоем HPMS, внутренним слоем нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмал: Eudragit® S, наносимым исходя из "полуорганического" препарата для покрытия (примера 7), после подвергания воздействию (а) 0,1 н. HCl в течение 2 ч (состояние натошак) или (b) FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса);

фиг. 16 представляет собой график, на котором сравнивается высвобождение лекарственного средства в зависимости от времени из содержащих 400 мг 5ASA таблеток, покрытых внутренним слоем нейтрализованного Eudragit® S и внешним слоем 30:70 смеси крахмал:Eudragit® S, наносимым исходя из "полуорганического" препарата для покрытия (пример 1), после подвергания воздействию (а) 0,1 н. HCl в течение 2 ч (состояние натошак) или (b) FeSSGF при pH 5 в течение 4 ч (заполненное состояние), а затем буфера Хэнкса при pH 6,8 в течение 10 ч (представлена только стадия с использованием буфера Хэнкса).

Материалы.

5-Аминосалициловую кислоту (месалазин EP) покупали у Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Швеция. Лактозу (Tabletose 80) покупали у Meggle, Hamburg, Германия. Гликолят натрия крахмал (Explotab™) покупали у JRS Pharma, Rosenberg, Германия. Тальк покупали у Luzenac Deutschland GmbH, Dijsseldorf, Германия. Поливинилпирролидон (PVP) покупали у ISP Global Technologies, Köln, Германия. Стеарат магния покупали у Peter Greven GmbH, Bad Munstereifel, Германия. Все из Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 and Eudragit® FS 30 D покупали у Evonik GmbH, Darmstadt, Германия. Кукурузный крахмал (NI-460 и Eurylon VI или 6) покупали у Roquette, Lestrem, Франция. Все из полисорбата 80, бутан-1-ола и гидроксида натрия покупали у Sigma-Aldrich, Buchs, Швейцария. Все из первичного кислото

фосфорнокислого калия, глицерилмоностеарата (GMS), триэтилцитрата (ТЕС) и нашатырного спирта (25%) покупали у VWR International LTD, Poole, Соединенное Королевство.

Приготовление содержащих 400 мг 5ASA ядер таблеток.

Содержащие 400 мг 5ASA ядра таблеток продолговатой формы, имеющие размеры 14,5×5,7 мм, были приготовлены посредством грануляции в псевдооживленном слое с последующим смешиванием и прессованием. Каждая таблетка содержала 76,9 вес.% 5ASA (400 мг лекарственного средства); 14,7 вес.% лактозы (наполнителя); 1,7 вес.% PVP (связующего вещества); 3,5 вес.% гликолята натрия крахмала (агента, вызывающего дезинтеграцию), 2 вес.% талька и 1,2 вес.% стеарата магния (смазывающего вещества).

На полученные ядра таблеток наносили покрытие, как обсуждается ниже в примерах 1, 8 и 9 и в сравнительных примерах 1-3 и 9.

Приготовление содержащих 1200 мг 5ASA ядер таблеток.

Содержащие 1200 мг 5ASA ядра таблеток продолговатой формы (имеющие размеры 21×10 мм) были приготовлены посредством мокрой грануляции. Каждая таблетка содержала 85,7 вес.% 5ASA (1200 мг), 9,2 вес.% микрокристаллической целлюлозы, 1,7 вес.% НРМС, 2,9 вес.% гликолята натрия крахмала и 0,5 вес.% стеарата магния.

На полученные ядра таблеток наносили покрытие, как обсуждается ниже в примерах 2-7 и 10 и в сравнительных примерах 4-7.

Пример 1. Внутренний слой нейтрализованного Eudragit® S/внешний слой 70:30 смеси Eudragit® S и крахмала.

Внутренний слой.

Нанесение внутреннего покровного слоя осуществляли, используя препарат Eudragit® S 100 на водной основе, pH которого доведен до pH 8. Композиция внутреннего слоя также включала 50% триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера), 10% первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера), 10% глицерилмоностеарата (GMS; исходя из сухого веса полимера) и 40% полисорбата 80 (исходя из веса GMS). pH доводили, используя 1M NaOH, до получения pH 8. Первичный кислый фосфорнокислый калий и триэтилцитрат растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием Eudragit® S 100 при механическом перемешивании. pH дисперсии затем доводили до pH 8 с помощью 1M NaOH, и дисперсию оставляли в состоянии перемешивания в течение 1 ч.

Дисперсию GMS готовили в концентрации, составляющей 10% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Затем дисперсию нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Дисперсию GMS добавляли к раствору нейтрализованного Eudragit® S 100, и конечный препарат наносили слоем на содержащие 400 мг 5ASA ядра таблеток, используя устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см². Общее содержание сухого вещества в растворе для покрытия составляет 10%. Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=20 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Внешний слой.

Нанесение внешнего покровного слоя осуществляли за счет смеси водной дисперсии крахмала и органического раствора Eudragit® S 100.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала в бутан-1-оле, а затем воде, при магнитном перемешивании. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи. %-ное содержание сухого вещества в охлажденном препарате рассчитывали на основе конечного веса дисперсии (учитывая испарение во время нагревания).

Органический раствор Eudragit® S 100 готовили посредством растворения Eudragit® S 100 в 96%-ном этаноле при перемешивании с высокой скоростью. Конечный раствор содержал приблизительно 6% сухого вещества - полимера. Дисперсию крахмала добавляли по каплям к раствору Eudragit® S 100 с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70. Смесь перемешивали в течение 2 ч, и 20%-ного триэтилцитрата (исходя из общего веса полимера) и 5%-ного глицерилмоностеарата (GMS, исходя из общего веса полимера) добавляли, и перемешивание осуществляли в течение еще 2 ч.

GMS добавляли в форме дисперсии, приготовленной в концентрации, составляющей 5% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Затем эту дисперсию нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Конечный препарат наносили слоем на содержащие 5ASA ядра таблеток, на которые был предварительно нанесен внутренний покровный слой, используя устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, до достижения величины покрытия 7 мг всего полимера/см². Параметры покрытия методом распыления были следующими: скорость распыления=14 мл/мин/кг табле-

ток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Пример 2. Изолирующий слой/внутренний слой нейтрализованного Eudragit® L30D-55/внешний слой 70:30 смеси Eudragit® S и крахмала.

Изолирующий слой.

Использовали изолирующий слой, содержащий смесь НРМС и 20% полиэтиленгликоля 6000 (ПЭГ 6000), исходя из сухого веса полимера.

НРМС растворяли в воде при магнитном перемешивании, а затем добавляли ПЭГ 6000 для создания препарата для покрытия. Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5ASA ядра, используя устройство для дражирования, с достижением величины покрытия 3 мг полимера/см², чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=3,1 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=19 м³/ч на кг ядер таблеток; и температура продукта=35°C.

Внутренний слой.

Нанесение внутреннего слоя осуществляли за счет препарата Eudragit® L30D-55 на водной основе, pH которого доведен до pH 8. Композиция внутреннего слоя также включала 20% ТЕС (исходя из сухого веса полимера), 1% первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера) и 50% талька (исходя из сухого веса полимера). pH доводили, используя 1М NaOH, до получения pH 8.

Первичный кислый фосфорнокислый калий и ТЕС растворяли в дистиллированной воде в течение 15 мин, после чего добавляли дисперсию Eudragit® L30D-55 при механическом перемешивании, и осуществляли перемешивание в течение 15 мин. pH затем доводили до pH 8 с помощью 1М NaOH, и раствор оставляли в состоянии перемешивания в течение 1 ч. Затем к раствору добавляли тальк, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин для образования препарата для внутреннего покровного слоя. Препарат для внутреннего покровного слоя наносили слоем на покрытые изолирующим слоем таблетки, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см², чтобы создать покрытые внутренним слоем таблетки. Общее содержание сухого вещества в препарате для внутреннего покровного слоя составляло 10 вес.%.

Как здесь используется, "общее содержание сухого вещества" суспензии, дисперсии или другого препарата - это общий вес сухого вещества, используемого для приготовления препарата, в виде доли от общего веса препарата (сухого вещества и растворителя). Квалифицированному читателю будет понятно, что растворение части сухого вещества в растворителе не влияет на общее содержание сухого вещества в препарате.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,75 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=75 м³/ч на кг ядер таблеток; и температура продукта=31°C.

Внешний слой.

Нанесение внешнего слоя осуществляли за счет смеси водной дисперсии крахмала и водного раствора Eudragit® S 100.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала в бутан-1-оле, а затем воде, при магнитном перемешивании. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

Водный раствор Eudragit® S 100 готовили посредством растворения Eudragit® S 100 в воде при перемешивании с высокой скоростью с последующей частичной (15-20%) нейтрализацией с использованием 1 н. нашатырного спирта (полученного посредством разведения 25%-ного нашатырного спирта).

Водный раствор Eudragit® S 100 добавляли к дисперсии крахмала с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70. Смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли 60 вес.% ТЕС (исходя из веса полимера Eudragit® S 100), 50 вес.% талька (исходя из веса полимера Eudragit® S 100), 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit® S 100) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit® S 100), и перемешивание осуществляли в течение еще 30 мин.

Конечный препарат распыляли на покрытые внутренним слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 7,14 мг всего полимера/см², чтобы создать таблетки с покрытием примера 2.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,175 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,4 бар; объем воздуха на впуске=100 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Пример 3. Изолирующий слой/внутренний слой нейтрализованного Eudragit® L30D-55/внешний слой 1:3 смеси Eudragit® L30D-55 и гуаровой смолы.

Изолирующий слой.

Изолирующий слой создавали с использованием смеси НРМС и 20%-ного полиэтиленгликоля 6000 (ПЭГ 6000) исходя из сухого веса полимера.

Полимер НРМС растворяли в воде при магнитном перемешивании, а затем добавляли ПЭГ 6000 для создания препарата для покрытия изолирующим слоем. Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5ASA ядра таблеток, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 3 мг полимера/см², чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,7 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=16 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Внутренний слой.

Нанесение внутреннего слоя осуществляли за счет препарата Eudragit® L30D-55 на водной основе, pH которого доведен до pH 8. Композиция внутреннего слоя также включала 20 вес.% ТЕС (исходя из сухого веса полимера), 1 вес.% первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера) и 50 вес.% талька (исходя из сухого веса полимера). pH доводят, используя 1 М NaOH, до получения pH 8.

Первичный кислый фосфорнокислый калий и ТЕС растворяли в дистиллированной воде при перемешивании в течение 15 мин, после чего добавляли дисперсию Eudragit® L30D-55 при механическом перемешивании, и осуществляли перемешивание в течение 15 мин. pH затем доводили до pH 8 с помощью 1М NaOH, и раствор оставляли в состоянии перемешивания в течение 1 ч. Затем добавляли тальк, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин для образования препарата для покрытия внутренним слоем. Препарат для покрытия внутренним слоем наносили слоем на покрытые изолирующим слоем таблетки, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см², чтобы создать покрытые внутренним слоем таблетки. Общее содержание сухого вещества в конечном препарате составляет 10%.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,7 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=30 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=31°C.

Внешний слой.

Нанесение внешнего слоя осуществляли за счет смеси Eudragit® L30D-55 и гуаровой смолы.

Eudragit L30D-55 растворяли в изопропанол. Гуаровую смолу диспергировали с тальком в смеси воды и изопропанола (50:50) в течение 15 мин с последующей гомогенизацией в течение 5 мин. Раствор Eudragit L30D-55 затем добавляли к дисперсии гуаровой смолы, и результирующую смесь перемешивали в течение 20 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем. Препарат для покрытия распыляли на покрытые внутренним слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 9,71 мг всего полимера/см² (весовое соотношение сухих веществ=1:3). Таблетки с покрытием сушили при 40°C в течение 2 ч для образования таблеток примера 3.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=8,0 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=75 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=29°C.

Пример 4. Изолирующий слой/внутренний слой PVA с буфером и основанием/внешний слой смеси Eudragit® S & FS (50:50) в смеси (70:30) с крахмалом.

Изолирующий слой.

В состав изолирующего слоя входит поливиниловый спирт или PVA (Opadry 85F).

Полимер суспендировали в воде при магнитном перемешивании с достижением концентрации, составляющей 10 вес.% сухого вещества от конечного веса дисперсии, для получения препарата для покрытия изолирующим слоем.

Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5ASA ядра таблеток, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 2% исходя из веса таблеток без покрытия, чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,45 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=62,5 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=40°C.

Внутренний слой.

В состав внутреннего слоя входят поливиниловый спирт (Opadry 85F) и 20% первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из Opadry 85F).

Первичный кислый фосфорнокислый калий растворяли при магнитном перемешивании, а затем добавляли поливиниловый спирт (Opadry 85F) для создания суспензии. pH суспензии затем доводили до pH 8 с помощью 1М NaOH, и смесь оставляли в состоянии перемешивания в течение 1 ч для образования препарата для покрытия внутренним слоем. Препарат для покрытия распыляли на покрытые изолирующим слоем таблетки, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 2% исходя из веса таблеток без покрытия, чтобы создать покрытые внутренним слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=8,2 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=62,5 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=40°C.

Внешний слой.

Нанесение внешнего слоя осуществляли за счет смеси водной дисперсии крахмала и водной дисперсии 50:50 смеси (исходя из сухого веса полимера) Eudragit® S 100 и Eudragit® FS 30D.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала (Eurylon 6) в бутан-1-оле при магнитном перемешивании. Воду добавляли, продолжая перемешивание. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

Водную дисперсию Eudragit® S 100 готовили посредством диспергирования Eudragit® S 100 в воде при перемешивании с высокой скоростью с последующей частичной (15-20%) нейтрализацией с использованием 1н. нашатырного спирта (полученного посредством разведения 25%-ного нашатырного спирта). К дисперсии добавляли ТЕС, и перемешивание осуществляли в течение 30 мин. Eudragit® FS 30D добавляли с образованием 50:50 смеси с Eudragit® S 100, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин.

Дисперсии крахмала добавляли в дисперсию смеси Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D, и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Смесь содержала соотношение крахмал:смесь Eudragit S 100/Eudragit FS 30D=30:70.

Суспензию 50 вес.% талька (исходя из веса полимеров Eudragit®), 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимеров Eudragit®) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимеров Eudragit®) в воде создавали при гомогенизации с большими сдвиговыми усилиями, и эту суспензию добавляли к смеси крахмал/смесь Eudragit®, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем.

Препарат для покрытия распыляли на покрытые внутренним слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 5,2 мг смеси полимеров Eudragit®/см², чтобы создать таблетки примера 4.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=8,5 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на выпуске=62,5 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=41°C.

Пример 5. Изолирующий слой/внутренний слой нейтрализованного Eudragit® S/внешний слой 70:30 смеси Eudragit® S и крахмала.

Изолирующий слой.

Изолирующий слой был создан, как в примере 3, хотя параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,33 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на выпуске=16,3 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=33°C.

Внутренний слой.

Внутренний покровный слой был создан, как в примере 1, за исключением того, что композиция внутреннего слоя включала 70 вес.% (а не 50 вес.%) триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера) и 1 вес.% (а не 10 вес.%) первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера), что препарат для покрытия наносили слоем на покрытые изолирующим слоем таблетки, содержащие 1200 мг, используя устройство с перфорированным барабаном для нанесения покрытий, и что параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,9 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на выпуске=16,3 м³/ч на кг таблеток и температура продукта=33°C.

Внешний слой.

Внешний покровный слой был создан, как в примере 1, за исключением того, что 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit) суспендировали в этаноле при гомогенизации с большими сдвиговыми усилиями, эту суспензию добавляли к смеси крахмала и Eudragit, и продукт перемешивали в течение еще 30 мин до добавления GMS, что препарат для покрытия наносили на покрытые внутренним слоем таблетки, содержащие 1200 мг 5ASA, используя устройство с перфорированным барабаном для нанесения покрытий, и что параметры покрытия методом распыления были следующими: скорость распыления=3,1 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,4 бар; объем воздуха на выпуске=21,7 м³/ч на кг таблеток и температура продукта=34°C.

Пример 6. Изолирующий слой/внутренний слой нейтрализованного Eudragit® S/внешний слой 50:50 смеси Eudragit® S и крахмала.

Изолирующий слой.

Изолирующий слой был создан на содержащих 1200 мг 5ASA ядрах таблеток, как описано в примере 3.

Внутренний слой.

Внутренний слой был создан на покрытых изолирующим слоем ядрах таблеток, содержащих 1200 мг 5ASA, как описано в примере 5.

Внешний слой.

Внешний покровный слой был создан на покрытых внутренним слоем ядрах таблеток, содержащих 5ASA, как описано в примере 5, за исключением того, что соотношение кукурузный крахмал:бутанол-1-

ол:вода составляло 1:1:~9.5, что соотношение крахмал:Eudragit S составляло 50:50, и что параметры распыления были следующими: скорость распыления=7,4 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,4 бар; объем воздуха на впуске=40 м³/ч на кг таблеток и температура продукта=34°C.

Пример 7. Изолирующий слой/внутренний слой нейтрализованного Eudragit® S/внешний слой 70:30 смеси Eudragit® S и крахмала.

Изолирующий слой.

Изолирующий слой был нанесен на содержащие 400 мг 5ASA ядра таблеток, используя процедуру, описанную в примере 3, за исключением того, что использовали устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, и параметры покрытия были следующими: скорость распыления=3,1 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Внутренний слой.

Внутренний покровный слой наносили так же, как описано в примере 1, за исключением того, что композиция внутреннего слоя включала 70 вес.% (а не 50 вес.%) триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера) и 1 вес.% (а не 10 вес.%) первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера). Кроме того, препарат для внутреннего покровного слоя наносили слоем на покрытые изолирующим слоем ядра таблеток, содержащие 400 мг 5ASA.

Внешний слой.

Внешний покровный слой был создан, как в примере 1, за исключением того, что 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit) суспендировали в этаноле при гомогенизации с большими сдвиговыми усилиями, эту суспензию добавляли к смеси крахмала и Eudragit, и продукт перемешивали в течение еще 30 мин до добавления GMS, и что препарат для внешнего покровного слоя наносили на покрытые внутренним слоем ядра таблеток, содержащие 400 мг 5ASA. Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=11 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Сравнительный пример 1. Однослойное покрытие Eudragit® S.

Покровный слой, содержащий Eudragit® S 100, был нанесен в виде органической композиции для покрытия. Композиция для покрытия содержала 20 вес.% триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера), 10 вес.% глицерилмоностеарата (исходя из сухого веса полимера) и 40 вес.% полисорбата 80 (исходя из веса GMS). Вкратце, триэтилцитрат растворяли в 96% этаноле с последующим добавлением Eudragit® S 100 при механическом перемешивании, и перемешивание продолжали в течение 1 ч.

GMS добавляли в форме дисперсии, приготовленной в концентрации, составляющей 10% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40% исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Этот препарат затем нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Дисперсию GMS добавляли к органическому раствору Eudragit® S, и конечный раствор для покрытия наносили слоем на содержащие 5ASA ядра таблеток, используя устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см². Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=16 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Сравнительный пример 2. Однослойное покрытие 70:30 смеси Eudragit® S и крахмала.

Композиция для покровного слоя содержит смесь водной дисперсии крахмала и органического раствора Eudragit® S 100. Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала в бутан-1-оле, а затем воде, при магнитном перемешивании. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи. %-ное содержание сухого вещества в охлажденном препарате рассчитывали на основе конечного веса дисперсии (учитывая испарение во время нагревания).

Органический раствор Eudragit® S готовили посредством растворения Eudragit® S 100 в 96%-ном этаноле при перемешивании с высокой скоростью. Конечный раствор содержал приблизительно 6 вес.% сухого вещества - полимера. Дисперсию крахмала добавляли по каплям к раствору Eudragit® S 100 с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70. Смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли 20 вес.% триэтилцитрата (исходя из общего веса полимера) и 5 вес.% глицерилмоностеарата (исходя из общего веса полимера), и смесь перемешивали в течение еще 2 ч.

GMS добавляли в форме дисперсии, приготовленной в концентрации, составляющей 5% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Затем этот препарат нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Конечный препарат наносили слоем на содержащие 5ASA ядра таблеток в устройстве для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое до достижения величины покрытия 7 мг полимера Eudragit® S/см². Параметры покрытия методом распыления были следующими: скорость рас-

пыления=14 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Сравнительный пример 3. Внутренний слой нейтрализованного Eudragit® S/внешний слой Eudragit® S).

Внутренний слой.

В состав внутреннего покровного слоя входит водный препарат Eudragit® S 100, pH которого доведен до pH 8. Композиция для внутреннего слоя также включает 50 вес.% триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера), 10 вес.% первичного кислого фосфорнокислого калия (исходя из сухого веса полимера), 10 вес.% глицерилмоностеарата (исходя из сухого веса полимера) и 40 вес.% полисорбата 80 (исходя из веса GMS). pH доводили, используя 1M NaOH, до получения pH 8. Первичный кислый фосфорнокислый калий и триэтилцитрат растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием Eudragit® S 100 при механическом перемешивании. pH затем доводили до pH 8 с помощью 1M NaOH, и дисперсию оставляли в состоянии перемешивания в течение 1 ч.

Дисперсию GMS готовили в концентрации, составляющей 10% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Этот препарат затем нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Дисперсию GMS добавляли к раствору нейтрализованного Eudragit® S 100, и конечный препарат наносили слоем на содержащие 5ASA ядра таблеток, используя устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см². Общее содержание сухого вещества в растворе для покрытия составляет 10%. Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=20 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Внешний слой.

В состав внешнего покровного слоя входит Eudragit® S 100, наносимый в виде органического раствора. Раствор для покрытия содержал 20 вес.% триэтилцитрата (исходя из сухого веса полимера), 10 вес.% глицерилмоностеарата (исходя из сухого веса полимера) и 40 вес.% полисорбата 80 (исходя из веса GMS). Вкратце, триэтилцитрат растворяли в 96%-ном этаноле с последующим диспергированием Eudragit® S 100 при механическом перемешивании, и перемешивание продолжали в течение 1 ч.

Дисперсию GMS готовили в концентрации, составляющей 10% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Эту дисперсию затем нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре и при перемешивании.

Препарат GMS добавляли к раствору Eudragit® S 100, и конечный раствор для покрытия наносили слоем на содержащие 5ASA ядра таблеток, предварительно покрытые внутренним покровным слоем, используя устройство для нанесения покрытия методом распыления в псевдооживленном слое, до достижения величины покрытия 5 мг полимера Eudragit® S/см². Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=16 мл/мин/кг таблеток, давление распыления=0,2 бар и температура воздуха на впуске=40°C.

Сравнительный пример 4. Изолирующий слой/внутренний слой Eudragit® L30D-55/внешний слой 70:30 смеси Eudragit® S/крахмал.

Изолирующий слой.

Изолирующий слой создают за счет смеси НРМС и 20% полиэтиленгликоля 6000 (ПЭГ 6000) исходя из сухого веса полимера.

Полимер растворяли в воде при магнитном перемешивании, а затем добавляли ПЭГ 6000 для создания препарата для покрытия изолирующим слоем. Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5ASA ядра таблеток, используя устройство для дражирования, с достижением величины покрытия 3 мг полимера/см², чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,7 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=16 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Внутренний слой.

Внутренний слой создают из стандартного (не нейтрализованного) водного препарата Eudragit® L30D-55. Композиция внутреннего слоя также включает 20 вес.% ТЕС (исходя из сухого веса полимера) и 50 вес.% талька (исходя из сухого веса полимера).

Eudragit® L30D-55 растворяли в дистиллированной воде, а затем добавляли ТЕС и суспензию талька, и осуществляли перемешивание в течение 1 ч для образования препарата для покрытия внутренним слоем. Препарат для покрытия наносили слоем на покрытые изолирующим слоем таблетки, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см², чтобы создать покрытые внутренним слоем таблетки. Общее содержание сухого вещества в конечном препарате составляет 10%.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,125 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=100 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продук-

$t_a=31^{\circ}\text{C}$.

Внешний слой.

Внешний слой создают из смеси водной дисперсии крахмала и водной повторной дисперсии Eudragit® S 100.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала в бутан-1-оле, а затем воде, при магнитном перемешивании. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

Водную повторную дисперсию Eudragit® S готовили посредством диспергирования Eudragit® S 100 в воде при перемешивании с высокой скоростью с последующей частичной (15-20%) нейтрализацией с использованием 1 н. нашатырного спирта (полученного посредством разведения 25%-ного нашатырного спирта).

Водную повторную дисперсию Eudragit® S добавляли к дисперсии крахмала с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70. Смесь перемешивали в течение 1 ч, и добавляли 60 вес.% ТЕС (исходя из веса полимера Eudragit® S), 50 вес.% талька (исходя из веса полимера Eudragit® S), 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit® S) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit® S), и смесь перемешивали в течение еще 30 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем. Препарат для покрытия внешним слоем распыляли на покрытые внутренним слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 7,14 мг всего полимера/см², чтобы создать таблетки сравнительного примера 4.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=10,0 г/мин, давление распыления=0,4 бар; объем воздуха на впуске=100 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Сравнительный пример 5. Изолирующий слой/внутренний слой Eudragit® L30D-55/внешний слой 1:3 смеси Eudragit® L30D-55/гуаровая смола.

Изолирующий слой.

Нанесение изолирующего слоя осуществляли исходя из смеси НРМС и 20% полиэтиленгликоля 6000 (ПЭГ 6000) исходя из сухого веса полимера.

Полимер НРМС растворяли в воде при магнитном перемешивании, а затем добавляли ПЭГ 6000 для создания препарата для покрытия изолирующим слоем. Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5АSА ядра таблеток, используя устройство для дражирования, с достижением величины покрытия 3 мг полимера/см², чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,7 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=16 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Внутренний слой.

Нанесение внутреннего слоя осуществляли исходя из стандартного (не нейтрализованного) водного препарата Eudragit® L30D-55. Композиция внутреннего слоя также включает 20 вес.% ТЕС (исходя из сухого веса полимера) и 50 вес.% талька (исходя из сухого веса полимера).

Eudragit® L30D-55 растворяли в дистиллированной воде, а затем добавляли ТЕС и тальк для образования смеси, которую перемешивали в течение 1 ч для образования препарата для покрытия внутренним слоем. Препарат для покрытия наносили слоем на покрытые изолирующим слоем таблетки, используя устройство для дражирования, до достижения величины покрытия 5 мг полимера/см², чтобы создать покрытые внутренним слоем таблетки. Общее содержание сухого вещества в конечном препарате составляет 10%.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=2,45 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=25 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=33°C.

Внешний слой.

Внешний слой содержит смесь Eudragit® L30D-55 и гуаровой смолы.

Eudragit L30D-55 растворяли в изопропанол, а гуаровую смолу диспергировали с тальком в смеси воды и изопропанола (50:50) в течение 15 мин с последующей гомогенизацией в течение 5 мин. Раствор Eudragit L30D-55 затем добавляли к дисперсии гуаровой смолы, и перемешивание осуществляли в течение 20 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем. Препарат для покрытия распыляли на покрытые внутренним слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 9,71 мг всего полимера/см² (весовое соотношение сухих веществ=1:3). Таблетки с покрытием сушили при 40°C в течение 2 ч для образования таблеток сравнительного примера 5.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=8,0 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=75 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=29°C.

Сравнительный пример 6. Изолирующий слой/внешний слой смеси Eudragit® S & FS (50:50) в смеси (70:30) с крахмалом.

Изолирующий слой.

В состав изолирующего слоя входил поливиниловый спирт (Opadry 85F).

Поливиниловый спирт (Opadry 85F) суспендировали в воде при магнитном перемешивании с достижением концентрации, составляющей 10% сухого вещества от конечного веса дисперсии, для получения препарата для покрытия изолирующим слоем.

Препарат для покрытия распыляли на содержащие 1200 мг 5ASA ядра таблеток, используя устройство для дражирования, с достижением величины покрытия 2% исходя из веса таблеток без покрытия, чтобы создать покрытые изолирующим слоем таблетки.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,45 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,6 бар; объем воздуха на впуске=62,5 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=40°C.

Внешний слой.

Нанесение внешнего слоя осуществляют за счет смеси водной дисперсии крахмала и водной дисперсии 50:50 смеси (исходя из сухого веса полимера) Eudragit® S 100 и Eudragit® FS 30D.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала (Eurylon 6) в бутан-1-оле при магнитном перемешивании. Воду добавляли, продолжая перемешивание. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

Водную дисперсию Eudragit® S 100 готовили посредством диспергирования Eudragit® S 100 в воде при перемешивании с высокой скоростью с последующей частичной (15-20%) нейтрализацией с использованием 1 н. нашатырного спирта (полученного посредством разведения 25% нашатырного спирта). К дисперсии добавляли ТЕС, и перемешивание осуществляли в течение 30 мин. Eudragit® FS 30D добавляли с образованием 50:50 смеси с Eudragit® S 100, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин.

Дисперсию крахмала добавляли в дисперсию смеси Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D, и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Смесь содержала соотношение крахмал:смесь Eudragit S 100/Eudragit FS 30D=30:70.

Суспензию 50 вес.% талька (исходя из веса полимеров Eudragit®), 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимеров Eudragit®) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимеров Eudragit®) в воде создавали при гомогенизации с большими сдвиговыми усилиями, и эту суспензию добавляли к смеси крахмал/смесь Eudragit®, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем.

Препарат для покрытия распыляли на покрытые изолирующим слоем таблетки в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 5,2 мг смеси полимеров Eudragit®/см², чтобы создать таблетки сравнительного примера 6.

Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=8,5 г/мин/кг ядер таблеток, давление распыления=0,7 бар; объем воздуха на впуске=62,5 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=41°C.

Сравнительный пример 7. Изолирующий слой/внешний слой 30:70 смеси крахмал:Eudragit® S.

Изолирующий слой.

Покрытые изолирующим слоем ядра таблеток, содержащие 1200 мг 5ASA, были приготовлены, как описано в сравнительном примере 4.

Внешний слой.

Нанесение внешнего покровного слоя осуществляли на покрытые внутренним слоем ядра таблеток за счет смеси водной дисперсии крахмала и органического раствора Eudragit® S 100.

Водную дисперсию крахмала готовили посредством диспергирования кукурузного крахмала в бутан-1-оле, а затем в воде, при магнитном перемешивании. Соотношение кукурузный крахмал:бутан-1-ол:вода составляло 1:2:22. Результирующую дисперсию нагревали до кипения, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи. %-ное содержание сухого вещества в охлажденном препарате рассчитывали на основе конечного веса дисперсии (учитывая испарение во время нагревания).

Органический раствор Eudragit® S 100 готовили посредством растворения Eudragit® S 100 в 96%-ном этаноле при перемешивании с высокой скоростью. Конечный раствор содержал приблизительно 6 вес.% сухого вещества - полимера. Дисперсию крахмала добавляли по каплям к раствору Eudragit® S 100 с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70.

Смесь перемешивали в течение 2 ч, и добавляли 20 вес.% триэтилцитрата (исходя из общего веса полимера) и 5 вес.% глицерилмоностеарата (GMS, исходя из общего веса полимера), и перемешивание осуществляли в течение еще 2 ч. 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit) суспендировали в этаноле при гомогенизации с большими сдвиговыми усилиями, и эту суспензию добавляли к смеси крахмала и Eudragit, и перемешивание осуществляли в течение еще 30 мин.

GMS добавляли в форме эмульсии, приготовленной в концентрации, составляющей 5% в весовом отношении. Полисорбат 80 (40%, исходя из веса GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Затем эту дисперсию нагревали до 75°C в течение 15 мин при сильном магнитном перемешивании для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температу-

ре и при перемешивании. Конечный препарат наносили слоем на покрытые изолирующим слоем ядра таблеток в устройстве с перфорированным барабаном для нанесения покрытий до достижения величины покрытия 5 мг полимера Eudragit® S/см². Параметры покрытия методом распыления были следующими: скорость распыления=3,1 г/мин/кг таблеток, давление распыления=0,4 бар; объем воздуха на впуске=21,7 м³/ч на кг таблеток и температура продукта=34°C.

Сравнительный пример 8. Изолирующий слой/внешний слой 30:70 смеси крахмал:Eudragit® S. Изолирующий слой.

Покрытые изолирующим слоем ядра таблеток, содержащие 1200 мг 5ASA, были приготовлены, как описано в сравнительном примере 4.

Внешний слой.

Нанесение внешнего слоя осуществляют исходя из смеси водной дисперсии крахмала и водной повторной дисперсии Eudragit® S 100.

Водную дисперсию крахмала готовили, как описано в примере 1.

Водную повторную дисперсию Eudragit® S 100 готовили посредством диспергирования Eudragit® S 100 в воде при перемешивании с высокой скоростью с последующей частичной нейтрализацией с использованием 1н. NH₃, полученного посредством разведения 25%-ного нашатырного спирта.

Водную повторную дисперсию Eudragit® S 100 добавляли к дисперсии крахмала с получением соотношения крахмал:Eudragit® S, составляющего 30:70. Эту смесь перемешивали в течение 1 ч, и добавляли 60 вес.% ТЕС (исходя из веса полимера Eudragit® S), 50 вес.% талька (исходя из веса полимера Eudragit® S), 13,18 вес.% оксида железа красного (исходя из веса полимера Eudragit® S) и 2,27 вес.% оксида железа желтого (исходя из веса полимера Eudragit® S), и перемешивание осуществляли в течение еще 30 мин для образования препарата для покрытия внешним слоем.

Препарат для покрытия внешним слоем распыляли на покрытые внутренним слоем ядра таблеток, содержащие 1200 мг 5ASA, в устройстве для дражирования до достижения величины покрытия 7,14 мг всего полимера/см². Параметры покрытия были следующими: скорость распыления=6,175 г/мин на кг ядер таблеток, давление распыления=4 бар; объем воздуха на впуске=100 м³/ч на кг ядер таблеток и температура продукта=35°C.

Анализ #1 высвобождения лекарственного средства - эффект только рН.

In vitro исследования растворения были выполнены в устройстве USP типа II, используя скорость лопастей=50 об./мин и температуру среды=37±0,5°C. Таблетки сначала анализировали в 0,1 М HCl в течение 2 ч, а затем в течение 8 или 10 ч в буфере Кребса (рН 7,4). рН буфера удерживали на значении 7,4±0,05 посредством непрерывного барботажа 5% CO₂/95% O₂. Измерения оптической плотности осуществляли с 5-минутными интервалами с использованием длины волны, при которой величина оптической плотности раствора в его спектре поглощения имеет максимальное значение=301 нм в случае HCl и =330 нм в случае буфера Кребса. В состав на литр буфера Кребса входят 0,16 г KH₂PO₄, 6,9 г NaCl, 0,35 г KCl, 0,29 г MgSO₄·7H₂O, 0,376 г CaCl₂·2H₂O и 2,1 г NaHCO₃. Только измерения, сделанные с 15-минутными интервалами, представлены на фиг. 1.

Анализ #2 высвобождения лекарственного средства - фекальная взвесь при рН 6,8.

Ферментативные анализы, используемые для анализа препаратов, основывались на способе, описанном Hughes и др. ("In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota" FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); pp. 482-493).

Основная питательная среда, используемая для допуска роста бактерий, была приготовлена в соответствии с Hughes и др. и смешана в соотношении 1:1 с фекальной взвесью, которая была приготовлена посредством гомогенизации свежих фекалий человека (3 различные донора) в забуференном фосфатом солевом растворе (рН 6,8) в концентрации, составляющей 40% в весовом отношении. Конечная концентрация приготовленной фекальной взвеси (разведенной основной питательной средой) составляла 20% в весовом отношении. Доноры не получали лечение антибиотиками в течение по крайней мере трех месяцев до выполнения исследований, используя взвесь.

Таблетки анализировали в 210 мл фекальной взвеси, доведенной до необходимого рН, и при непрерывном перемешивании. Анализы проводили в анаэробной камере (при 37°C и 70% относительной влажности). Образцы анализировали в отношении содержания 5ASA с помощью HPLC с использованием УФ-детектора.

Анализ #3 высвобождения лекарственного средства - фекальная взвесь при рН 6,5.

Как и в случае анализа #2 высвобождения лекарственного средства, но рН фекальной взвеси сохраняли на значении рН 6,5.

Анализ #4 высвобождения лекарственного средства - растворение в буфере Хэнкса рН 6,8.

In vitro исследования растворения были выполнены в устройстве USP типа II, используя скорость лопастей=50 об/мин и температуру среды=37±0,5°C. Таблетки сначала анализировали в 0,1 М HCl в течение 2 ч, а затем в течение 8 или 10 ч в буфере Хэнкса (рН 6,8). рН буфера удерживали на значении 6,8±0,05 посредством непрерывного барботажа 5% CO₂/95% O₂. Измерения оптической плотности осуществляли с 5-минутными интервалами с использованием длины волны, при которой величина оптической плотности раствора в его спектре поглощения имеет максимальное значение=301 нм в случае HCl и

=330 нм в случае буфера Хэнкса. В состав на литр буфера Хэнкса входят 0,06 г KH_2PO_4 , 0,06 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8,0 г NaCl , 0,4 г KCl , 0,2 г $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,139 г $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 0,350 г NaHCO_3 .

Анализ #5 высвобождения лекарственного средства - симитированное заполненное состояние/состояние натошак, затем буфер Хэнкса pH 6, 8.

In vitro исследования растворения были выполнены в устройстве USP типа II, используя скорость лопастей=50 об/мин и температуру среды=37±0,5°C. При имитации состояния "натошак" исследования проводили так, как описано для анализа #4 высвобождения лекарственного средства.

При имитации "заполненного" состояния таблетки сначала анализировали в симитированном желудочном соке заполненного состояния (FeSSGF) при pH 5,0 в течение 4 ч, а затем в течение 10 ч в буфере Хэнкса (pH 6,8). FeSSGF описан в Jantrid et al. (2008) выше.

Анализ #5 высвобождения лекарственного средства - 40% этанол (в объемном отношении) в 0,1 н. HCl.

Таблетки с покрытием анализировали в дезинтеграторе, используя водно-спиртовой раствор 0,1 н. HCl (40%-ного этанола), в течение 2 ч. Через 2 ч морфологию таблеток оценивали визуально в отношении присутствия трещин и/или набухания.

Результаты.

Результаты, представленные на фиг. 1-4, свидетельствуют о том, что таблетки с покрытием в соответствии с настоящим изобретением значительно лучше таблеток сравнительных примеров. В связи с этим ускорение высвобождения лекарственного средства отмечается в случае таблеток в соответствии с настоящим изобретением и при pH (pH 7,4) выше порога pH (pH 7) второго полимерного материала, и при pH (pH 6,8 или pH 6,5) ниже порога pH по сравнению с таблетками сравнения.

В водном растворе при pH 7,4 (анализ #1 высвобождения лекарственного средства; фиг. 1) не было высвобождения 5ASA из какой-либо из таблеток, проанализированных через 2 ч, которые были подвергнуты воздействию симитированных условий в желудке. Однако следует отметить, что после подвергания таблеток воздействию pH 7,4 первоначальное высвобождение 5ASA из таблеток примера 1 происходило значительно раньше, чем из таблетки сравнительного примера 1 (которая представляет собой традиционный препарат с сайт-специфическим высвобождением в ободочной кишке) и из таблетки сравнительного примера 2 (которая представляет собой препарат с сайт-специфическим высвобождением в ободочной кишке, описанный в WO 2007/122374). Профиль высвобождения 5ASA из таблеток примера 1 близко следовал таковому из таблеток сравнительного примера 3. Схожие профили высвобождения могут объясняться схожестью самих препаратов (при этом таблетки примера 1 отличаются только присутствием крахмала во внешнем покровном слое) и отсутствием каких-либо ферментов ободочной кишки в окружающей среде, которые расщепляют крахмал.

В фекальной взвеси при pH 6,8 (анализ #2 высвобождения лекарственного средства; фиг. 2) первоначальное высвобождение 5ASA из таблеток примера 1 происходило через приблизительно 1 ч, а полное высвобождение происходило через приблизительно 3 ч после первоначального высвобождения. В отличие от этого первоначальное высвобождение из таблеток обоих сравнительных примеров 2 и 3 происходило через 2 ч, при этом значительное высвобождение из таблеток сравнительного примера 3 происходило только через 6 ч. Кроме того, в то время как таблетки сравнительного примера 2 обеспечивали полное высвобождение через приблизительно 5 ч, таблетки сравнительного примера 3 обеспечивали составляющее менее 40% высвобождение в течение 24 ч. Результаты указывают на то, что присутствие внутреннего растворимого слоя ускоряет высвобождение лекарственного средства в условиях ободочной кишки из таблеток с внешним слоем, включающим смесь крахмала и Eudragit S. Результаты также указывают на то, что без полисахарида во внешнем слое (сравнительный пример 3) высвобождение в условиях ободочной кишки является неполным.

В фекальной взвеси при pH 6,5 (анализ #3 высвобождения лекарственного средства; фиг. 3) первоначальное высвобождение 5ASA из таблеток примера 1 происходило через приблизительно 2 ч, тогда как первоначальное высвобождение из таблеток сравнения происходило только через приблизительно 8 ч. Кроме того, даже несмотря на то, что pH окружающей среды был значительно ниже порога pH Eudragit S, таблетки в соответствии с примером 1 высвободили приблизительно 40% 5ASA через приблизительно 8 ч. В отличие от этого таблетки сравнительного примера 3 высвободили менее 10% 5ASA через 24 ч. Эти результаты указывают на то, что присутствие крахмала во внешнем слое делает возможным высвобождение значительного количества активного соединения после подвергания воздействию ферментов ободочной кишки даже несмотря на то, что pH окружающей среды значительно ниже порога pH второго полимерного материала.

Квалифицированному читателю будет понятно, что несмотря на то, что целостность покрытия таблеток примера 1 была нарушена, не все активное соединение высвободилось через 8 ч. Авторы настоящего изобретения полагают, что это обусловлено анализом in vitro. In vivo таблетки будут подвергаться механическому давлению, оказываемому в результате сократительной способности ободочной кишки, и которое будет вносить вклад в полную дезинтеграцию таблеток.

Авторы настоящего изобретения также отметили, что менее 10% 5ASA высвобождается из таблеток примера 1 после подвергания воздействию водного раствора при pH 6,8 в течение 24 ч (смотрите анализ

#4 высвобождения лекарственного средства; фиг. 4). Этот результат свидетельствует о необходимости присутствия ферментов ободочной кишки в окружающей среде для достижения значительного высвобождения активного соединения из таблеток в соответствии с настоящим изобретением и устойчивости к условиям в тонкой кишке, в силу чего в значительной степени предотвращается преждевременное высвобождение лекарственного средства.

Ускоренное высвобождение лекарственного средства в условиях ободочной кишки также отмечается в случае препаратов настоящего изобретения, в которых внутренний слой включает нейтрализованный Eudragit® L30D-55, а внешний слой включает 30:70 смесь крахмал/Eudragit® S 100, по сравнению с эквивалентными препаратами, в которых внутренний слой не был нейтрализован. Как показано на фиг. 5, высвобождение не отмечается из любого препарата после подвергания воздействию 0,1 М HCl в течение 2 ч. Однако после подвергания воздействию буфера Кребса при pH 7,4 первоначальное высвобождение из препарата в соответствии с настоящим изобретением (пример 2) отмечается через 30 мин, тогда как первоначальное высвобождение из сравнительного препарата (сравнительный пример 4) не происходит до приблизительно 150 мин. Схожее ускорение первоначального высвобождения отмечается, когда эти препараты подвергают воздействию фекальной взвеси при pH 6,5, при этом первоначальное высвобождение из таблеток, имеющих нейтрализованный внутренний слой (пример 2), имеет место через приблизительно 2 ч в отличие от приблизительно 4 ч в случае таблеток с не нейтрализованным внутренним слоем (сравнительный пример 4) (фиг. 6).

Препараты в соответствии с настоящим изобретением также демонстрируют явное преимущество над препаратом, приведенным в качестве примера в патенте США № 5422121. Для этого авторы настоящего изобретения воспроизвели как можно ближе препарат примера 2 патента США № 5422121, в случае которого ядро таблетки сначала покрывали внутренним слоем Eudragit® L30D, а затем внешним слоем 1:3 смеси Eudragit® L30D и гуаровой смолы (сравнительный пример 5), и сравнили высвобождение лекарственного средства в динамике времени в различных условиях из этого препарата с таковым из эквивалентного препарата, в котором Eudragit® L30D внутреннего слоя был полностью нейтрализованным в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения (пример 3). Во всех проанализированных условиях ободочной кишки первоначальное высвобождение лекарственного средства было ускоренным в случае препарата с нейтрализованным внутренним слоем (смотрите фиг. 7-9).

Препараты с внутренним слоем, включающим неионный полимер, основание и буферное вещество, также демонстрируют ускоренное первоначальное высвобождение лекарственного средства по сравнению с эквивалентными препаратами, в которых внутренний слой не содержит основание или буферное вещество. В связи с этим авторы настоящего изобретения показали, что первоначальное высвобождение может быть уменьшено с 4 до 3 ч при подвергании воздействию буфера Кребса в вариантах осуществления, имеющих внутренний PVA-полимерный слой и внешний слой, включающий 70:30 смесь смеси Eudragit® S/Eudragit® FS (50:50) и крахмала, при условии, что внутренний слой содержит основание и буферное вещество (фиг. 10).

Неполное высвобождение лекарственного средства отмечали в некоторых из испытаний через 10 ч в условиях ободочной кишки (смотрите, в частности, фиг. 8 и 9). Авторы настоящего изобретения отмечают, что эти данные наблюдений могут объясняться тем фактом, что в этих испытаниях анализировались таблетки, содержащие высокую дозу (1200 мг), и условия полного растворения не могли быть достигнуты при использовании буферов с низкой емкостью (буферов Кребса и Хэнкса) или при использовании ограниченного объема (210 мл) фекальной взвеси.

Напротив, таблетки примеров 5-7 не демонстрируют значительное преждевременное высвобождение при подвергании воздействию симитированных условий заполненного состояния на протяжении испытания (фиг. 11, 14, 15). Кроме того, таблетки примера 7 не демонстрируют значительный "эффект приема пищи" при подвергании воздействию симитированных заполненного состояния и состояния натощак на протяжении испытаний (фиг. 15). Другими словами, эти таблетки не только действительно демонстрируют составляющее менее 10%-ное высвобождение лекарственного средства к концу испытаний, но профили высвобождения в обоих симитированных условиях заполненного состояния и состояния натощак являются очень схожими (пример 7; фиг. 15) или почти идентичными (пример 6; фиг. 14).

Эти результаты, как представляется, служат подтверждением вывода, что эффект приема пищи, связанный с содержащими 5ASA таблетками с покрытием, может быть уменьшен или даже исключен посредством обеспечения таблеток с покрытием в соответствии с настоящим изобретением. В частности, эти результаты, как представляется, указывают на то, что нанесение внешнего покровного слоя, используя "полуорганический" препарат для покрытия, а не водный препарат для покрытия, может исключить эффект приема пищи (пример 1; фиг. 16).

Таким образом, видно, что препарат с отсроченным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением значительно лучше сравнительных препаратов.

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления, будет понятно, что возможны различные модификации в пределах сущности или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

В представленном описании, кроме особо оговоренных случаев, слово "или" используется в смысле

оператора, который возвращает действительное значение, когда выполняется одно из двух или оба из заявленных условий, в отличие от оператора "исключающее или", который требует, чтобы выполнялось только одно из условий. Слово "содержащий" используется в смысле "включающий", а не в значении "состоящий из". Все раскрытия документов, цитируемые в настоящем описании, включены в описание посредством ссылки. Не признается, что раскрытие любого цитируемого в настоящем описании документа являлось общим знанием в Австралии или в другом месте на дату настоящего документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в ободочную кишку субъекта, где препарат включает ядро и покрытие для ядра, при этом ядро включает лекарственное средство, а покрытие включает внешний слой и внутренний слой,

где внешний слой включает смесь первого полимерного материала, который представляет собой полисахарид, подверженный воздействию бактерий в ободочной кишке, и второго полимерного материала, который имеет порог рН 6 или выше и является анионным пленкообразующим полимером, выбранным из полиметакрилата и полимера целлюлозы,

где внутренний слой включает третий полимерный материал, который растворим в кишечном соке или желудочно-кишечном соке и выбирается из группы, состоящей из полимера поликарбоневой кислоты, которая является, по крайней мере, частично нейтрализованной, и неионного полимера, представляющего собой поливиниловый спирт (PVA), при условии что, если третьим полимерным материалом является неионный полимер, внутренний слой включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из буферного вещества и основания, и

где полимер поликарбоневой кислоты, представляющий собой третий полимерный материал, является полиметакрилатом.

2. Лекарственный препарат по п.1, в котором третьим полимерным материалом является полиметакрилат, который является, по крайней мере, частично нейтрализованным.

3. Лекарственный препарат по п.2, в котором по крайней мере 10%, предпочтительно по крайней мере 25%, более предпочтительно по крайней мере 50% и наиболее предпочтительно по крайней мере 90% карбоксильных групп в полиметакрилате находятся в форме карбоксилат-анионов.

4. Лекарственный препарат по п.2 или 3, в котором полиметакрилат является полностью нейтрализованным.

5. Лекарственный препарат по любому из пп.2-4, в котором второй полимерный материал является тем же полиметакрилатом, что и третий полимерный материал, при этом третий полимерный материал характеризуется более высокой степенью нейтрализации, чем второй полимерный материал.

6. Лекарственный препарат по любому из пп.2-5, в котором третьим полимерным материалом является, по крайней мере, частично нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и C₁₋₄ алкилового эфира (мет)акриловой кислоты.

7. Лекарственный препарат по любому из пп.2-6, в котором третьим полимерным материалом является полностью нейтрализованный сополимер (мет)акриловой кислоты и метилового эфира (мет)акриловой кислоты.

8. Лекарственный препарат по любому из пп.2-7, в котором внутренний слой включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из буферного вещества и основания.

9. Лекарственный препарат по п.1, в котором третьим полимерным материалом является неионный полимер.

10. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором внутренний слой включает по крайней мере одно буферное вещество и по крайней мере одно основание.

11. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором буфер выбирается из группы, состоящей из карбоновой кислоты, содержащей от 1 до 16 атомов углерода, соли щелочного металла, соли щелочноземельного металла, аммонийной соли и соли растворимого металла.

12. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором буфером является фосфат.

13. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором буфером является первичный кислый фосфорнокислый калий.

14. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором буфер присутствует во внутреннем слое в количестве, составляющем от 0,1 до 20 мас.% исходя из сухого веса третьего полимерного материала.

15. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором основание выбирается из группы, состоящей из оснований - гидроксидов, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов и физиологически переносимых аминов.

16. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором основанием явля-

ется гидроксид.

17. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором основанием является гидроксид натрия.

18. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором второй полимерный материал представляет собой смесь по крайней мере двух различных полиметакрилатов, имеющих порог рН 6 и выше.

19. Лекарственный препарат по п.18, в котором два различных полиметакрилата присутствуют в смеси в соотношении от 40:60 до 60:40, предпочтительно 50:50.

20. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором первый и второй полимерные материалы присутствуют во внешнем слое в соотношении вплоть до 60:40.

21. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором первый и второй полимерные материалы присутствуют во внешнем слое в соотношении от 25:75 до 35:65, предпочтительно 30:70.

22. Лекарственный препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором первый и второй полимерные материалы присутствуют во внешнем слое в соотношении от 40:60 до 60:40, предпочтительно 50:50.

23. Способ получения лекарственного препарата с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в ободочную кишку по п.1, который включает формирование ядра, включающего лекарственное средство;

покрытие ядра составом для внутреннего покровного слоя, включающего третий полимерный материал, который растворим в кишечном соке или желудочно-кишечном соке, в системе растворителей, для образования ядра с внутренним покровным слоем;

покрытие ядра с внутренним покровным слоем составом для внешнего покровного слоя, включающим первый полимерный материал, который представляет собой полисахарид, подверженный воздействию бактерий в ободочной кишке, и второй полимерный материал, который имеет порог рН 6 или выше, в системе растворителей, для образования ядра с внешним покровным слоем,

где второй полимерный материал представляет собой анионный пленкообразующий полимер, выбранный из полиметакрилата и полимера целлюлозы,

где третий полимерный материал выбирают из группы, состоящей из полимера поликарбоневой кислоты, которая является, по крайней мере, частично нейтрализованной, и неионного полимера, представляющего собой поливиниловый спирт (PVA), при условии что, если третьим полимерным материалом является неионный полимер, состав для внутреннего покровного слоя включает по крайней мере одну добавку, выбираемую из буферного вещества и основания, и

где полимер поликарбоневой кислоты третьего полимерного материала представляет собой полиметакрилат.

24. Способ по п.23, в котором система растворителей для препарата для внутреннего покровного слоя является водной.

25. Способ по п.23 или 24, в котором третий полимерный материал представляет собой полиметакрилат, который является, по крайней мере, частично нейтрализованным, при этом способ включает диспергирование полиметакрилата в растворителе, необязательно вместе с буферным веществом, и добавление основания, по крайней мере, для частичной нейтрализации полиметакрилата для образования состава для внутреннего покровного слоя.

26. Способ по п.25, в котором добавляемое количество основания, по крайней мере, достаточно для нейтрализации по крайней мере 10%, предпочтительно по крайней мере 25%, более предпочтительно по крайней мере 50% и наиболее предпочтительно по крайней мере 90% карбоксильных групп в полиметакрилате.

27. Способ по п.25 или 26, в котором добавляемое количество основания более чем достаточно для полной нейтрализации полиметакрилата.

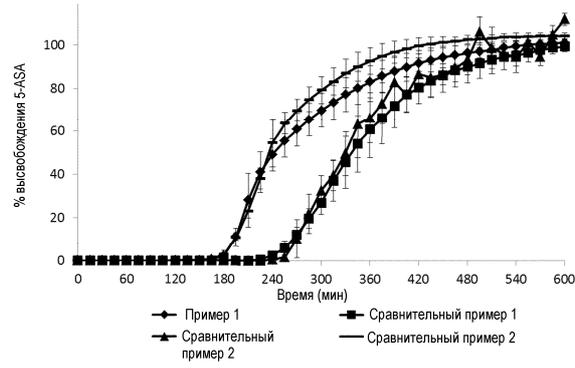
28. Способ по п.23, в котором третьим полимерным материалом является неионный полимер, при этом рН состава для внутреннего покровного слоя для покрытия доводят до значения по крайней мере на 0,5 единиц выше порога рН второго полимерного материала.

29. Способ по любому из пп.23-28, в котором рН состава для внутреннего покровного слоя доводят до значения в диапазоне от 7,5 до 10, предпочтительно от 7,5 до 8,5 и более предпочтительно 8.

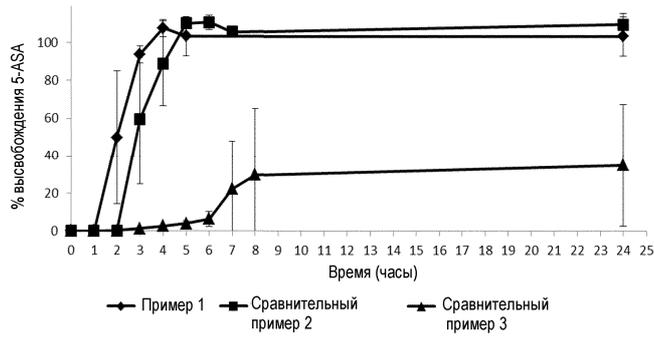
30. Способ по любому из пп.23-29, в котором основание выбирают из группы, состоящей из оснований - гидроксидов, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов и физиологически переносимых аминов.

31. Способ по любому из пп.23-30, в котором основанием является гидроксид.

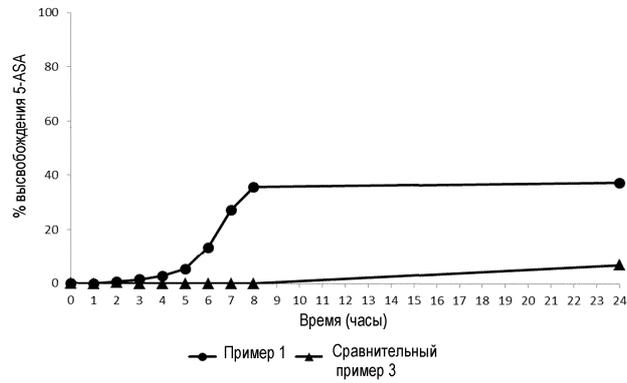
32. Способ по любому из пп.23-31, в котором основанием является гидроксид натрия.



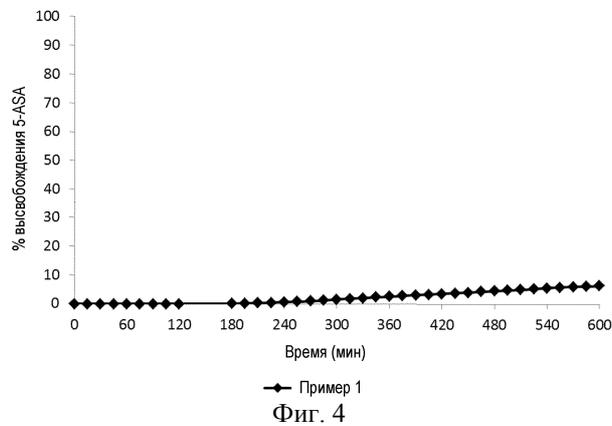
Фиг. 1



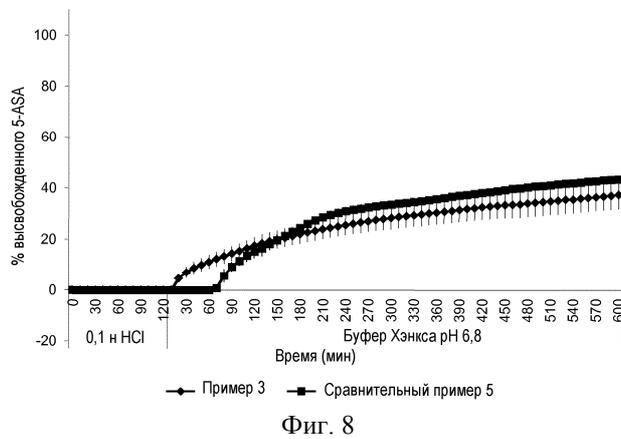
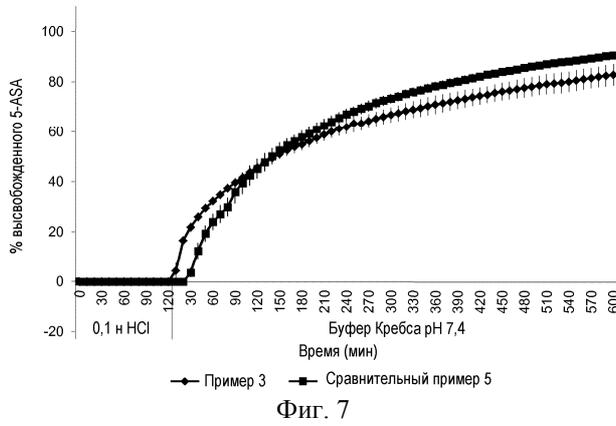
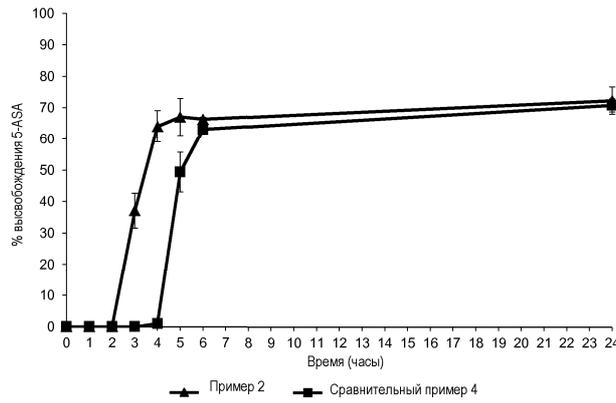
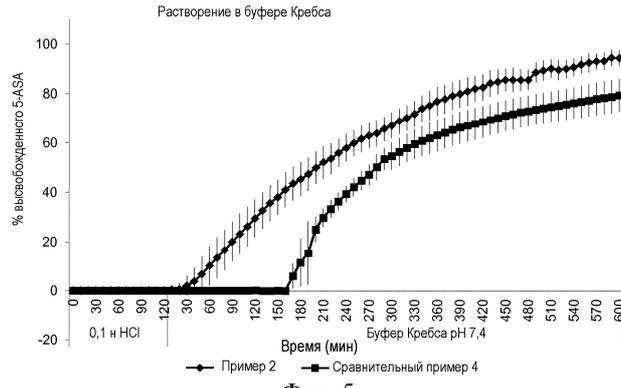
Фиг. 2

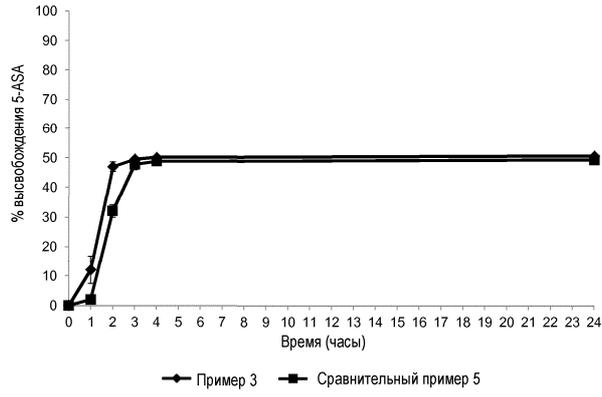


Фиг. 3

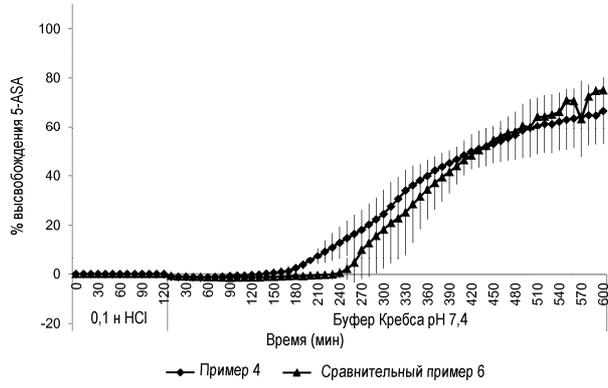


Фиг. 4





Фиг. 9



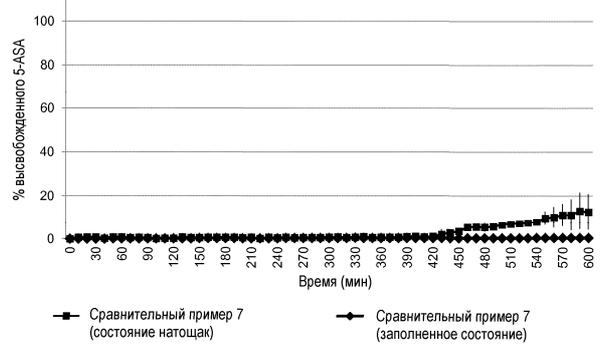
Фиг. 10

Растворение в буфере Хэнкса



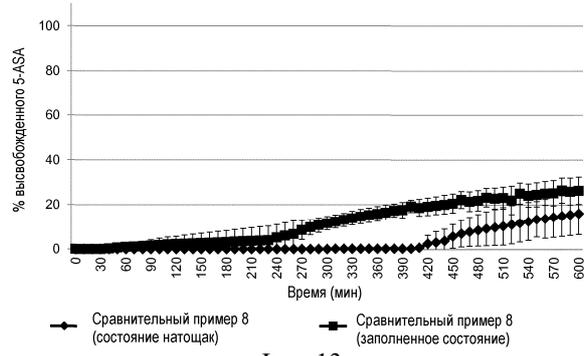
Фиг. 11

Растворение в буфере Хэнкса



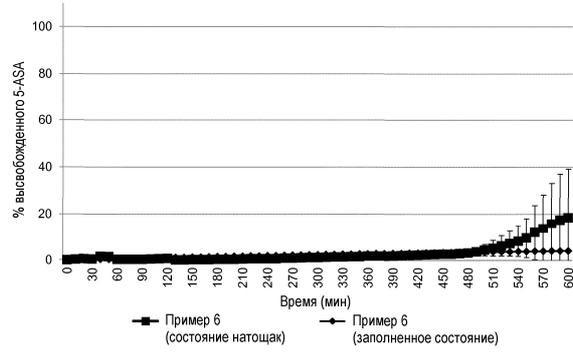
Фиг. 12

Растворение в буфере Хэнкса



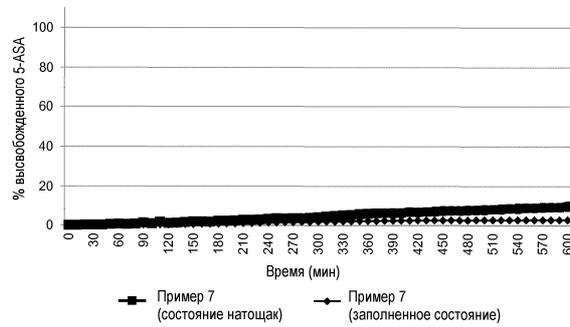
Фиг. 13

Растворение в буфере Хэнкса



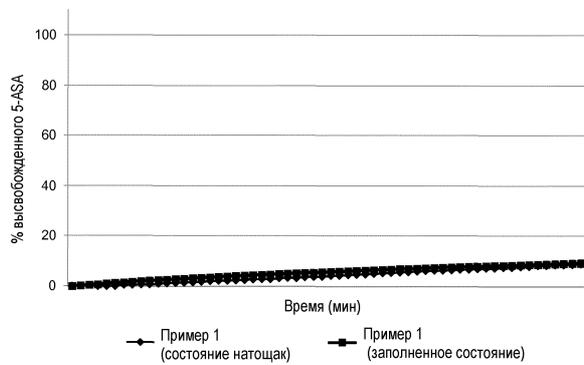
Фиг. 14

Растворение в буфере Хэнкса



Фиг. 15

Растворение в буфере Хэнкса



Фиг. 16

