

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191431 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.09.13(51) Int. Cl. A61K 9/28 (2006.01)  
A61K 31/606 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.12.05

## (54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТОЛСТУЮ КИШКУ

(31) 18211141.9

(72) Изобретатель:

(32) 2018.12.07

Варум Фелипе, Браво Гонсалес  
Роберто Карлос (СН)

(33) EP

(86) PCT/EP2019/083912

(74) Представитель:

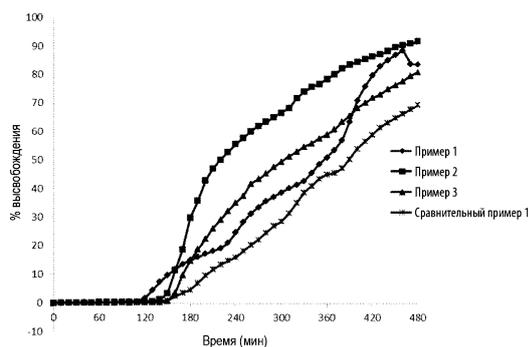
(87) WO 2020/115257 2020.06.11

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

ТИЛЛОТТС ФАРМА АГ (СН)

(57) В композиции лекарственного средства с замедленным высвобождением, содержащей лекарственное средство и, необязательно, покрытие с замедленным высвобождением для кишечного высвобождения, не является затрудненным высвобождение лекарственного средства в толстой кишке из-за отсутствия щелочного среднего слоя между сердцевинной и внешним слоем. Покрытие с замедленным высвобождением содержит внутреннее покрытие и, необязательно, изолирующий слой. Внешнее покрытие содержит смесь ферментативно разлагаемого полисахарида, который подвержен атаке ферментами толстой кишки, выбранным из группы, состоящей из крахмала, амилозы, амилопектина, хитозана, хондроитинсульфата, циклодекстрина, декстрана, пуллулана, каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана; и пленкообразующего кишечнорастворимого полимера, имеющего пороговый pH около 6 или выше, причем ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем покрытии в соотношении более 60:40.



A1

202191431

202191431

A1

## КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТОЛСТУЮ КИШКУ

Данное изобретение относится к лекарственной композиции с замедленным высвобождением для перорального введения с сердцевинной, содержащей лекарственное средство, и покрытием с замедленным высвобождением для сердцевинны. В частности, изобретение относится к композиции с замедленным высвобождением лекарственного средства для доставки в толстую кишку.

Направление лекарственных средств в кишечник хорошо известно уже более ста лет. Обычно мишенью лекарственных средств является тонкий кишечник, хотя толстая кишка может быть использована как средство достижения местной терапии или системного лечения. Требования к покрытиям лекарственных средств различаются в зависимости от целевого участка. Для попадания в толстую кишку, необходимо, чтобы лекарственные средства прошли через тонкий кишечник, и поэтому требуется, чтобы покрытие с замедленным высвобождением, предназначенное для высвобождения лекарственного средства в толстой кишке, не высвобождало лекарственное средство в тонком кишечнике.

В продуктах с покрытием для высвобождения в тонком кишечнике обычно используются полимерные покрытия, которые растворяются или распадаются в зависимости от pH. Полимерное покрытие нерастворимо в среде с низким pH желудка. Однако по достижению тонкой кишки pH повышается до 5 и выше, и полимерное покрытие растворяется или распадается. Обычно используется покрытие, содержащее карбоксильные группы поддающиеся ионизации. При более высоких уровнях pH карбоксильные группы ионизируются, позволяя полимерным покрытиям распадаться или растворяться. Обычно используемые полимеры этого типа включают Eudragit® L и Eudragit® S.

Известны различные методы улучшения высвобождения в тонком кишечнике путем обеспечения более раннего высвобождения лекарственного средства. US2008/0200482 является одной из числа ссылок, в которой раскрывается частичная нейтрализация карбоксильных групп с целью снижения pH, при котором происходит распад. W02008/135090 раскрывает таблетку с внутренним покрытием из частично нейтрализованного материала и внешним покрытием с меньшей нейтрализацией или без нее. Считается, что это приводит к распаду в более ранний момент времени при переходе из желудка.

Высвобождение лекарственного средства в толстой кишке обычно требует альтернативного подхода. Толстая кишка подвержена ряду болезненных состояний,

включая воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, запор, диарею, инфекцию и карциному. В таких условиях направление лекарственного средства на толстую кишку должно максимизировать терапевтическую эффективность лечения. Толстая кишка также может использоваться как ворота для поступления лекарственных средств в системный кровоток. Различные композиции были разработаны для доставки лекарственных средств в толстую кишку, включая пролекарства, а также готовые лекарственные формы, причем последние являются более популярными, поскольку однажды доказанный принцип может быть применим к другим лекарственным средствам.

Высокая бактериальная популяция толстой кишки также использовалась при разработке лекарственных форм для доставки лекарственных средств в толстую кишку за счет использования встречающихся в природе полисахаридов в качестве перевариваемых материалов-носителей, которые являются субстратами для многочисленных ферментов, продуцируемых постоянными бактериями толстой кишки. Эти материалы могут проходить через верхние отделы желудочно-кишечного тракта в неизменном виде, но перевариваются при попадании в толстую кишку. Примеры включают крахмал, амилозу, амилопектин, пектин, хитозан, галактоманнан и гуаровую камедь.

Одним из основных преимуществ использования полисахаридов в этом бактериальном ферментативном подходе к доставке лекарств в толстую кишку является то, что используемые материалы относятся как минимум к пищевым, а значит, безопасны для использования людьми. Их обычно наносят в виде покрытий или включают в материал сердцевин в качестве матричного носителя, а их переваривание бактериальными ферментами толстой кишки при попадании в толстую кишку приводит к высвобождению лекарственного груза. Пример такой композиции, в котором используется покрытие из амилозы, раскрыт в EP0343993A (BTG International Limited).

Однако основным ограничением таких природных материалов является то, что они чрезмерно набухают в водной среде, что приводит к вымыванию лекарственного груза в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Для обхода этой проблемы, природные материалы были использованы в смеси с различными материалами нерастворимыми в воде.

В EP0502032A (British Technology Group Ltd) описано использование внешнего покрытия, содержащего пленкообразующий целлюлозный или акрилатный полимерный материал и аморфную амилозу, для таблетки, содержащей активное соединение. Используемый полимерный материал представляет собой полимерный материал, который высвобождается независимо от pH.

В статье в *Journal of Controlled Release* (Milojevic et al; 38; (1996); 75-84) сообщается о результатах исследований, касающихся включения ряда нерастворимых полимеров в покрытие из амилозы для контролирования набухания амилозы. Оценивается ряд сополимеров на основе целлюлозы и акрилата, и было обнаружено, что коммерчески доступная этилцеллюлоза (Ethocel<sup>®</sup>) наиболее эффективно контролирует набухание. Используется зависимое от pH растворимое покрытие Eudragit<sup>®</sup> L100, но только в многослойной системе, включающей биоактивное покрытие с внутренним покрытием из амилозы, а затем внешнее покрытие из Eudragit<sup>®</sup> L 100.

Еще одна композиция покрытия на основе амилозы раскрыта в WO99/21536A (BTG International Limited). Композиция покрытия включает смесь амилозы и водонерастворимого pH-независимого пленкообразующего полимера, который образован из водонерастворимого целлюлозного или акрилатного полимерного материала.

WO99/25325A (BTG International Limited) также раскрывает покрытие с замедленным высвобождением, содержащим амилозу и (предпочтительно) этилцеллюлозу или, альтернативно, нерастворимый акрилатный полимер. Композиция покрытия также включает пластификатор, а способ находит особое применение при приготовлении лекарственных форм, содержащих активные материалы, которые нестабильны при температурах, превышающих 60 °C, поскольку композиция образуется при более низких температурах, чем эта.

W003/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) раскрывает специальное покрытие с замедленным высвобождением для биоактивного метасульфобензоата натрия преднизолона, содержащее глазированную амилозу, этилцеллюлозу и дибутилсебацинат.

Использование полисахаридов, отличных от аморфной амилозы, в покрытии с замедленным высвобождением раскрыто в GB2367002 (British Sugar PLC). Примеры включают гуаровую камедь, камедь карайи, трагакантовую камедь и ксантановую камедь. Микрочастицы этих полисахаридов диспергированы в водонерастворимом пленкообразующем полимерном матриксе, образованным, например, из производного целлюлозы, акрилового полимера или лигнина.

WO01/76562A (Tampereen Patenttöimistö Oy) раскрывает пероральную фармацевтическую композицию, содержащую лекарственное средство и хитозан (полисахарид, полученный из хитина) для контролирования его высвобождения. Лекарственное средство и хитозан смешивают в однородную механическую порошковую смесь, которую гранулируют и затем, необязательно, таблетуют. Гранулирование может

быть выполнено с кишечнорастворимым полимером (таким как сополимер метакриловой кислоты), или на гранулы может быть нанесено пористое кишечнорастворимое покрытие.

W02004/052339A (Salvona LLC) раскрывает pH-зависимую систему высвобождения лекарственного средства, которая представляет собой сыпучий порошок твердых гидрофобных наносфер, содержащих лекарственное средство, инкапсулированное в pH-чувствительную микросферу. Наносферы формируются из лекарственного средства в сочетании с восковым материалом, а чувствительные к pH микросферы формируются из чувствительного к pH полимера (такого как полимер Eudragit®) в сочетании с чувствительным к воде материалом, таким, как полисахарид.

Статья в European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al; 28; March 2006; 307-314) сообщает о результатах исследований по использованию определенных полиметакрилатных полимеров, среди прочего, для контроля набухания инулина. В качестве тестированных полимеров полиметакрилата были Eudragit® RS; Eudragit® RL; 1:1 смеси Eudragit® RS и Eudragit® RL; Eudragit® FS; и 1:1 смеси Eudragit® RS и Eudragit® S.

US5422121 (Rohm GmbH) раскрывает пероральную лекарственную форму, имеющую сердцевину, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, заключенный в материал оболочки, который включает полисахарид, что разлагается в толстой кишке, в смеси с пленкообразующим полимером. Весовое соотношение полисахарида к пленкообразующему полимеру составляет от 1:2 до 5:1, предпочтительно от 1:1 до 4:1. Преждевременная диффузия активного ингредиента из сердцевины может быть подавлена с помощью изолирующего слоя, устойчивого к желудочно-кишечному тракту. В ссылке приведены примеры таблеток, имеющих внутренний изолирующий слой Eudragit® L30D с внешним слоем, содержащим Eudragit® L30D и гуаровую камедь (Пример 2), и таблетки с покрытием из Eudragit® S 100 и гуаровой камеди (Пример 5).

W096/36321A раскрывает пероральную лекарственную форму, содержащую сердцевину, содержащую бисакодил, и кишечнорастворимое полимерное покрытие для сердцевины, причем покрытие содержит по меньшей мере один внутренний слой покрытия и внешний слой покрытия. Один или каждый внутренний слой покрытия представляет собой кишечнорастворимый полимер, который начинает растворяться в водной среде при pH от около 5 до около 6,3, а внешний слой покрытия представляет собой кишечнорастворимый полимер, который начинает растворяться в водной среде при pH от около 6,8 до около 7,2. Материалы кишечного полимерного покрытия для внутреннего слоя (слоев) выбирают из группы, состоящей из фталата ацетата целлюлозы; тримеллитат ацетата целлюлозы; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетат сукцината

гидроксипропилметилцеллюлозы; поливинилацетатфталат; поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1; поли(метакриловой кислоты, этилакрилат) 1:1; и смеси совместимые с ними.

WO2007/122374A раскрывает композицию для доставки лекарственного средства в толстую кишку, в котором используется смесь рН-зависимого пленкообразующего полимерного материала и полисахарида, такого как крахмал. Хотя известно, что эта композиция показывает замедленное высвобождение с последующим относительно быстрым высвобождением лекарственного средства, было бы желательно, если бы высвобождение лекарственного средства в толстой кишке было еще быстрее.

WO2013/164315A раскрывает композицию для доставки лекарственных средств в толстую кишку, в которой используется смесь рН-зависимого пленкообразующего полимерного материала и полисахарида, такого как крахмал, в качестве внешнего слоя. Используется внутренний слой, растворимый в кишечной жидкости или желудочно-кишечной жидкости.

В соответствии с первым аспектом данного изобретения предоставляется композиция лекарственного средства с замедленным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку субъекта, причем указанная композиция включает:

сердцевину, содержащую лекарственное средство и, необязательно, изолирующий слой; и

внешнее покрытие для сердцевины, причем внешнее покрытие содержит смесь ферментативно разлагаемого полисахарида, который подвержен атаке ферментами толстой кишки, выбранным из группы, состоящей из крахмала, амилозы, амилопектина, хитозана, хондроитинсульфата, циклодекстрина, декстрана, пуллулана, каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана; и пленкообразующего кишечнорастворимого полимера, имеющего пороговый рН около 6 или выше,

причем ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем покрытии в соотношении более 60:40; и

при этом внешнее покрытие находится в непосредственном контакте с поверхностью непокрытой сердцевины или, если присутствует, изолирующего слоя.

Было установлено, что лекарственные композиции с замедленным высвобождением, такие, как те, что раскрыты в WO2013/164315A, имеют характеристику быстрого

высвобождения в буфере Кребса (рН 7,4) в смоделированных условиях голодания в широком диапазоне соотношений полисахарида и рН-зависимого материала. Однако формирование композиций, которые имеют необязательный изолирующий слой, внутренний слой и внешний слой из смешанного материала, является потенциально сложным и требует много времени.

Неожиданно было обнаружено, что лекарственные композиции с замедленным высвобождением по данному изобретению преимущественно также демонстрируют профиль быстрого высвобождения в буфере Кребса (рН 7,4), который имитирует состав электролитов дистального отдела тонкой кишки, для композиций, имеющих высокое содержание полисахаридов во внешнем слое покрытия без необходимости внутреннего слоя. Это является преимуществом, поскольку снижается как время, так и стоимость производства по сравнению со сравнительными композициями с дополнительным слоем.

### **Ферментативно разлагаемый полисахарид**

Полисахарид ферментативно разлагается одним или несколькими ферментами, обнаруженными в толстой кишке субъекта. Такие ферменты продуцируются бактериями толстой кишки и включают амилазы, такие, как альфа-амилазы, бета-амилазы и изоамилазы; амилопуллуназу, глюкоамилазу, альфа-глюкозидазу, мальтогенную амилазу, гликозилтрансферазу и амиломальтазу.

Специалист в данной области может определить, является ли конкретный полисахарид ферментативно разлагаемым (т.е. восприимчивым к воздействию бактерий толстой кишки) с использованием общеизвестных методов. Например, заранее определенное количество данного полисахарида можно подвергнуть анализу, который включает фермент из бактерии, обнаруженной в толстой кишке, и измерить изменение веса материала с течением времени.

Ферментативно разлагаемый полисахарид выбран из группы, состоящей из крахмала; амилозы; амилопектина; хитозана; хондроитинсульфата; циклодекстрина; декстрана; пуллулана; каррагенана; склероглюкана; хитина; курдулана; левана и гемицеллюлозы, такой как ксилан, глюкуроноксиан, арабиноксиан, глюкоманнан, ксилоксиан. Из них предпочтительными являются крахмал; амилоза; амилопектин; хитозан; хондроитинсульфат; циклодекстрин; и каррагинан. Особенно предпочтительным полисахаридом является крахмал.

Крахмалы, как правило, выделяют из природных источников, таких как зерновые культуры; бобовые; и клубни. Подходящими крахмалами для использования в данном изобретении обычно являются крахмалы пищевого качества, включающие рисовый крахмал; пшеничный крахмал; кукурузный (или кукурузный) крахмал; гороховый крахмал; картофельный крахмал; сладкий картофельный крахмал; крахмал тапиоки; крахмал сорго; саговый крахмал; и крахмал арроурут. Примеры использования кукурузного крахмала приведены ниже.

Крахмал обычно представляет собой смесь двух разных полисахаридов, а именно амилозы и амилопектина. Разные крахмалы могут иметь разные пропорции этих двух полисахаридов. Большинство натуральных (не модифицированных) кукурузных крахмалов содержат от около 20 мас. % до около 30 мас. % амилозы, а остальная часть, по меньшей мере, в значительной степени состоит из амилопектина.

Подходящие крахмалы включают «высоко-амилозные» и «низко-амилозные» крахмалы. Особенно предпочтительными являются «высоко-амилозные» крахмалы.

«Высоко-амилозные» крахмалы представляют собой крахмалы, содержащие по меньшей мере 50 мас. % амилозы. Особенно подходящие крахмалы содержат от около 50 мас. % до около 75 мас. % амилозы, предпочтительно от около 50 мас. % до около 70 мас. %, более предпочтительно, от около 50 мас. % до около 65 мас. %, наиболее предпочтительно, от около 50 мас. % до около 60 мас. %, например, около 55 мас. %.

«Низко-амилозные» крахмалы представляют собой крахмалы, содержащие менее 50 мас. % амилозы и по меньшей мере 50 мас. % амилопектина, например до 75 мас. % амилопектина и даже до 99 мас. % амилопектина.

Крахмалы, подходящие для использования в данном изобретении, обычно содержат по меньшей мере 0,1 мас. %, например, по меньшей мере 10 мас. % или 15 мас. %, предпочтительно, по меньшей мере 35 мас. % амилозы. Такие крахмалы содержат не более 99,9 мас. %, например, не более 90 мас. % или 85 мас. %, предпочтительно не более 65 мас. % амилопектина. Такие крахмалы могут содержать до около 99 мас. % амилозы и по меньшей мере 1 мас. % амилопектина.

Крахмалы, подходящие для использования в данном изобретении, могут содержать до 100% амилопектина, более типично, от около 0,1 до около 99,9 мас. % амилопектина. Крахмал может представлять собой, например, немодифицированный крахмал восковой кукурузы. Он, как правило, включает в себя около 100% амилопектина.

Предпочтительные крахмалы содержат не более 50 мас. % амилопектина. Особенно подходящие крахмалы содержат от около 25 мас. % до около 35 мас. %, например, около 30 мас. % амилопектина.

Специалист в данной области способен определить относительные пропорции амилозы и амилопектина в любом предложенном крахмале. Например, спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR) может быть использована для определения содержания амилозы и амилопектина в крахмале с использованием калибровочных кривых, полученных с помощью NIR с использованием полученных в лаборатории смесей известных количеств этих двух компонентов. Дополнительно, крахмал можно гидролизовать до глюкозы с помощью амилоглюкозидазы. Серия реакций фосфорилирования и окисления, катализируемые ферментами, приводит к образованию восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН). Количество образующегося НАДФН стехиометрично по отношению к исходному содержанию глюкозы. Для этой процедуры доступны подходящие тестовые наборы (например, R-Biopharm GmbH, Германия). Другой метод, который можно использовать, включает в себя переваривание покрытия бактериальными ферментами, например,  $\alpha$ -амилазой для получения короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые можно количественно определить с помощью газожидкостной хроматографии с использованием капиллярной колонки.

Предпочтительные крахмалы содержат амилозу в ее глазированной форме, хотя амилоза в ее аморфной форме также может использоваться в сочетании с данным изобретением.

Предпочтительные крахмалы представляют собой «стандартные» крахмалы, то есть крахмалы, которые не требуют обработки перед использованием в контексте данного изобретения. Примеры особенно подходящих «высоко-амилозных» крахмалов включают Eurylon<sup>®</sup> 6 (или VI) или Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, France), или Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, USA), все из которых являются примерами кукурузного крахмала, содержащего от около 50 мас. % до около 75 мас. % амилозы.

### **Пленкообразующий кишечнорастворимый полимер**

Пленкообразующий кишечнорастворимый полимер чувствителен к pH и имеет пороговый pH около 6 или выше. «Пороговое pH» – это pH, ниже которого полимер нерастворим в водной среде, а при равном значении или выше этого значения он растворим в водной среде. Следовательно, pH окружающей среды вызывает растворение кишечнорастворимого полимера, и ни один (или практически ни один) кишечнорастворимый полимер не растворяется при pH ниже порогового. Когда pH

окружающей среды достигает (или превышает) пороговый рН, кишечнорастворимый полимер становится растворимым.

Под словом «нерастворимый» подразумевается, что 1 г полимерного материала требует более 10000 мл растворителя или «окружающей среды» для растворения при заданном рН.

Под словом «растворимый» подразумевается, что для растворения 1 г полимерного материала требуется менее 10000 мл, предпочтительно менее 5000 мл, более предпочтительно, менее 1000 мл, еще более предпочтительно, менее 100 мл или 10 мл растворителя или окружающей среды для растворения при заданном рН.

«Окружающая среда» предпочтительно означает среду в желудочно-кишечном тракте, такую как желудочный сок или кишечный сок. В качестве альтернативы, окружающая среда может быть *in vitro* эквивалентом среды в желудочно-кишечном тракте.

Нормальный рН желудочного сока обычно находится в диапазоне от 1 до 3. Кишечнорастворимый полимер нерастворим при рН ниже 6 и растворим при рН около 6 или выше и, таким образом, обычно нерастворим в желудочном соке.

рН кишечной жидкости может варьироваться от одного человека к другому, но у здоровых людей он обычно составляет от около 5 до 6 в двенадцатиперстной кишке, от около 6 до 8 в тощей кишке, от около 7 до 8 в подвздошной кишке и от около 6 до 8 в толстой кишке. Кишечнорастворимый полимер предпочтительно имеет пороговый рН около 6,5, то есть нерастворим при рН ниже 6,5 и растворим при рН около 6,5 или выше, и более предпочтительно, имеет порог рН около 7 или выше, то есть нерастворим при рН ниже 7 и растворим при около рН 7 или выше. Кишечнорастворимый полимер обычно имеет пороговый рН не более чем около 8, например не более около 7,5 и предпочтительно, не более около 7,2. Предпочтительно, чтобы кишечнорастворимый полимер имел пороговый рН в пределах диапазона рН, обнаруженного в толстой кишке.

Пороговый рН, при котором полимер становится растворимым, может быть определен с помощью простой методики титрования, которая общеизвестна специалисту в данной области.

Подходящие кишечнорастворимые полимеры содержат группы, которые ионизируются в водной среде с формированием анионов. Такие полимеры известны в данной области как «анионные» полимеры. Подходящие анионные полимеры включают полимеры поликарбоневой кислоты, то есть полимеры или сополимеры, которые содержат множество функциональных групп карбоновых кислот, которые ионизируются в водной

среде, такой как кишечная жидкость, с образованием карбоксилат-анионов. По мере увеличения pH окружающей среды доля групп карбоновых кислот, которые становятся карбоксилат-анионами, увеличивается, тем самым увеличивая растворимость полимера.

Пленкообразующий кишечнорастворимый полимер обычно представляет собой полиметакрилатный полимер, полимер целлюлозы или полимер на основе поливинила. Примеры подходящих полимеров целлюлозы включают фталат ацетата целлюлозы (CAP); и ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS).

Особенно подходящие кишечнорастворимые полимеры включают сополимер (мет)акриловой кислоты и C<sub>1-4</sub> алкилового эфира (мет)акриловой кислоты, например, сополимер метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты. Такой полимер известен как сополимер поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата). Соотношение групп карбоновой кислоты к группам сложного метилового эфира («соотношение кислота:сложный эфир») в этих сополимерах определяет pH, при котором сополимер растворим. Соотношение кислота:сложный эфир может составлять от около 2:1 до около 1:3, например, около 1:1 или, предпочтительно, около 1:2. Молекулярная масса (MW) предпочтительных анионных сополимеров обычно составляет от около 120000 до 150000 г/моль, предпочтительно, около 125000 г/моль или около 135000 г/моль.

Предпочтительные анионные сополимеры поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата) имеют молекулярную массу около 125000 г/моль. Подходящие примеры таких полимеров имеют соотношение кислота:сложный эфир около 1:1 и пороговый pH около 6, или имеют соотношение кислота:сложный эфир около 1:2 и пороговый pH около 7.

Конкретный пример подходящего анионного сополимера поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата) с молекулярной массой около 125000 г/моль, соотношением кислота:сложный эфир около 1:1 и пороговым pH около pH 6 продается под торговой маркой Eudragit<sup>®</sup> L. Этот полимер доступен в форме порошка (Eudragit<sup>®</sup> L 100) или в виде органического раствора (12,5%) (Eudragit<sup>®</sup> L 12.5).

Другой конкретный пример подходящего анионного сополимера поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата) выпускается в виде водной дисперсии (30%) и продается под торговой маркой Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D.

Сополимеры Eudragit<sup>®</sup> производятся и/или распространяются Evonik GmbH, Дармштадт, Германия.

При необходимости можно использовать смеси пленкообразующих кишечнорастворимых полимеров. Например, кишечнорастворимый полимер может фактически представлять собой сочетание, по меньшей мере, двух различных полимеров, имеющих пороговый рН около 6 или выше. Предпочтительно, полимеры в сочетании представляют собой различные полиметакрилатные полимеры. В вариантах реализации, где кишечнорастворимый полимер представляет собой сочетание двух различных полимеров, имеющих пороговый рН около 6 или выше, полимеры могут присутствовать в сочетании в массовом соотношении полимеров от около 1:99 до около 99:1, например, от около 10:90 до около 90:10, или от 25:75 до около 75:25, или от около 40:60 до около 60:40, например, около 50:50.

Пример подходящей смеси может включать смесь, например, смесь 1:1 Eudragit® L и Eudragit® S. Другой пример может включать сочетание, например, сочетание 50:50 Eudragit® S и Eudragit® FS.

Во избежание сомнений, термины «смесь» и «сочетание» в контексте смесей или сочетаний полимеров, образующих кишечнорастворимый полимер, используются здесь взаимозаменяемо.

Однако предпочтительным является использование определенного пленкообразующего полимерного материала, например, только сополимера поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата).

Использование только Eudragit® S в качестве второго полимерного материала является особенно предпочтительным.

### **Внешний слой покрытия**

В предпочтительном варианте реализации было обнаружено, что смесь двух подходящих полимеров в соответствующем соотношении, нанесенная в качестве пленочного покрытия на сердцевину, по меньшей мере, минимизирует и может существенно устранить высвобождение лекарственного средства в желудке и тонком кишечнике. Полагают, что последующее высвобождение лекарственного средства в толстой кишке происходит за счет комбинированных активных физиологических триггеров, то есть путем растворения второго материала, в частности Eudragit® S, и переваривания первого материала, например крахмала или амилозы.

Пропорция ферментативно разлагаемого полисахарида к пленкообразующему кишечнорастворимому полимеру составляет по меньшей мере 60:40. Обычно соотношение

меньше 99:1. Пропорция предпочтительно составляет от около 65:25 до около 90:10, более предпочтительно, от около 70:30 до около 80:20 и, наиболее предпочтительно, около 75:25.

Необязательно, обычные наполнители, такие, как наполнители, выбранные из пластификаторов для образования пленки (например, триэтилцитрат) и агентов, снижающих липкость (например, моностеарат глицерина (GMS) или тальк) и поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 80), могут быть включены в количествах до 30 % от веса конечной композиции препарата внешнего покрытия.

Толщина внешнего покрытия сердцевины обычно составляет от около 10 мкм до около 300 мкм. Однако толщина конкретного покрытия будет зависеть от состава покрытия и размера сердцевины. Например, толщина покрытия прямо пропорциональна количеству полисахарида в покрытии.

В вариантах реализации, где внешнее покрытие содержит высоко-амилозный крахмал и Eudragit<sup>®</sup> S в соотношении около 75:25, толщина покрытия может составлять от около 70 мкм до около 300 мкм, а предпочтительно, от около 150 мкм до около 250 мкм. Толщина (в мкм) для данной композиции покрытия зависит от размера сердцевины.

Внешнее покрытие обычно имеет количество кишечнорастворимого полимера от около 2 мг/см<sup>2</sup> до около 10 мг/см<sup>2</sup>, например, от около 2 мг/см<sup>2</sup> до около 8 мг/см<sup>2</sup>, или от около 3 мг/см<sup>2</sup> до около 7 мг/см<sup>2</sup>, или от около 4 мг/см<sup>2</sup> до около 6 мг/см<sup>2</sup>, или от около 5 мг/см<sup>2</sup> до около 8 мг/см<sup>2</sup>, или от около 6 мг/см<sup>2</sup> до около 8 мг/см<sup>2</sup>, или от около 7 мг/см<sup>2</sup> до около 8 мг/см<sup>2</sup>, например, около 7,5 мг/см<sup>2</sup>, в пересчете на сухую массу кишечнорастворимого полимера. Типичная сердцевина имеет диаметр от около 5 x 10<sup>-4</sup> м до около 25 мм.

Утверждение, что внешнее покрытие включает смесь полисахарида и кишечнорастворимого полимера, означает исключение известной многослойной лекарственной формы (раскрытой, например,

в Milojevic et al. описанной выше), в которой активную сердцевину сначала покрывают внутренним покрытием из амилозы, а затем внешним покрытием из Eudragit<sup>®</sup> L 100. В контексте данного изобретения такая многослойная лекарственная форма не включает смесь крахмала и Eudragit<sup>®</sup> L 100.

Внешнее покрытие, предпочтительно, представляет собой один слой смеси полисахарида и кишечнорастворимого полимера.

## **Необязательные дополнительные слои**

Внешний слой покрытия по изобретению находится в прямом контакте с поверхностью сердцевины, то есть внешний слой покрытия находится в прямом контакте с самим лекарственным средством или со смесью лекарственного средства и одного или нескольких наполнителей, образующих сердцевину без покрытия, или с поверхностью изолированной сердцевины, т.е. сердцевины, покрытой изолирующим слоем. Таким образом, композиция по данному изобретению может иметь дополнительный изолирующий слой как часть сердцевины, то есть между поверхностью активной сердцевины и внешним слоем покрытия.

Согласно данному изобретению возможны композиции, в которых композиция сердцевины несовместима с внешним покрытием. В таких случаях может быть желательным включение изолирующего слоя для отделения сердцевины от внешнего покрытия. Например, данное изобретение охватывает варианты реализации, в которых сердцевина содержит лекарственное средство, имеющее кислотные группы, которые могут изменять функциональность анионного полимера во внешнем слое покрытия. Примером лекарства, имеющего кислотную группу, может быть 5-ASA. В таких случаях обычно может быть целесообразным включение изолирующего слоя.

Может использоваться любой подходящий изолирующий слой, известный специалисту в данной области. В одном предпочтительном варианте реализации изолирующий слой содержит пленкообразующий неионный полимер. Подходящие неионные полимеры включают метилцеллюлозу (MC); гидроксипропилцеллюлозу (HPC); гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC или гипромеллозу); привитой сополимер поли(этиленоксида) и поливинилового спирта; поливинилпирролидон (PVP); полиэтиленгликоль (PEG); и поливиниловый спирт (PVA). Неионные полимеры на основе целлюлозы (такие, как HPMC) являются предпочтительными, как и PVA. Также можно использовать смеси неионных полимеров. Особенно предпочтительной смесью является HPMC и PEG. Изолирующий слой может дополнительно содержать пластификатор. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, триацетин и ацетилтриэтилцитрат.

На внешнее покрытие может быть нанесен окончательный полировальный слой, как это известно в данной области техники.

## Сердцевина

«Сердцевина» – это твердая часть, на которое нанесено внешнее покрытие. Сердцевина может представлять собой любую подходящую лекарственную форму, например, таблетку, пилюлю, гранулу, микрочастицу, твердую или мягкую капсулу, или микрокапсулу. В предпочтительных вариантах реализации сердцевина представляет собой таблетку или капсулу.

Сердцевина содержит лекарственное средство (средства). Лекарственное средство (средства) может содержаться в основной части сердцевины, например, в матриксе таблетки или пилюли, или в содержимом, инкапсулированном внутри капсулы. Альтернативно, лекарство может находиться в покрытии, нанесенном на сердцевину, например, если сердцевина представляет собой шарик из съедобного материала, такого как сахар, например, где сердцевина в виде сахарной гранулы или драже.

Сердцевина может состоять из одного лекарственного средства (средств) или, как правило, может состоять из лекарственного средства (средств) и не менее одного фармакологически приемлемого наполнителя. В связи с этим сердцевина обычно представляет собой таблетку или пилюлю и состоит из смеси лекарственного средства (средств) с наполнителем или разбавителем, например, лактозным или целлюлозным материалом, таким, как микрокристаллическая целлюлоза; связующее, например, поливинилпирролидон (PVP) или гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); разрыхлитель, например, кроскармеллоза натрия (например, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) и натрий гликолят крахмала (например, Explotab<sup>®</sup>); и/или смазывающее вещество, например стеарат магния и тальк. Сердцевина может представлять собой прессованный гранулят, содержащий, по меньшей мере, некоторые из этих материалов или другие материалы с такими же функциональными возможностями.

Сердцевина может быть без покрытия или, как указано выше, сама сердцевина может содержать покрытие такое, как изолирующий слой, на который наносится внешний слой покрытия.

Минимальный диаметр каждой сердцевины обычно составляет не менее  $10^{-4}$  м, обычно не меньше около  $5 \times 10^{-4}$  м и, предпочтительно, не меньше около  $10^{-3}$  м. Максимальный диаметр обычно составляет не более 30 мм, обычно не более 25 мм и, предпочтительно, не более 20 мм. В предпочтительных вариантах реализации сердцевина имеет диаметр от около 0,2 мм до около 25 мм, предпочтительно, от около 0,2 мм до около 4 мм (например, для пилюль или мини-таблеток), или от около 15 мм до около 25 мм

(например, для некоторых таблеток или капсул). Термин «диаметр» относится к наибольшему линейному размеру сердцевин.

Композиция может включать множество сердцевин с покрытием для обеспечения разовой дозы лекарственного средства (средств), особенно в вариантах реализации, в которых сердцевина является «маленькой», например диаметром менее 5 мм. Предпочтительными могут быть многокомпонентные лекарственные формы, содержащие сердцевин с покрытием, имеющие диаметр менее 3 мм.

Данное изобретение находит применение в составе многофазного высвобождения лекарственного средства, содержащего по меньшей мере два множества сердцевин с покрытием, например пилюли, покрытые оболочкой, в той же лекарственной форме, например, капсула, в которой покрытые сердцевин одного множества отличаются покрытием от сердцевин с покрытием одного или каждого другого множества. Покрытия могут отличаться от одного множества к другому с точки зрения толщины покрытия или композиции, например соотношение и/или идентичность компонентов. Композиции с многофазным высвобождением лекарственного средства были бы особенно подходящими для страдающих болезнью Крона, поражающей различные участки кишечника.

Высвобождение из композиций по данному изобретению обычно замедлено, по меньшей мере, до дистального отдела подвздошной кишки и, предпочтительно, до толстой кишки. Высвобождение из определенных композиций также может быть продолжительным. Однако в предпочтительных композициях высвобождение является пульсирующим.

Время между первоначальным воздействием условий, подходящих для высвобождения лекарственного средства, и началом высвобождения лекарственного средства известно как «время задержки». Время задержки зависит от ряда факторов, включая толщину и композицию покрытия, и может варьироваться от одного пациента к другому. Композиции, согласно данному изобретению, обычно демонстрируют время задержки в условиях толстой кишки, по меньшей мере, 10 минут. В большинстве вариантах реализации время задержки составляет от около 10 минут до около 4 часов, предпочтительно, от около 60 минут до около 250 минут.

Композиция обычно определяется как устойчивая к желудочно-кишечному тракту, если через 2 часа высвобождение лекарственного средства в кислой среде составляет менее 10 мас. % Композиции, согласно данному изобретению, обычно демонстрируют гораздо меньше, чем 10 мас. % высвобождения лекарственного средства в кислой среде и могут считаться устойчивыми в желудке. Композиции обычно показывают менее 1 мас. % высвобождения лекарственного средства в кислой среде и, как правило, практически не

показывают высвобождение лекарственного средства в кислой среде. Когда крахмал объединяется с акрилатным пленкообразующим материалом для формирования внешнего слоя покрытия сердцевины, высвобождение лекарственного средства обычно составляет менее 5% в течение 5 часов в условиях, имитирующих желудок и тонкий кишечник.

В качестве примера, в вариантах реализации, в которых сердцевина таблетки покрыта покрытием, содержащим высоко-амилозный крахмал и Eudragit® S (75:25) с количеством кишечнорастворимого полимера в покрытии 5,0 мг полимера/см<sup>2</sup> в пересчете на сухую массу кишечнорастворимого полимера время между начальным высвобождением и полным высвобождением в буфере Кребса может составлять менее около 4 часов, предпочтительно, менее около 3 часов.

В предпочтительном варианте реализации сердцевина представляет собой пилюлю диаметром около 1 мм. В другом предпочтительном варианте реализации сердцевина представляет собой таблетку диаметром около 8 мм. В обоих случаях покрытие предпочтительно представляет собой смесь 75:25 высоко-амилозного крахмала, например, Eurylon® 6 (Amylo N-400), и акрилового полимера, например Eudragit® S. В обоих предпочтительных вариантах реализации на сердцевину наносят покрытие для достижения количества кишечнорастворимого полимера в покрытии около 5,0 мг полимера/см<sup>2</sup> в пересчете на сухую массу кишечнорастворимого полимера.

Композиция по данному изобретению может включать сердцевину любого размера. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство может присутствовать в сердцевине композиции в количестве от около 50 мг до около 1650 мг, или от около 100 мг до около 1550 мг, или от около 150 мг до около 1500 мг, или от около 200 мг до около 1450 мг, или от около 250 мг до около 1400 мг, или от около 300 мг до около 1350 мг, или от около 350 мг до около 1300 мг, или от около 400 мг до около 1250 мг, или от около 450 мг до около 1200 мг, или от около 500 мг до около 1150 мг, или от около 550 мг до около 1100 мг, или от около 600 мг до около 1050 мг, или от около 650 мг до около 1000 мг, или от около 700 мг до около 950 мг, от около 800 мг до около 1600 мг, или от около 850 мг до около 1600 мг, или от около 900 мг до около 1500 мг, или от около 950 мг до около 1400 мг, или от около 1000 до около 1300 мг, или от около 1150 до около 1200 мг. Предпочтительно лекарственное средство присутствует в сердцевине в количестве, выбранном из около 400 мг, около 800 мг, около 1200 мг, около 1500 мг или около 1600 мг.

## Различные аспекты

Согласно второму аспекту данного изобретения предоставляется композиция согласно первому аспекту для использования в способе лечения тела человека или животного с помощью терапии.

Сердцевина содержит по меньшей мере одно лекарственное средство. Композиция по данному изобретению обычно используется для введения одного лекарственного средства в качестве единственного терапевтически активного компонента. Однако в одной композиции можно вводить более одного лекарственного средства.

Композиция по данному изобретению предназначена для введения широкого ряда лекарственных средств. Подходящие лекарственные средства включают те лекарственные средства, которые известны для кишечного введения с использованием известных пероральных композиций с замедленным высвобождением. Данное изобретение можно использовать для введения лекарственных средств, оказывающих местное или системное действие.

Композиция по данному изобретению имеет особое применение при кишечном введении лекарственного средства, содержащего по меньшей мере одну кислотную группу, такую как группа карбоновой кислоты. Такие препараты могут быть кислотными или цвиттерионными. Примером такого лекарственного средства является 5-аминосалициловая кислота (5-ASA, иначе известная как месаламин или месалазин).

Характеристика лекарственного средства (средств) в композиции, очевидно, зависит от состояния, которое необходимо лечить. В связи с этим композиция имеет особое применение при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (включая болезнь Крона и язвенный колит); синдрома раздраженного кишечника (СРК); запора; поноса; инфекционного заболевания; и карциномы, в особенности, рака толстой кишки или колоректального рака.

Для лечения или профилактики ВЗК композиция может содержать по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из противовоспалительных агентов (например, 5-ASA, 4-ASA, сульфасалазин и бальсалазид); нестероидных противовоспалительных средств (например, ибупрофен и диклофенак); стероидов (например, преднизолон; будесонид или флутиказон); иммунодепрессантов (например, азатиоприн, циклоспорин и метотрексат); антибиотиков; и биологических агентов, включая пептиды, белки, антитела и фрагменты антител. Подходящие примеры биологических

агентов включают щелочную фосфатазу и антитела против TNF, такие, как инфликсимаб, адалимумаб, цертулизумаб пегол, голимумаб и устекинумаб.

Для лечения или профилактики рака композиция может содержать по меньшей мере один противоопухолевый агент. Подходящие противоопухолевые средства включают фторурацил; метотрексат; дактиномицин; блеомицин; этопозид; таксол; винкристин; доксорубин; цисплатин; даунорубин; VP-16; ралтитрексед; оксалиплатин; и их фармакологически приемлемые производные, и соли. Для профилактики рака толстой кишки или колоректального рака, прежде всего у пациентов, страдающих колитом, композиция может содержать противовоспалительный агент, 5-ASA.

Для лечения или профилактики СРК, запора, поноса или инфекционного заболевания; композиция может содержать по меньшей мере один активный агент, подходящий для лечения или профилактики таких состояний.

В композиции также можно использовать фармакологически приемлемые производные и/или соли лекарственных средств. Примером подходящей соли преднизолона является метилпреднизолона натрия сукцинат. Еще одним примером является флутиказона пропионат.

Данное изобретение имеет конкретное применение либо для лечения ВЗК (в частности, язвенного колита), либо для профилактики рака толстой кишки или колоректального рака (прежде всего у пациентов с колитом), причем в обоих случаях используется 5-ASA. Оно также имеет применение в качестве ворот для поступления лекарственных средств в системный кровоток через толстую кишку. Это особенно выгодно для пептидных и белковых лекарств, которые нестабильны в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Данное изобретение также можно использовать для хронотерапии.

В третьем аспекте изобретения предоставляется способ направления лекарственного средства в толстую кишку, включающий введение пациенту композиции, как определено выше.

В четвертом аспекте изобретения обеспечивается использование композиции, как определено выше, при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики ВЗК (особенно язвенного колита); СРК; запора; поноса; инфекционного заболевания; и рака.

Также предусмотрено использование по меньшей мере одного лекарственного средства, выбранного из противовоспалительных средств и стероидов, при производстве лекарственного средства, содержащего композицию, как определено выше, для применения

при лечении ВЗК. В дополнение, также предусмотрено использование по меньшей мере одного противоопухолевого агента при производстве лекарственного средства, содержащего композицию, как определено выше, для применения при лечении карциномы. Кроме того, также предусмотрено применение 5-ASA при производстве лекарственного средства, содержащего композицию, как определено выше, для применения в профилактике рака толстой кишки или колоректального рака.

Согласно пятому аспекту данного изобретения, предоставляется способ медицинского лечения или профилактики ВЗК, или карциномы, включающий введение пациенту терапевтического количества препарата, как определено выше.

Композиция обычно будет содержать терапевтически эффективное количество одного или каждого лекарственного средства, которое может составлять от около 0,01 мас. % до около 99 мас. % в расчете на общую массу композиции. Фактическая дозировка будет определяться специалистом, используя общеизвестную информацию. Однако, например, композиции с «низкими» дозами обычно содержат не более около 20 мас. % лекарственного средства и, предпочтительно, составляют от около 1 мас. % до около 10 мас. %, например, около 5 мас. % лекарственного средства. Композиции с «высокими» дозами обычно содержат не более около 40 мас. % лекарственного средства и, предпочтительно, составляют от около 45 мас. % до около 85 мас. %, например, около 50 мас. % или, например, 80 мас. %.

## **Способ**

Согласно шестому аспекту данного изобретения предоставляется способ получения композиции с замедленным высвобождением согласно первому аспекту.

Способ состоит из следующих этапов:

формирование сердцевины, содержащей лекарственное средство и, необязательно, изолирующий слой; и

покрытие сердцевины непосредственно препаратом внешнего покрытия, содержащим ферментативно разлагаемый полисахарид, который подвержен атаке ферментами толстой кишки, выбранным из группы, состоящей из крахмала, амилозы, амилопектина, хитозана, хондроитинсульфата, циклодекстрина, декстрана, пуллулана, каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана; и пленкообразующий кишечнорастворимый полимер, имеющий пороговый рН около 6 или выше в растворителе для формирования сердцевины с внешним покрытием,

причем ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем слое покрытия в соотношении более 60:40.

Предпочтительные полисахариды и кишечнорастворимые полимеры описаны выше. Сердцевину предпочтительно покрывают распылением указанного препарата для внешнего покрытия.

В предпочтительном варианте реализации способ включает первоначальное покрытие сердцевины препаратом покрытия изолирующего слоя, обычно содержащим неионный пленкообразующий полимер на основе целлюлозы в растворителе, с формированием изолированной сердцевины для покрытия препаратом внешнего покрытия.

В вариантах реализации, в которых сердцевина сформирована из прессованного гранулята, способ предпочтительно включает:

сухое смешивание лекарственного средства (средств) по меньшей мере с одним наполнителем с формированием сухой смеси;

гранулирование по меньшей мере части указанной сухой смеси с формированием гранулята;

прессование по меньшей мере части указанного гранулята с формированием указанной сердцевины; и

нанесение покрытия на указанную сердцевину методом распыления указанного препарата внешнего покрытия с формированием указанного лекарственного средства с замедленным высвобождением.

Стадия гранулирования может быть проведена с использованием процесса влажного или сухого гранулирования. Предпочтительно, гранулирование проводят с использованием процесса влажного гранулирования.

В альтернативных вариантах реализации сердцевина может быть сформирована посредством процесса прямого сжатия или процесса наслоения.

Устройство для нанесения покрытия распылением в псевдооживленном слое или устройство для нанесения покрытия с перфорированным поддоном можно использовать для покрытия сердцевины (сердцевин) препаратом внешнего покрытия с формированием частицы (частиц) композиции.

В предпочтительных вариантах реализации способ включает:

формирование водной дисперсии или раствора, содержащего указанный полисахарид;

формирование спиртового или водного раствора, содержащего указанный кишечнорастворимый полимер; и

добавление, предпочтительно капельно, по меньшей мере части указанной водной дисперсии указанного полисахарида, по меньшей мере, к части указанного спиртового или водного раствора указанного кишечнорастворимого полимера с формированием указанного препарата внешнего покрытия.

В вариантах реализации, в которых полисахарид представляет собой крахмал, предпочтительно, чтобы крахмал был диспергирован по меньшей мере в одном спирте, предпочтительно, в спирте от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub>, например, в метаноле; этаноле; пропан-1-оле; пропан-2-оле; бутане-1-оле, бутан-2-оле и их смеси, в частности, только бутан-1-оле, а затем обычно добавляют воду при хорошем перемешивании. Полученную водную дисперсию обычно нагревают с обратным стоком (т.е. «варят»), а затем охлаждают при перемешивании в течение ночи. Предназначение спирта(ов) - сольватировать крахмал, готовый к формированию водной дисперсии. В качестве альтернативы полисахарид можно диспергировать непосредственно в воде.

Кроме того, если в качестве полисахарида используется крахмал, спирт способствует стабилизации выщелоченной амилозы в процессе приготовления. В частности, считается, что амилоза формирует V-комплексы с бутан-1-олом, которые снижают скорость кристаллизации при охлаждении. Повторное объединение амилозы в двойные спирали известно как ретроградация, а она, как полагают, снижает усвояемость крахмала.

Кишечнорастворимый полимер обычно растворяют по меньшей мере в одном растворителе, например, воде или органическом растворителе. Органический растворитель может быть спиртом, например, метанолом; этанолом; пропан-2-олом, метилгликолем; бутилгликолем; ацетоном; метилгликоль ацетатом; и их смесью, такой как ацетон и изопропиловый спирт (например, в соотношении около 4:6). Кишечнорастворимый полимер предпочтительно растворяют в этаноле (предпочтительно, от 85 до 98%) при высокоскоростном перемешивании.

Препарат для внешнего покрытия предпочтительно получают путем капельного добавления подходящего количества водной дисперсии к спиртовому раствору при быстром перемешивании. Дополнительный наполнитель(и), такой как пластификатор (например, триэтилцитрат) и/или смазывающее вещество (например, моностеарат глицерина), обычно добавляют к препарату при перемешивании.

## ПРИМЕРЫ

Далее будет описан ряд предпочтительных вариантов реализации данного изобретения со ссылкой на чертежи, на которых:

**Фиг. 1** представляет собой график, сравнивающий высвобождение лекарственного средства с таблеток 5-ASA, покрытых оболочкой, как временную функцию и, в соответствии с Примером 1, Примером 2, Примером 3 и Сравнительным Примером 1, при воздействии 0,1 М HCl в течение 2 часов, а затем буфера Кребса (рН 7,4) в течение 8 часов;

**Фиг. 2** представляет собой график, сравнивающий высвобождение лекарственного средства с таблеток 5-ASA в соответствии с Примером 2, при воздействии 0,1 N HCl в течение 2 часов, а затем буфера Соренсена (рН 6,8), (а) с а-амилазой и (б) без а-амилазы.

### Материалы

Eudragit<sup>®</sup> S 100 был приобретен у Evonik GmbH, Дармштадт, Германия. Кукурузный крахмал (Eurylon<sup>®</sup> 6) был приобретен у Roquette, Лестрем, Франция. Полисорбат 80 (Tween<sup>®</sup> 80), бутан-1-ол, триэтилцитрат (ТЕС), этанол 95%, одноосновный фосфат калия (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), дигидрат двухосновного дифосфата натрия (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>•2H<sub>2</sub>O) и гидроксид натрия были приобретены у Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария. Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC, Pharmacoat<sup>®</sup> 603) была приобретена у Shin-Etsu. Полиэтиленгликоль 6000 (PEG 6000) был приобретен у Fluka. Глицерилмоностеарат (GMS) был приобретен у Cognis. Красный оксид железа и желтый оксид железа (Sicovit) были приобретены у BASF.

### Сердцевины таблеток

Были предоставлены сердцевины таблеток, содержащие 5-ASA. Для Примера 1 использовались сердцевины массой 800 мг. Для Примера 2 использовались сердцевины массой 1200 мг. Для Примера 3 и Сравнительного Примера 1 использовались сердцевины массой 1600 мг.

Сердцевины таблеток для Примера 1-3 и Сравнительного Примера 1 были покрыты изолирующим слоем, содержащим HPMC и полиэтиленгликоль 6000 (PEG 6000).

## Приготовление сердцевин таблеток, покрытых оболочкой

ПРИМЕРЫ 1, 2 и 3 (НРМС изолирующий слой/внешнее покрытие из смеси 25:75 Eudragit® S 100 и высоко-амилозного крахмала)

### Изолирующий слой

Изолирующий слой наносили из водной смеси НРМС и 20% PEG 6000 (в пересчете на сухую массу полимера) в следующих количествах:

**Таблица 1**

Компонент	мг/см <sup>2</sup>
НРМС	3
PEG 6000	0,6

НРМС растворяли в воде при перемешивании магнитной мешалкой, а затем добавляли PEG 6000 для формирования препарата покрытия изолирующего слоя. Препарат покрытия изолирующего слоя распыляли на сердцевины 5-ASA с использованием устройства для нанесения покрытия с перфорированным поддоном до тех пор, пока количество покрытия из НРМС не достигало 3 мг полимера/см<sup>2</sup> с формированием сердцевин, покрытых изолирующим слоем. Параметры распыления покрытия были следующими:

**Таблица 2**

Скорость барабана (об/мин)	10
Диаметр сопла (мм)	0,1
Скорость распыления (г/мин)	3
Давление распыления (Бар)	0,7
Модель давления (Бар)	1,0
Воздушный поток (м <sup>3</sup> /час)	40
Температура воздуха на входе (°C)	58-65
Температура воздуха на выходе (°C)	40-42

### Внешнее покрытие

Сердцевины таблеток, покрытые изолирующим слоем, были покрыты внешним покрытием, состоящим из 25% Eudragit® S 100 и 75% высоко-амилозного крахмала.

Внешнее покрытие наносили из смеси водной дисперсии крахмала и раствора Eudragit® S 100 в этаноле в следующих количествах (в пересчете на сухую массу полимера Eudragit® S 100):

Таблица 3

Компонент	мг/см <sup>2</sup>
Крахмал	17,15
GMS	1,0
Полисорбат 80	0,4
Желтый оксид железа	0,11
Красный оксид железа	0,66
Eudragit® S 100	5
Триэтилцитрат	4

Водную дисперсию крахмала получали диспергированием кукурузного высоко-амилозного крахмала (Eugylon® 6, также известного как Amylo N-400) в бутан-1-оле с последующим добавлением воды при перемешивании магнитной мешалкой. Полученную дисперсию нагревали до кипения, а затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

Раствор Eudragit® S 100 готовили диспергированием Eudragit® S 100 в 96% этаноле при высокоскоростном перемешивании.

Водную дисперсию крахмала капельно добавляли к раствору Eudragit® S 100 при перемешивании, чтобы получить соотношение Eudragit® S 100:крахмал 25:75. Смесь перемешивали в течение 1 часа, и добавляли триэтилцитрат и эмульсию GMS (предварительно приготовленную с полисорбатом 80) и перемешивали еще 30 минут. Добавляли суспензию красного оксида железа и желтого оксида железа, и перемешивали смесь еще 10 минут.

Эмульсия GMS была приготовлена с концентрацией 5% мас./мас. Полисорбат 80 (Tween, 40% в расчете на массу GMS) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием GMS. Дисперсию нагревали при 75 °С в течение 15 минут при сильном перемешивании на магнитной мешалке для образования эмульсии. Эмульсию охлаждали при комнатной температуре при перемешивании.

Суспензию пигмента получали путем суспендирования красного и желтого пигментов оксида железа в 96% этаноле в течение 10 минут при гомогенизации.

Полученный препарат покрытия распыляли на сердцевины, покрытые изолирующим слоем с использованием устройства для нанесения покрытия с перфорированным поддоном до тех пор, пока количество покрытия из Eudragit® S 100 не достигало 5 мг полимера/см<sup>2</sup>. Параметры распыления покрытия были следующими:

**Таблица 4**

Скорость барабана (об/мин)	12-14
Диаметр сопла (мм)	1,0
Скорость распыления (г/мин)	4,0-5,1
Давление распыления (Бар)	0,4
Модель давления (Бар)	0,5
Воздушный поток (м <sup>3</sup> /час)	40
Температура воздуха на входе (°С)	57-60
Температура воздуха на выходе (°С)	40-41

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1** (НРМС изолирующий слой/внешнее покрытие из частично нейтрализованного Eudragit® S 100/внешнее покрытие из смеси 25:75 Eudragit® S 100 и высоко-амилозного крахмала)

#### **Изолирующий слой**

Изолирующий слой был приготовлен и нанесен согласно Примерам 1, 2 и 3.

## Внутренний слой

Внутренний слой был нанесен из водного препарата сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:2 (Eudragit® S 100), в котором pH был доведен до pH 8. В композицию внутреннего слоя также входило 70% триэтилцитрата (в пересчете на сухую массу полимера), 10% GMS (в пересчете на сухую массу полимера), 40% Полисорбата 80 (в пересчете на массу GMS) и 1% буферного агента  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (в пересчете на сухую массу полимера).

Внешнее покрытие наносили распылением покрытия в следующих количествах (в пересчете на сухую массу полимера Eudragit® S 100):

**Таблица 5**

Компонент	мг/см <sup>2</sup>
Eudragit® S 100	5
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,05
Триэтилцитрат	3,5
Глицерилмоностеарат	0,5
Полисорбат 80	0,2
1 М NaOH	по мере необходимости для достижения pH 8

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием Eudragit® S 100. После этого добавляли триэтилцитрат и эмульсию GMS (предварительно приготовленную с полисорбатом 80) и перемешивали еще 30 минут. Затем доводили pH, используя 1М NaOH, до достижения pH 8.

Полученный препарат внутреннего покрытия распыляли на сердцевины, покрытые изолирующим слоем, с использованием устройства для нанесения покрытия с перфорированным поддоном до тех пор, пока количество Eudragit® S 100 не достигало 5 мг полимера/см<sup>2</sup>. Параметры распыления покрытия были следующими:

**Таблица 6**

Скорость барабана (об/мин)	10-12
Диаметр сопла (мм)	1,0
Скорость распыления (г/мин)	4,0
Давление распыления (Бар)	0,6
Модель давления (Бар)	0,8
Воздушный поток (м <sup>3</sup> /час)	40
Температура воздуха на входе (°С)	60-65
Температура воздуха на выходе (°С)	39-40

### **Внешнее покрытие**

Внешнее покрытие наносили из смеси водной дисперсии крахмала и водного раствора Eudragit® S 100. Препарат внешнего покрытия формировали согласно Примерам 1, 2 и 3, и распыляли на сердцевинки, покрытые внутренним слоем, с использованием устройства для нанесения покрытия с перфорированным поддоном до тех пор, пока количество Eudragit® S 100 не достигало 5 мг полимера/см<sup>2</sup>. Условия нанесения покрытия распылением были такими же, как в Примерах 1, 2 и 3.

### **Тестирование высвобождение лекарства №1 - моделирование состояния натошак, затем растворение в буфере Кребса при pH 7,4**

Исследования растворения *in vitro* проводили на аппарате USP типа II с использованием скорости лопастей 50 об/мин и температуры среды 37 ± 0,5 °С. Для имитации состояния «натошак» таблетки сначала тестировали в 0,1 М HCl в течение 2 часов, а затем в течение 8 часов в буфере Кребса (pH 7,4).

### **Тестирование высвобождения лекарства №2 - моделирование состояния натошак, затем растворение в буфере Соренсона при pH 6,8 (без α-амилазы)**

Исследования растворения *in vitro* проводили на аппарате USP типа II с использованием скорости лопастей 50 об/мин и температуры среды 37 ± 0,5 °С. Таблетки с покрытием тестировали в буфере Соренсона при pH 6,8 (35,4 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 35,6 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

Для имитации состояния «натошак» таблетки сначала тестировали в 0,1 М HCl в течение 2 часов, а затем в течение 10 часов в буфере Соренсона при pH 6,8.

### Тестирование высвобождения лекарства №3 - моделирование состояния натошак в буфере Соренсона при рН 6,8 (эффект $\alpha$ -амилазы)

Исследования растворения *in vitro* проводили на аппарате USP типа II с использованием скорости лопастей 50 об/мин и температуры среды  $37 \pm 0,5$  °C. Таблетки с покрытием тестировали в буфере Соренсона при рН 6,8 (35,4 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 35,6 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), содержащем 50 U (единиц)/мл  $\alpha$ -амилазы, полученной из *B. licheniformis*.

Для имитации состояния «натошак» таблетки сначала тестировали в 0,1 М HCl в течение 2 часов, а затем в течение 10 часов в буфере Соренсона при рН 6,8.

### Результаты

Результаты, представленные на **Фиг. 1** демонстрируют, что композиции согласно Примерам 1, 2 и 3 показали свойства растворения, аналогичные свойствам растворения согласно Сравнительному Примеру 1, независимо от размера сердцевинки, используемой в каждом примере. В частности, при воздействии рН 7,4 все протестированные таблетки демонстрировали аналогичный профиль высвобождения лекарственного средства со временем задержки в диапазоне 130-160 минут (тестирование высвобождения лекарственного средства №1, **Фиг. 1**). Это демонстрирует, что отсутствие щелочного внутреннего слоя в Примерах 1, 2 и 3 не оказывает отрицательного влияния на характеристики высвобождения таблеток.

Удивительно, что отсутствие внутреннего слоя в Примерах 1, 2 и 3 не влияет на профиль высвобождения лекарственного средства в то время, как внешнее покрытие содержит высокое количество полисахарида, поскольку внутренний слой был разработан для обеспечения ускорения высвобождения лекарственного средства выше порогового рН кишечнорастворимого полимера. Такое наблюдается при более низком соотношении полисахарида к кишечнорастворимому полимеру.

### *Ферментативное переваривание*

В водном растворе при рН 6,8 высвобождение, что запускается ферментами, наблюдается для таблеток из Примеров 2 и 3 (тестирование высвобождения лекарственного средства №2 и №3) В частности, более раннее начальное высвобождение 5-ASA наблюдается, когда  $\alpha$ -амилаза присутствует в буферном растворе при рН 6,8. Интересно, что высвобождение лекарственного средства из таблеток с однослойным покрытием из Примеров 2 и 3 значительно быстрее, чем из таблеток с двухслойным покрытием из Сравнительного Примера 1 при рН 6,8, как с  $\alpha$ -амилазой, так и без нее (**Таблица 7, Фиг. 2**).

**Таблица 7**

	Время задержки в буфере Соренсона pH 6,8 с амилазой (мин)	Время задержки в буфере Соренсона pH 6,8 без амилазы (мин)
Пример 2	60	120
Пример 3	90	120
Сравнительный Пример 1	> 600	530

Следует понимать, что изобретение не ограничивается деталями, описанными выше со ссылкой на предпочтительные варианты реализации, а что многочисленные модификации и вариации могут быть выполнены без отклонения от объема изобретения, определенного следующей формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку субъекта, причем указанная композиция содержит:

сердцевину, содержащую лекарственное средство и, необязательно, изолирующий слой; и

внешнее покрытие для сердцевины, причем указанное внешнее покрытие содержит смесь ферментативно разлагаемого полисахарида, который подвержен атаке ферментами толстой кишки, выбранного из группы, состоящей из крахмала, амилозы, амилопектина, хитозана, хондроитинсульфата, циклодекстрина, декстрана, пуллулана, каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана; и пленкообразующего кишечнорастворимого полимера, имеющего пороговый рН приблизительно 6 или выше,

причем ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем покрытии в соотношении более 60:40; и

при этом внешнее покрытие находится в прямом контакте с поверхностью непокрытой сердцевины или, если присутствует, изолирующего слоя.

2. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением по п. 1, которая отличается тем, что ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем покрытии в соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 90:10, более предпочтительно, от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, наиболее предпочтительно, приблизительно 75:25.

3. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением по п. 1 или п. 2, которая отличается тем, что кишечнорастворимый полимер присутствует во внешнем покрытии в количестве от приблизительно 4 мг/см<sup>2</sup> до приблизительно 6 мг/см<sup>2</sup>, предпочтительно, приблизительно 5 мг/см<sup>2</sup>, в пересчете на сухую массу кишечнорастворимого полимера.

4. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, которая отличается тем, что сердцевина содержит изолирующий слой.

5. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, которая отличается тем, что изолирующий слой содержит пленкообразующий неионный полимер.

6. Композиция лекарственного средства с отсроченным высвобождением по п. 5, которая отличается тем, что указанный неионный полимер является собой неионный полимер на основе целлюлозы.

7. Способ получения композиции лекарственного средства с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку по п. 1, причем указанный способ включает:

формирование сердцевины, содержащей лекарственное средство и, необязательно, изолирующий слой; и

покрытие сердцевины непосредственно препаратом внешнего покрытия, содержащим ферментативно разлагаемый полисахарид, который подвержен атаке ферментами толстой кишки, выбранный из группы, состоящей из крахмала, амилозы, амилопектина, хитозана, хондроитинсульфата, циклодекстрина, декстрана, пуллулана, каррагенана, склероглюкана, хитина, курдулана и левана; и пленкообразующий кишечнорастворимый полимер, имеющий пороговый рН приблизительно 6 или выше в растворителе с формированием сердцевины с внешним покрытием,

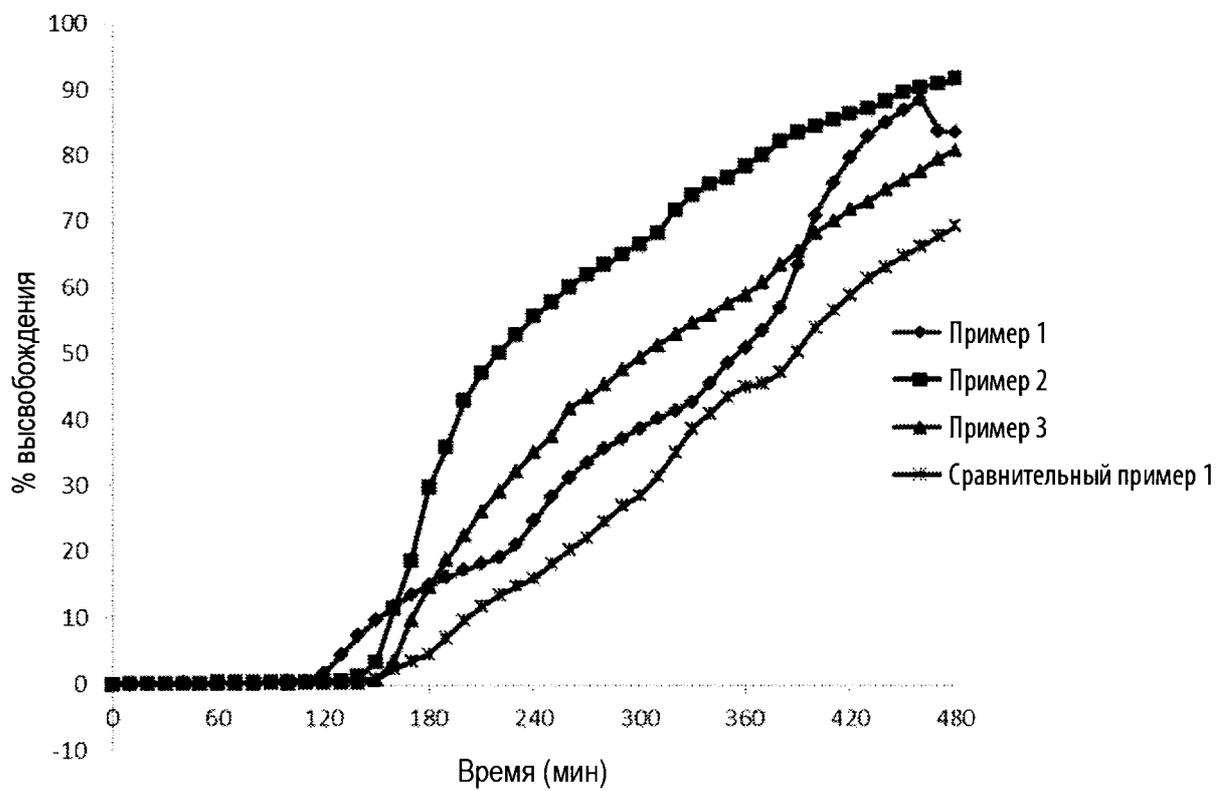
причем ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют во внешнем слое в соотношении более 60:40.

8. Способ по п. 7 включающий первоначальное покрытие сердцевины препаратом покрытия изолирующего слоя, содержащим пленкообразующий неионный полимер в растворителе, с формированием изолированной сердцевины для покрытия препаратом внешнего покрытия.

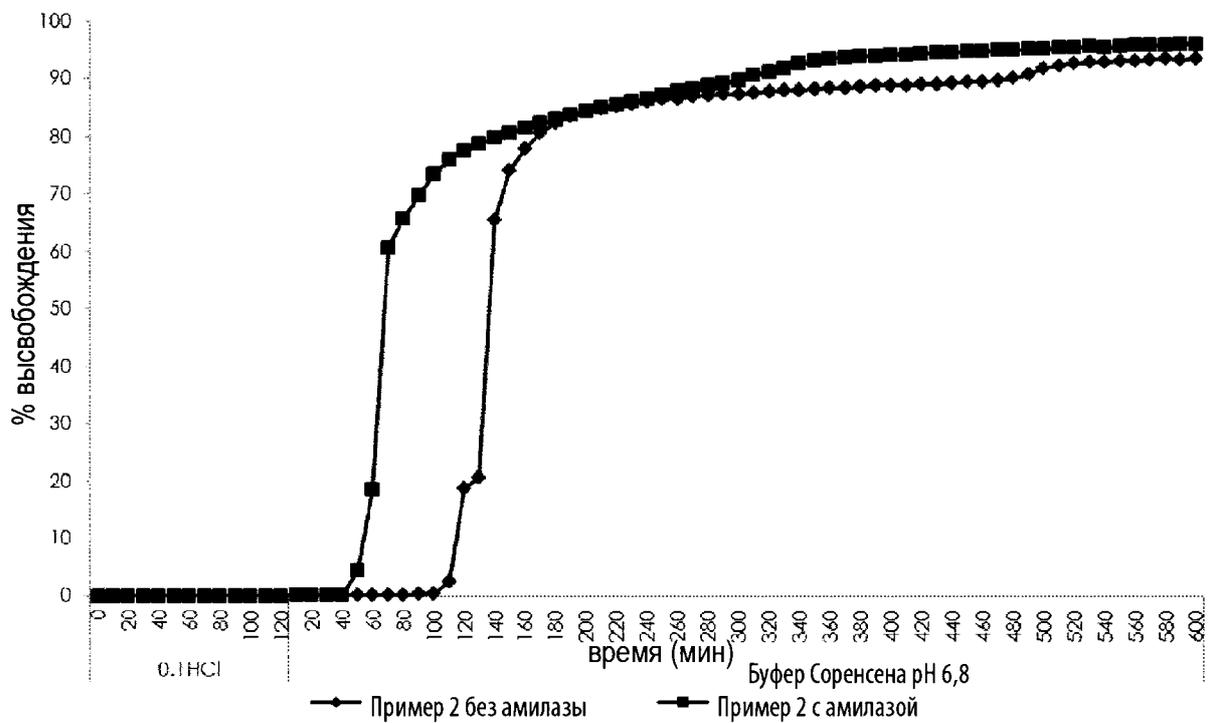
9. Способ по п. 8, который отличается тем, что указанный неионный полимер является собой неионный полимер на основе целлюлозы.

10. Способ по любому из пп. 7-9, который отличается тем, что ферментативно разлагаемый полисахарид и кишечнорастворимый полимер присутствуют в препарате внешнего покрытия в соотношении от приблизительно 65:35 до приблизительно 90:10, более предпочтительно, от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, наиболее предпочтительно, приблизительно 75:25.

11. Способ по любому из пп. 7-10, который отличается тем, что сердцевину покрывают препаратом внешнего покрытия до тех пор, пока кишечнорастворимый полимер не будет нанесен на сердцевину в количестве от приблизительно 4 мг/см<sup>2</sup> до приблизительно 6 мг/см<sup>2</sup>, предпочтительно, приблизительно 5 мг/см<sup>2</sup>, в пересчете на сухую массу кишечнорастворимого материала.



Фиг. 1



Фиг. 2