



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85850

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОРАЛЬНА СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

1

(21) а200604376

(22) 30.06.2004

(24) 10.03.2009

(86) РСТ/IN2004/000192, 30.06.2004

(31) 987/MUM/2003

(32) 19.09.2003

(33) IN

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

(72) ДХАР МАДХІКАРІ НІТІН БХАЛАЧАНДРА, ЗАЛА
ЯШОРАДЖ РУПСІНХ, СІНГХ АМАРДЖІТ(73) САН ФАРМА АДВАНСЕД РЕСЬОРЧ КОМПАНІ
ЛТД.

(56) US 5681584 A, 28.10.1997

US 5650169 A, 22.07.1997

GB 2140687 A, 05.12.1984

(57) 1. Оральна система доставки лікарського пре-
парату, що містить:

ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, та композицію, вибрану з композиції, здатної збільшувати об'єм, та реакційноздатної композиції, причому згадана композиція, здатна збільшувати об'єм, або реакційноздатна композиція знаходяться в безпосередній близькості від однієї або більше попередньо вибраних поверхонь ядра, де покриття вибране з:

- неповних покриттів;

- реакційноздатних покриттів;

де

композиція, здатна збільшувати об'єм, включає агент, що збільшує об'єм, за винятком того, що містить гідрогель, і є присутнім у достатній кількості для руйнування покриття однієї або більше попередньо вибраних поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем таким чином, щоб викликати вивільнення активного інгредієнта без істотної затримки, або де

реакційноздатна композиція включає інгредієнт, що вивільняється, та покриття, що перебуває в безпосередній близькості, розчиняється, розпадається або стає неміцним,

де зазначене покриття видалається з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, але не видалається з принаймні однієї з поверхонь.

2

2. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де неповне покриття включає один або більше проходів на вибраних поверхнях.

3. Оральна система доставки лікарського препарату за п.2, де покриття є непроникним для активного інгредієнта.

4. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де покриття є напівпроникним.

5. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де композиція активного інгредієнта присутня у вигляді одного або більше шарів, та композиція, здатна збільшувати об'єм, присутня у вигляді одного або більше шарів.

6. Оральна система доставки лікарського препарату за п.5, де активний інгредієнт, що присутній у різних шарах, може бути однаковим або різним.

7. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де композиція активного інгредієнта є композицією керованого вивільнення.

8. Оральна система доставки лікарського препарату за п.5, де одна композиція активного інгредієнта є композицією швидкого вивільнення, а друга композиція активного інгредієнта, що містить такий самий активний інгредієнт, що і перша композиція активного інгредієнта, є композицією керованого вивільнення.

9. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де агент, що збільшує об'єм, вибраний із групи, яка включає наповнювач, що збільшує об'єм, газотвірний агент та їх суміші.

10. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де композиція, здатна збільшувати об'єм, включає вбираючі агенти.

11. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, де композиція, здатна збільшувати об'єм, включає осмотичні агенти.

12. Оральна система доставки лікарського препарату за п.1, що додатково включає зовнішнє покриття рН-залежного полімеру.

13. Оральна система доставки лікарського препарату, що включає покриту таблетку з однією або більше поверхонь, покрита таблетка включає:

ядро, яке містить композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, та

покриття, що оточує ядро, де покриття вибране з:

- неповного покриття,

(13) C2

(11) 85850

(19) UA

- реакційноздатного покриття, де ядро додатково включає композицію, вибрану з композиції, здатної збільшувати об'єм, та реакційноздатної композиції; причому згадана композиція, здатна збільшувати об'єм, та реакційноздатна композиція представлені у формі таблетки з вкладкою, розташованою в безпосередній близькості від попередньо вибраної поверхні, з якої покриття повинно бути частково видалено; де композиція, здатна збільшувати об'єм, містить у собі агент, що збільшує об'єм, за винятком того, що містить гідрогель, і є присутнім у достатній кількості для руйнування покриття однієї або більше попередньо вибраних поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем таким чином, щоб викликати вивільнення активного інгредієнта без істотної затримки;

або де

реакційноздатна композиція містить інгредієнт, який вивільнюється, та покриття, яке знаходиться в безпосередній близькості, розчиняється, розпадається або стає неміцним;

де згадане покриття видаляється з однієї з поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем.

14. Оральна система доставки лікарського препарату, яка містить покриту таблетку з однією або більше поверхнями, згадана таблетка містить:

композицію ядра, яка включає:

(i) композицію активного інгредієнта, яка містить терапевтично ефективну кількість щонайменше одного активного інгредієнта та фармацевтично прийнятний наповнювач,

(ii) композицію, здатну збільшувати об'єм, або реакційноздатну композицію, причому згадана композиція, здатна збільшувати об'єм, або реакційноздатна композиція знаходяться в безпосередній близькості від однієї або більше попередньо вибраних поверхонь,

композиція, здатна збільшувати об'єм, включає агент, що збільшує об'єм, за винятком тих, що містять гідрогель, вибраний з наповнювача, здатного збільшувати об'єм, газотвірних агентів та їх сумішей, та необов'язково вбираючих агентів та/або осмотичних агентів, та є присутнім у достатній кількості для руйнування покриття однієї з поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем таким чином, щоб викликати вивільнення активного інгредієнта без істотної затримки;

або

реакційноздатна композиція містить інгредієнт, що вивільняється, та покриття, що перебуває в безпосередній близькості, розчиняється, розпадається або стає неміцним;

покриття, що оточує ядро, де покриття вибране з:

- неповного покриття;

- реакційноздатного покриття;

де

покриття видаляється з однієї або більше поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, при цьому покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

15. Оральна система доставки лікарського препарату, яка містить покриту таблетку, яка має одну або більше поверхонь, при цьому покритта таблетка містить:

ядро у вигляді щонайменше двох шарів, спресованих один над іншим, при цьому згадане ядро містить:

- щонайменше один шар, який містить композицію активного інгредієнта, що містить щонайменше один активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний наповнювач, та

- щонайменше один шар, який містить композицію, вибрану з композиції, здатної збільшувати об'єм та реакційноздатної композиції, згадана композиція, здатна збільшувати об'єм, або реакційноздатна композиція знаходяться в безпосередній близькості від однієї або більше попередньо вибраних поверхонь, де

композиція, здатна збільшувати об'єм, містить у собі агент, що збільшує об'єм, за винятком того, що містить гідрогель, і є присутнім у достатній кількості для руйнування покриття однієї або більше попередньо вибраних поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, або реакційноздатна композиція містить інгредієнт, що вивільняється та покриття, що перебуває в безпосередній близькості, розчиняється, розпадається або стає неміцним;

покриття, що оточує ядро, де покриття вибране з:

- неповного покриття;

- реакційноздатного покриття;

де покриття видаляється з однієї або більше поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, при цьому покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

Даний винахід стосується оральної системи доставки лікарського препарату, що включає покриття, яке достовірно видаляється, цілком або частково, з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті системи з водним середовищем.

Оральне введення лікарського препарату забезпечує часовий графік рівня концентрації лікарського препарату або його активного або неактивного метаболіту у плазмі, на який можна впливати здійсненням системи доставки лікарського препарату або дозованої форми.

Систему доставки лікарського препарату або дозованих форм можна здійснити різними шляхами в залежності від вимог терапії або потреб пацієнта. Наприклад, композиції можна здійснити з включенням покриття з метою захисту лікарського препарату від середовища або для запобігання вивільнення у ротовій порожнині та взаємодії лікарського препарату зі смаковими соєчками і, крім того, з вивільненням лікарського препарату миттєво та швидко в шлунку шляхом розчинення покриття у шлунковій рідині. Миттєве та швидке вивільнення лікарського препарату сприяє швидкому початку дії. Ці системи розраховані на pH-

залежні покриття, що не будуть розчинятися в слинних рідинах, а будуть легко розчинятися в шлункових рідинах. Однак, системи з pH-незалежними покриттями, що виконують таку саму функцію, не можуть бути використані.

Системи доставки лікарського препарату, що повільно вивільняють лікарський препарат за більш тривалий строк, традиційно використовувалися для поліпшення терапії шляхом:

- поліпшення дотримання пацієнтом режимів дозування зменшення кількості добових доз, забезпеченням бажаних ефективних рівнів у плазмі для терапевтичної ефективності протягом лікування, наприклад, через день, включаючи ніч, коли пацієнт спить;

- зниження пікових рівнів у плазмі, якщо вони пов'язані з побічними ефектами;

- скорочення побічних ефектів при хронічній терапії зниженням коливань у рівнях плазми, що спостерігаються при багаторазовому дозуванні традиційних систем, що швидко вивільняються;

- поширення вивільнення по усій слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, якщо лікарський препарат вчиняє місцеву дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, оскільки система доставки лікарського препарату переміщається по слизовій оболонці перистальтикою шлунково-кишкового тракту.

Системи доставки лікарського препарату також здійснені для вивільнення лікарського препарату на специфічному сайті шлунково-кишкового тракту, використанню сайті pH-залежних покриттів, що розчиняються у pH середовищі специфічного сайту шлунково-кишкового тракту. Існує необхідність у розробці ядер для таких покритих систем, де ядра забезпечують швидке вивільнення без суттєвої затримки на специфічному сайті або ділянці. Наприклад, вивільнення ініціюється за період від 1 хвилини до 30 хвилин після зіткнення з частиною сайту або pH середовищем. Також існує потреба в розробці ядер для таких сайт-специфічних покритих систем, в яких ядра розроблені для забезпечення керованого вивільнення на специфічній ділянці, наприклад, від товстої до прямої кишки.

Розроблені нові оральні системи доставки лікарського препарату з покритими ядрами з використанням нової технології для достовірного видалення покриття цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті з водним середовищем. Ця нова технологія може вигідно застосовуватися у будь-яких вищезгаданих системах доставки лікарського препарату для досягнення визначених цілей у лікуванні.

У [патенті США №4839177 (патент '177)] розкрита система вивільнення активних речовин з контрольованою швидкістю, яка складається з (а) твердого ядра визначеної геометричної форми, що включає полімерний матеріал з високим ступенем набухання, та гелеутворюючий полімерний матеріал, і (b) підтримуючої основи, яка складається з полімерного матеріалу, нерозчинного у рідких середовищах, нанесеної на тверде ядро, таким чином, що частково покриває тверде ядро. Ця система відома під торговою маркою

Geomatrix®. Недоліком цієї системи є те, що тверда підтримуюча основа може розколотися або розкришитися до повного вивільнення активної речовини. У [патенті США №5422123], який є патентом на удосконалення патенту '177, розкрита підтримуюча основа, що містить полімерні речовини, які повільно розчиняються та/або утворюють гель у водних середовищах, та пластифікатори, так, що підтримуюча основа не розколюється або не кришиться на твердому ядрі до повного вивільнення лікарського препарату. Хоча патенти розкривають системи, у яких площа поверхні вивільнення зменшується покриттям двох або більше поверхонь твердого ядра, але практично такі системи важко виготовляти у промисловому масштабі, особливо системи, де дві бічні поверхні та одна плоска поверхня покриті підтримуючою основою. Наприклад, у прикладі 2 патенту '177 застосовувалися бар'єрні шари, нанесені шляхом занурення ядра в розчин полімеру до краю його верхньої основи, так, що покривалися бічні сторони і одна плоска поверхня ядра. У прикладі 3 патенту '177 бар'єрні шари із розчину полімеру були нанесені на бічні сторони ядра розпиленням або за допомогою щітки. Ці методи, хоча і можливо застосовувати у невеликому експериментальному масштабі, але не можливо здійснити та відтворити у промисловому масштабі.

[Патент США №5650169] представляє фармацевтичну таблетку, здатну вивільняти активні інгредієнти, що містяться у ній, за більш тривалий час, таблетку, виготовлену способом, при якому тришарове ядро таблетки, включаючи перший шар, що містить лікарський препарат, проміжний бар'єрний шар та третій шар, що містить лікарський препарат, покрито непроникною полімерною плівкою. Перший шар має опуклу наверх поверхню, що видаляється тертям, для того щоб допустити контакт поверхні першого шару, що стирається, із середовищем. Композиція бар'єрного шару розроблена для модулювання вивільнення з третього шару таблетки. Головним недоліком цієї системи є необхідність видалення опуклого наверх шару тертям для забезпечення вивільнення компонентів системи. Це не можливо виконати у промисловому масштабі. Крім того, якщо тертя буде не однорідним, відбудеться вивільнення активних інгредієнтів.

[Патенти США №6720005 та №6733784] стосуються таблеток з основою. Таблетки гідратуються і збільшуються в об'ємі після ковтання, так що мембрана покриття перфорується, головним чином, навколо бічної поверхні таблетки через збільшення в об'ємі ядра, таким чином, оголення бічної поверхні ядра таблетки веде до гідратування та руйнування рідинами. Недолік системи полягає у тому, що покриття не завжди достовірно видаляється з бічної поверхні, а може перфоруватися у будь-якому слабкому місці. Таким чином, площа поверхні ділянки, що оголилася, може змінюватися. Також, системи показують час затримки вивільнення на півгодини або більш. Винахід припускає кілька форм ядра, але деякі з них можуть збільшити проблеми, з якими зіштовхуються під час виготовлення таблеток. Крім того, бічна

поверхня, що оголюється після руйнування покриття, має найменшу площу поверхні, а інші більш переважні поверхні не оголюються.

Метою даного винаходу є здійснення покритої оральної системи доставки лікарського препарату способом, при якому покриття достовірно видаляється цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті системи з водним середовищем при додатковій умові, що покриття не видаляється з щонайменше однієї з цих поверхонь.

Метою даного винаходу є створення вищеозначеної оральної системи доставки лікарського препарату, яка розроблена для забезпечення керованого вивільнення активного інгредієнта, що міститься в ній.

Наступною метою даного винаходу є створення оральної системи доставки лікарського препарату, що здійснює кероване вивільнення нульового порядку, поряд з досягненням вищезгаданих цілей.

Наступною метою даного винаходу є створення оральної системи доставки лікарського препарату з захистом активного інгредієнта, що міститься в ній, покриттям, в якій покриття руйнується при контакті з навколишнім водним середовищем, забезпечуючи миттєве та швидке вивільнення активного інгредієнта.

Подальшою метою даного винаходу є створення оральної системи доставки лікарського препарату, при якій досягаються вищезгадані цілі при визначеній рН.

Крім того, метою даного винаходу є здійснення оральної системи доставки лікарського препарату, яку легко виготовляти.

Даний винахід передбачає покриті оральні системи доставки лікарського препарату з використанням нової технології для видалення покриття при контакті з водним середовищем. Різні варіанти здійснення узагальнені нижче.

(i) Варіант здійснення даного винаходу передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

a. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що містить щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, та

b. покриття, що оточує ядро,

при чому система доставки лікарського препарату здійснюється способом, при якому покриття достовірно видаляється цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті з водним середовищем, при додатковій умові, що покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

(ii) Варіант здійснення даного винаходу передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

a. ядро, яке містить композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, та

b. покриття, що оточує ядро,

при чому оральна система доставки лікарського препарату знаходиться у формі покритої табле-

тки і включає таку ознаку, що покриття видаляється частково або цілком з однієї або більше поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, крім того, ознака полягає у тім, що система дає можливість вибрати будь-яку поверхню або поверхні таблетки, з яких бажано видалити покриття частково або цілком, при додатковій умові, що покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

(iii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (ii) вище, де ознака полягає у покритті або ядрі, або і у тому, і в іншому.

(iv) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (iii) вище, де ознака полягає у тім, що покриття на вибраній поверхні або поверхнях таблетки вибирають з неповних покриттів та реакційно-здатних покриттів.

(v) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (iii) вище, де ознака полягає у тім, що покриття на вибраній поверхні або поверхнях таблетки включає один або більше проходів в покриття на вибраних поверхнях.

(vi) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (iii) вище, де ознака полягає у тім, що ядро містить композицію, вибрану з композиції, здатної збільшувати об'єм, та реакційно-здатної композиції ядра.

(vii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (vi) вище, де ознака розташована у безпосередній близькості до однієї або більше вибраних поверхонь таблетки.

(viii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (v) вище, де покриття є непроникним для активного інгредієнта.

(ix) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (i) вище, де композиція активного інгредієнта є композицією, здатної збільшувати об'єм.

(x) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (i) вище, де ядро включає композицію активного інгредієнта та композицію, здатну збільшувати об'єм.

(xi) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (x) вище, де композиція активного інгредієнта присутня у вигляді одного або більше шарів, і композиція, здатна збільшувати об'єм, присутня у вигляді одного або більше шарів.

(xii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (xi) вище, де активний інгредієнт, що є присутнім у різних шарах, може бути однаковим або різним.

(xiii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (i) вище, де композиція активного інгредієнта є композицією керованого вивільнення.

(xiv) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (xi) вище, де одна композиція активного інгредієнта є композицією швидкого вивільнення, а друга композиція активного інгредієнта, що містить такий же активний інгредієнт, як і перша композиція активного інгредієнта, є композицією керованого вивільнення.

(xv) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (x) вище, де композиція, здатна збільшувати об'єм, включає агент, що збільшує об'єм.

(xvi) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (xv) вище, де агент, що збільшує об'єм,

вибраний із групи, яка включає наповнювач, що збільшує об'єм, газотвірний агент та їх суміші.

(xvii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (x) вище, де композиція, здатна збільшувати об'єм, включає вбираючі агенти.

(xviii) Варіант здійснення даного винаходу як описано в (x) вище, де композиція, здатна збільшувати об'єм, включає осмотичні агенти.

(xix) Варіант здійснення даного винаходу передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі,

б. покриття, що оточує ядро, і с прохід у покритті,

де оральна система доставки лікарського препарату здійснюється таким способом, при якому покриття видаляється частково при контакті системи з водним середовищем, допускаючи вивільнення активного інгредієнта з частково непокритої поверхні.

(xx) Варіант здійснення даного винаходу передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі,

б. покриття, що оточує ядро, і

де оральна система доставки лікарського препарату має тільки одну поверхню, і система здійснюється таким способом, що покриття видаляється частково з поверхні при контакті системи з водним середовищем.

(xxi) Варіант здійснення даного винаходу передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі, і

б. покриття, що оточує ядро,

при чому оральна система доставки лікарського препарату має щонайменше дві поверхні, та здійснена таким способом, що покриття видаляється частково з однієї з поверхонь, якщо оральна система доставки лікарського препарату контактує з водним середовищем, а також де покриття видаляється з поверхні, відмінної від поверхні, що має найменшу площу.

(xxii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (i) вище, де вивільнення лікарського препарату ініціюється без суттєвої затримки після контакту оральної системи доставки лікарського препарату з водним середовищем.

(xxiii) Варіант здійснення даного винаходу, як описано в (i) вище, що додатково включає зовнішнє покриття рН-залежного полімеру.

(xxiv) Варіант здійснення даного винаходу передбачає спосіб ізолювання активного інгредієнта від навколишнього середовища здійсненням оральної системи доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі, і

б. покриття, що оточує ядро,

при чому система має таку ознаку, що при контакті з водним середовищем покриття руйнується, щоб забезпечити миттєве та швидке вивільнення активного інгредієнта.

Фіг.1 є схематичним зображенням варіанта здійснення оральної системи доставки лікарського препарату за даним винаходом, де покриття має прохід.

Фіг.1(a) є схематичним зображенням варіанта здійснення оральної системи доставки лікарського препарату за даним винаходом, що включає ядро (1), яке складається з композиції активного інгредієнта, ядро оточено покриттям (2), яке має прохід (3).

Фіг.1(b) є схематичним зображенням даного винаходу, що включає ядро, яке містить композицію активного інгредієнта (4) та композицію, здатну збільшувати об'єм, (5), ядро є оточеним покриттям (2), що має прохід (3).

Фіг.1(c) є схематичним зображенням даного винаходу, що включає ядро, яке містить композицію активного інгредієнта (4) та дві композиції, здатні збільшувати об'єм, (5) та (6) з двох сторін композиції активного інгредієнта, щоб утворити тришарове ядро, ядро оточене покриттям (2), яке має прохід (3). Композиції, здатні збільшувати об'єм, можуть включати, а можуть не включати активний інгредієнт.

Фіг.2 є схематичним зображенням варіанта здійснення даного винаходу, де покриття не має прохід.

Фіг.2(a) є схематичним зображенням одного варіанта здійснення даного винаходу, що включає ядро, яке містить композицію активного інгредієнта (1), оточену покриттям (2).

Фіг.2(b) є схематичним зображенням одного варіанта здійснення даного винаходу, що включає ядро, яке містить композицію активного інгредієнта (4) і композицію, здатну збільшувати об'єм, (5), ядро оточене покриттям (2).

Фіг.2(c) є схематичним зображенням одного варіанта здійснення даного винаходу, що включає ядро, яке містить композицію активного інгредієнта (4) та дві композиції, здатні збільшувати об'єм, (5) та (6) з двох сторін композиції активного інгредієнта, щоб утворити тришарове ядро, ядро оточене покриттям (2).

Композиції, здатні збільшувати об'єм, можуть включати, а можуть не включати активний інгредієнт.

Не всі наступні варіанти здійснення оральних систем доставки лікарського препарату за даним винаходом проілюстровані у даному описі. Наприклад, не представлені у даному описі додаткові варіанти здійснення, де будь-які системи, показані на Фіг.1 і 2, можуть бути додатково оточені зовнішнім покриттям рН-залежного полімеру.

Фіг.3 є графіком, що показує відсоток вивільненого лікарського препарату (метопролол) у за-

лежності від часу зі сполук формули I, II, III та IV Прикладу 1.

Фіг.4 є графіком, що показує відсоток вивільненого лікарського препарату (бупропіон) у залежності від часу із сполуки Прикладу 2.

Фіг.5 є графіком, що показує відсоток вивільненого лікарського препарату (оксибутинін) у залежності від часу із сполук Прикладів 3 і 4.

Будь-які варіанти здійснення, проілюстровані тут, приводяться тільки з метою ілюстрації, а не для звуження об'єму даного винаходу.

Даний винахід передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, і

б. покриття, що оточує ядро,

при чому система доставки лікарського препарату здійснюється таким способом, що покриття достовірно видаляється цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті з водним середовищем, при додатковій умові, що покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

Таким чином, покриття частково видаляється із системи, але може віддалятися цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь. Потім, якщо не обговорено, що покриття видаляється з поверхні, використання виразу "часткове видалення покриття" буде означати часткове видалення із системи.

Вираз "достовірно", як застосовується у даному описі, означає, що покриття видаляється з попередньо вибраних поверхонь, а не руйнується на будь-якій іншій, не вибраній слабкій ділянці покриття. Навпроти, у попередньому рівні техніки - у [РСТ публікації WO 02/080887] представлена система, відкриття якої відбувається достовірно за час, тобто за визначений час, але поверхня, що зруйнується, не визначена; у даному винаході вираз "достовірно" означає видалення покриття з будь-якої однієї або більше попередньо визначеної поверхні. Крім того, система з попереднього рівня техніки, описана в [патентах США №6720005 та №6733784] руйнується "переважно" тільки навколо бічної зони, що не дозволяє попередньо вибрати будь-яку іншу поверхню.

Більш докладно, даний винахід передбачає оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що включає щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, і

б. покриття, що оточує ядро,

при чому оральна система доставки лікарського препарату знаходиться у формі покритої таблетки та включає ознаку, яка полягає у тому, що покриття видаляється частково або цілком з однієї або більше поверхонь таблетки при контакті з водним середовищем, при чому, крім того, ознака полягає у тому, що існує можливість вибору будь-якої поверхні або поверхонь таблетки, з яких покриття необхідно частково або цілком видалити,

передбачено, крім того, що покриття не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь.

Оральна система доставки лікарського препарату за даним винаходом здійснюється таким чином, що покриття видаляється цілком або частково з попередньо вибраної поверхні або поверхонь при контакті з водним середовищем і не видаляється з щонайменше однієї з поверхонь. Часткове видалення покриття може здійснюватися кількома способами, а ознаки, що дозволяють часткове видалення покриття, можуть бути ознаками покриття, ядра або того та іншого, що працюють спільно. Наприклад, система може бути здійснена таким чином, що покриття розчиняється або руйнується з однієї поверхні системи, але не руйнується на інших поверхнях системи, таким чином, стає частково вилученим із системи. Навпроти, оральна система доставки лікарського препарату може бути здійснена таким чином, що покриття руйнується і видаляється цілком або частково з однієї або більше попередньо вибраних поверхонь системи при контакті з водним середовищем. Застосований у даному описі вираз "неповне покриття" означає покриття, що піддаються руйнуванню через неміцність. Неповне покриття на попередньо вибраній поверхні може бути отримано утворенням пошкодження у покритті механічним, хімічним або електричним шляхами, радіацією, створенням ламкого покриття, тонкого покриття, ламкого та тонкого покриття або пористого покриття на попередньо відібраній поверхні або поверхнях. Дефект може також миттєво утворитися на попередньо вибраній поверхні через вилучування компонентів покриття при контакті з водним середовищем. Дефект може бути у формі очевидного ушкодження, такого як відкол, дірка, насічка або оголення, що, починаючись з зовнішньої поверхні покриття, може проникнути тільки частково крізь покриття або може проникнути цілком до внутрішньої поверхні покриття, так що утвориться прохід. Ядро може бути виконане з композицією, здатною збільшувати об'єм, або реакційно-здатною композицією біля попередньо вибраної поверхні. Іншими словами, спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що поняття "покриття" не припускає ніяких обмежень, і що даний винахід включає випадки, коли покриття може бути пошкодженим чи непошкодженим. За переважними варіантами здійснення даного винаходу ядро здатне збільшуватися в об'ємі, а покриття непроникне для активного інгредієнта та має прохід. При контакті з водним середовищем, вода проникає крізь прохід, ядро набухає, та покриття руйнується на вибраній поверхні або поверхнях, що мають один або більше проходів. Реакційно-здатна композиція реагує з покриттям, що у присутності покриттям, що у присутності інгредієнтів, вивільнених з реакційно-здатної композиції, біля місця реакції розчиняється, розпадається або стає неміцним.

Покриття, що оточує ядро оральної системи доставки лікарського препарату за даним винаходом, переважно непроникне для активного інгредієнту та має прохід. За одним переважним варіантом здійснення покриття з проходом покриття виконане з нерозчинних у воді полімерів, що мо-

жуть бути вибрані з етилцелюлози, гідрофобних похідних метакрилової кислоти та т.п., а також їх суміші. Попередньо вибрані одна або більше поверхні покриття, крім того, передбачені з проходом, виконаним механічно або просвердленим лазером, що спричиняє часткове видалення покриття ядра, таким чином оголюється частина ядра для вивільнення активного інгредієнта, що міститься в ньому. За більш переважними варіантами здійснення даного винаходу, у покритті яких існує прохід, оральна система доставки лікарського препарату має форму таблетки. Проходи у покритті можуть бути передбачені на одній або більше попередньо вибраних поверхнях таблетки, так що, коли вода з навколишнього середовища попадає в таблетку через прохід, ядро частково видалає покриття з попередньо вибраних поверхонь, таким чином оголюючи визначену площу поверхні для вивільнення активного інгредієнта. За переважними варіантами здійснення ядро має компоненти, що здатні збільшувати об'єм, або реагують з покриттям.

Варіанти здійснення даного винаходу передбачають оральну систему доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає композицію активного інгредієнта, що містить щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі, і

б. покриття, що оточує ядро,

де оральна система доставки лікарського препарату має щонайменше дві поверхні і розроблена таким способом, що покриття видалається цілком або частково з однієї з поверхонь, якщо оральна система доставки лікарського препарату контактує з водним середовищем, а також де покриття видалається з поверхні, відмінної від поверхні, що має найменшу площу. Оральні системи доставки лікарського препарату за даним винаходом мають перевагу над системами з попереднього рівня техніки, де не передбачена гнучкість у виборі поверхні, з якої покриття може віддалятися, і звичайно оголюється поверхня з меншою площею.

Специфічні варіанти здійснення даного винаходу також передбачають вищезгадану оральну систему доставки лікарського препарату, що вивільняє лікарський препарат без суттєвої затримки після контакту оральної системи доставки лікарського препарату з водним середовищем. Вираз "без суттєвої затримки", який використовується у даному описі, означає, що вивільнення активного інгредієнта з керованої системи доставки лікарського препарату за даним винаходом починається у межах 0-60 хвилин з моменту контакту ядра з водним середовищем, переважно у межах 0-20 хвилин, та найбільше переважно у межах 0-5 хвилин.

За одним варіантом здійснення даного винаходу композиція активного інгредієнта є композицією, здатною збільшувати об'єм, що включає щонайменше один активний інгредієнт та агент, що збільшує об'єм. За іншим варіантом здійснення даного винаходу ядро включає композицію активного інгредієнта та композицію, здатну збільшувати об'єм, яка може бути представлена одним або

більше шарами. Активний інгредієнт, що присутній у цих шарах, може бути однаковим або різним.

За одним варіантом здійснення даного винаходу активний інгредієнт ізольований від оточуючого його середовища здійсненням оральної системи доставки лікарського препарату, що включає:

а. ядро, яке включає активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі, і

б. покриття, що оточує ядро,

де система має таку ознаку, що при контакті з водним середовищем покриття руйнується для забезпечення миттєвого та швидкого вивільнення активного інгредієнта. Такі системи придатні для активних інгредієнтів, гірих на смак, або активних інгредієнтів, що подразнюють поверхню слизової оболонки. Також, система придатна для активних інгредієнтів, які потребують захисту від руйнування рідинами навколишнього середовища.

На часткове видалення покриття може також впливати включення композиції, що містить газотвірні агенти у ядрі, так що, коли покриття контактує з водним середовищем, газотвірні агенти вивільняють газ, створюючи тиск, що викликає часткове видалення покриття. Переважно, композиція, здатна збільшувати об'єм, може включати суміш наповнювачів, що збільшують об'єм, та газотвірних агентів, суміш розроблялася з типами та кількостями компонентів, вибраних для того, щоб викликати видалення покриття та ініціювати вивільнення без суттєвої затримки або викликати попередньо визначений період затримки.

Композиція, здатна збільшувати об'єм, застосована в оральній системі доставки лікарського препарату за даним винаходом, включає агент, що збільшує об'єм, який може бути вибраний із групи, що включає наповнювач, що збільшує об'єм, газотвірний агент та їх суміші. Агент, що збільшує об'єм, звичайно використовується у кількості від близько 0,5% до близько 95% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм. Наповнювач, що збільшує об'єм, який можна використовувати, може бути наповнювачем, що збільшує об'єм у високому ступені, вибраним з вінілпіроліденових полімерів, таких як кросповідон; целюлози та похідних целюлози, таких як карбоксилкілцелюлози, карбоксилкілцелюлози, що зшиті, та їх солі лужних металів; натрію крохмальгліколяту, крохмалю і похідних крохмалю, смол та їх сумішей. Наповнювач, що збільшує об'єм у високому ступені, переважно використовується у кількості від близько 2% до близько 35% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм. Наповнювач, що збільшує об'єм, який можна використовувати, може бути наповнювачем, що помірно збільшує об'єм, та може використовуватися у кількості від близько 5% до близько 70% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм, переважно від близько 50% до близько 70% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм. Газотвірні агенти, які можна використовувати за даним винаходом, включають карбонати, такі як карбонат кальцію, бікарбонати, такі як бікарбонат натрію або калію, сульфати, такі як сульфат натрію, бісульфат натрію або метабісульфат натрію та т.п. Ці солі можуть використовуватися окремо або у комбінації з джерелом кислоти, як газотвірна пара. Джерело кис-

лоти може бути харчовою органічною кислотою, сіллю харчової органічної кислоти, кислотними компонентами, такими як акрилатні полімери, або їх сумішами. Приклади органічних кислот, які можна використовувати, включають лимонну кислоту, яблучну кислоту, сукцинову кислоту, виннокам'яну кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, аскорбінову кислоту, глутамінову кислоту, їх солі та їх суміші.

Композиція, здатна збільшувати об'єм, може також включати вбираючий агент у кількості від близько 0,5% до близько 10% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм. Приклади вбирних агентів, які можна застосовувати, включають колоїдний діоксид кремнію, каолін, титану діоксид, дисперсний діоксид кремнію, оксид алюмінію, ніацинамід, лаурил сульфат натрію, полівінілпіролідон з низькою молекулярною масою, m-пірол, бентоніт, магнезію-алюмінію силікат, поліефір, поліетилен, але не обмежуються переліченим. Переважно, вбираючі агенти, застосовані у фармацевтичній композиції за даним винаходом, включають целюлозу та похідні целюлози, колоїдний діоксид кремнію та їх суміші.

Композиція, здатна збільшувати об'єм, може також включати осмотичні агенти у кількості від близько 0,5% до близько 10% ваги композиції, здатної збільшувати об'єм. Приклади осмотичних агентів, які можна застосовувати, включають неорганічні солі, такі як хлорид магнезію або сульфат магнезію, хлорид літію, натрію або калію, вторинний кислий фосфат літію, натрію або калію, первинний кислий фосфат літію, натрію або калію, солі органічних кислот, такі як ацетат натрію або калію, сукцинат магнезію, бензоат натрію, цитрат натрію або аскорбат натрію, але не обмежуються переліченим; карбогідрати, такі як маніт, сорбітол, арабіноза, рибоза, ксилітоза, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, сахароза, мальтоза, лактоза, рафіноза; розчинні у воді амінокислоти, такі як гліцин, лейцин, аланін або метіонін; сечовина та т.п.; осмополімери, вибрані з групи, що включає полі(гідроксиалкіл метакрилат) з молекулярною масою 20000-5000000; полі(вінілпіролідон) з молекулярною масою близько 10000-360000; полі(вініловий спирт) з низьким вмістом ацетату та слабо зшитий із гліоксалом, формальдегідом, глутаральдегідом, та із ступенем полімеризації від 2000 до 30000; полі(етилен оксид) з молекулярною масою 10000-78000000; кислотні карбокси полімери, відомі як карбоксиполіметилен або як карбоксивінілполімери, полімер, що складається з акрилової кислоти, що слабо зшитий з поліалілсахарозою та є у продажі під торговою маркою Carborol®, кислотний карбоксиполімер з молекулярною масою 200000-6000000, що включає кислотний карбоксивініл гідрогель натрію та кислотний карбоксивініл гідрогель калію; поліакриламід Cyamer®; та т.п., і їх суміші.

За одним варіантом здійснення даного винаходу покриття, що оточує ядро, є по природі напівпроникним і може бути отриманим з застосуванням нерозчинних у воді агентів, подібних до похідних целюлози, таких як ацетат целюлози, етилцелюлоза та т.п., у суміші з достатньою кількі-

стю одного або більше розчинних у воді полімерів, вибраних з метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксиетилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, полівінілпіролідону та їх суміші, так що властивості напівпроникного покриття змінюються, таким чином, дозволяючи покриттю частково видалятися при контакті з водним середовищем. При цьому покриття не має будь-якого проходу. Вираз "напівпроникний", який використовується тут для опису покриття, означає покриття, яке є проникним для води або іонів, але непроникним для активного інгредієнта. Покриття, що є напівпроникним по природі, дозволяє воді з навколишнього середовища проникати у систему, тим самим викликаючи часткове видалення покриття з ядра, так що оголюється визначена площа поверхні для вивільнення активного інгредієнта. За переважним варіантом здійснення даного винаходу для одержання покриття використовується суміш розчинного у воді полімеру та нерозчинного у воді полімеру. Наприклад, для одержання покриття можна використовувати суміш етилцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози або суміш етилцелюлози та полівінілпіролідону. За варіантами здійснення, де покриття не має прохід, оральна система доставки лікарського препарату може бути покрита для збільшення ваги у діапазоні від близько 2% до близько 6,5% ваги ядра, так що активний інгредієнт вивільняється без суттєвої затримки, або може бути покрита для більш високого процентного співвідношення для розробки програмованої затримки вивільнення у системі. Якщо бажано вивільнення без суттєвої затримки, переважно що б у покритті був прохід. За цими варіантами здійснення вивільнення без суттєвої затримки здійснюється легше, та може використовуватись широкий діапазон ваги покриття.

За одним варіантом здійснення даного винаходу ядро включає композицію активного інгредієнта, яка містить щонайменше один активний інгредієнт та фармацевтично прийнятні наповнювачі. За іншим варіантом здійснення даного винаходу композиція активного інгредієнта є композицією, здатною збільшувати об'єм, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, та агент, що збільшує об'єм. За наступним варіантом здійснення даного винаходу ядро включає композицію активного інгредієнта та композицію, здатну збільшувати об'єм, обидві з яких можуть бути присутніми у вигляді одного або більше шарів. Активний інгредієнт, що є присутнім у цих шарах, може бути однаковим або різним. Кожний з цих варіантів здійснення включає покриття, що оточує ядро та є напівпроникним по природі та не має проходу.

Оральна система доставки лікарського препарату за даним винаходом може бути розроблена для вивільнення активного інгредієнта, що міститься в ній, керованим способом, або вона може бути розроблена для здійснення миттєвого та швидкого вивільнення активного інгредієнта, аналогічного непокрітим традиційним дозованим формам, у той же час забезпечуючи необхідний захист покриття. Таким чином, ядро оральної системи доставки лікарського препарату включає фармацевтично прийнятні наповнювачі, що визна-

чають швидкість вивільнення активного інгредієнта з ядра. Фармацевтичні наповнювачі вибрані так, щоб здійснити традиційне вивільнення або кероване вивільнення, переважно вивільнення нульового порядку активного інгредієнта.

За одним варіантом здійснення даного винаходу оральна система доставки лікарського препарату розроблена для вивільнення активного інгредієнта керованим способом. Тому композиція активного інгредієнта включає наповнювачі, керуючі швидкістю, які можуть бути вибраними з гідрофільних полімерів, таких як метилцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксietилметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза та натрію карбоксиметилцелюлоза; гідрофобних сполук, таких як етилцелюлоза, гліцерол пальмітостеарат, бджолиний віск, *glucowax®*, касторовий віск, карнубський віск, гліцерола моностеарат, стеариловий спирт, гліцероловий ефір бегенової кислоти, цетиловий спирт, натуральні та синтетичні гліцеририди, воски, жирні кислоти, гідрофобні поліакриламідні похідні, гідрофобні похідні метакрилової кислоти; вінілпіролідонів полімери, такі як полівінілпіролідон та сополімери вінілпіролідону та вінілацетату; гомополімерів алкіленоксидів; смол рослинного, тваринного, мінерального або синтетичного походження; та їх сумішей. Композиція активного інгредієнта може включати один або більше вищезгаданих наповнювачів, керуючих швидкістю, у кількості від близько 2% до близько 90% ваги ядра; визначені кількості та тип можуть бути вибраними для того, що б не викликати суттєву затримку ініціації вивільнення або для здійснення програмованої затримки ініціації вивільнення.

Композиція активного інгредієнта, застосована у ядрі керованої системи доставки лікарського препарату за даним винаходом, включає один або більше активний інгредієнт, наповнювачі, керуючі швидкістю, та інші фармацевтично прийнятні наповнювачі. Лікарські препарати, які можна використовувати у фармацевтичній композиції за даним винаходом, можуть бути вибраними з препаратів для лікування алкогольної залежності, лікарських препаратів для лікування хвороби Альцгеймера, анестетиків, акромегальних агентів, анальгетиків, протиастматичних препаратів, протиракових агентів, антикоагулянтів та протитромботичних агентів, протисудорожних препаратів, протидіабетичних препаратів, протиблювотних препаратів, препаратів проти глаукоми, антигістамінів, протиінфекційних агентів, препаратів проти хвороби Паркінсона, антитромбоцитних агентів, протиревматичних агентів, протиспазматичних та антихолінергічних агентів, протикашльових засобів, інгібіторів карбоангідрази, кардіоваскулярних агентів, інгібіторів холінестерази, засобів проти порушень ЦНС (центральної нервової системи), стимуляторів ЦНС, контрацептивів, засобів лікування кистозного фіброзу, агоністів допамінових рецепторів, засобів лікування ендометріозу, засобів лікування еректильної дисфункції, агентів фертильності, шлунково-кишкових агентів, імунomodляторів та імуносупресорів, підсилювачів пам'яті, мігренових препара-

тів, м'язових релаксантів, нуклеозидних аналогів, засобів лікування остеопорозу, парасимпатоміметиків, простагландинів, психотерапевтичних агентів, седативних засобів, гіпнотичних засобів і транквілізаторів, лікарських препаратів для лікування шкірних хвороб, стероїдів та гормонів.

За одним варіантом здійснення даного винаходу ядро включає:

а. перший шар композиції активного інгредієнта,

б. другий шар композиції активного інгредієнта та с третій шар композиції, здатної збільшувати об'єм,

де композиції активного інгредієнта першого та другого шару можуть включати активні інгредієнти, які однакові або різні, а композиція, здатна збільшувати об'єм, включає агент, що збільшує об'єм, та може включати або може не включати активний інгредієнт.

За одним варіантом здійснення даного винаходу композиція, що здатна збільшувати об'єм, представлена як таблетка з вкладкою з ядром, що включає композицію активного інгредієнта. Вираз "таблетка з вкладкою" добре відомий у даній галузі, [див., наприклад, Lieberman H.A. та ін., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition revised and expanded, Marcel Dekker, Page 273, 1989]. Ядро таблетки з вкладкою покрито непроникним покриттям із проходом на поверхні безпосередньо над композицією, здатною збільшувати об'єм. Композиція, що здатна збільшувати об'єм, руйнує покриття при контакті з водним середовищем, таким чином оголюючи визначену площу поверхні. Активний інгредієнт потім вивільняється з оголеної поверхні.

За іншим варіантом здійснення даного винаходу ядро спресовано у двохшарову таблетку, перший шар, що включає композицію активного інгредієнта, з суцільними плоскими поверхнями, оточеними покриттям або другим шаром; та другий шар, що включає композицію, здатну збільшувати об'єм, яка має щонайменше одну поверхню з щонайменше однією виїмкою або порожниною. Покриття за цим варіантом здійснення є по природі напівпроникним, і вода, потрапляючи у систему, викликає видалення покриття з поверхні, що має виїмку або порожнину.

За деякими варіантами здійснення даного винаходу будь-які з вищенаведених оральних систем доставки лікарського препарату можуть бути додатково покриті зовнішнім рН-залежним покриттям, що частково або цілком охоплює внутрішнє покриття, яке безпосередньо оточує ядро. Проміжне захисне покриття може бути виконаним між внутрішнім покриттям та зовнішнім рН-залежним покриттям. Для виконання зовнішнього покриття можна застосовувати рН-залежні полімери, що звичайно застосовуються у даній галузі.

Наступні приклади не обмежують об'єм даного винаходу, а лише ілюструють його.

Приклад 1

Оральні системи доставки лікарського препарату, що включають метопрололу сукцинат, одержали за даним винаходом, як показано в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Інгредієнти	Кількість (мг/таблетка)			
	I	II	III	IV
Перший шар				
Метопрололу сукцинат	35,625	47,5	47,5	47,5
Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMCK 15M)	15,0	20,0	-	-
Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC K100M)	-	-	20,0	-
Полівінілпіролідон (PVP K30)	7,5	10,0	10,0	10,4
Лактитолу моногідрат	15,0	20,0	20,0	-
Мікрокристалічна целюлоза	-	-	-	44,5
Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC E50LV)	-	-	-	10,0
Натрію крохмальгліколят	15,0	20,0	20,0	-
Колоїдний діоксид кремнію	0,375	0,5	0,5	1,2
Тальк	1,125	1,5	1,5	1,7
Стеарат магнію	1,125	1,5	1,5	1,7
Aquascoat® ECD 30 (тверді частинки)	-	-	-	18,0
Другий шар				
Метопрололу сукцинат	11,875	-	-	-
Окремнена мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	20,0	34,32	34,32	34,32
Кросповідон	-	12,18	12,18	12,18
Колоїдний діоксид кремнію	0,75	1,22	1,22	1,22
Бікарбонат натрію	4,0	-	-	-
Eudragit® L-100-55	12,0	-	-	-
Маніт SD 200	20,0	-	-	-
Лаурил сульфат натрію	0,375	0,48	0,48	0,48
Стеарат магнію	2,0	0,5	0,5	0,5
Тальк	2,0	0,12	0,12	0,12
Барвник	в достатній кількості	в достатній кількості	в достатній кількості	в достатній кількості
Покриття				
Етилцелюлоза (як водна дисперсія Aquascoat® ECD 30)	Покрили для збільшення ваги до 8% ваги ядра	Покрили для збільшення ваги до 15% ваги ядра	Покрили для збільшення ваги до 15% ваги ядра	Покрили для збільшення ваги до 15% ваги ядра
Дибутіл себацінат				
Триетил циграт				

Оральні системи доставки лікарського препарату формули I, II, III і IV виконані наступним способом. Метопрололу сукцинат, HPMC, лактитолу моногідрат та провідон K-30 пропустили крізь сито ASTM (Американського товариства тестування та матеріалів), пори якого мають діаметр 40 дюймів, та змішали належним чином. Суміш, отриману таким чином, гранулювали з очищеною водою до придатної кінцевої точки, а отримані гранули висушили до вмісту вологи близько 1-2%. Сухі гранули здрібнили придатним способом та ввели суміш компонентів, що змазують: натрію крохмальгліколят, колоїдний діоксид кремнію, тальк та стеарат магнію, для одержання суміші першого шару.

Окремнену мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, лаурил сульфат натрію та прийнятний барвник пропустили крізь сито ASTM, пори якого мають діаметр 40 дюймів, та змішали належним чином. В отриману суміш ввели суміш компонентів, що змазують: колоїдний діоксид кремнію та стеарат магнію, (попередньо пропушено крізь сито

ASTM, пори якого мають діаметр 60 дюймів). У випадку системи Формули I суміш також включала метопрололу сукцинат, Eudragit® L-100-55, бікарбонат натрію та маніт у згаданих вище кількостях.

Два згаданих вище препарати спресували для одержання двошарових таблеток, які покрили водною дисперсією етилцелюлози до прийнятної ваги гранули. Потім на одній стороні таблетки просвердлили отвір.

Таблетки, отримані таким чином, піддали аналізу розчинності. Таблетки Формули I досліджували за допомогою апарата для визначення розчинності Фармакопеї США, тип II, за допомогою 500мл 0,01н HCl, як середовища розчинення, при 100 оборотах у хвилину. Таблетки формули II, III і IV досліджували за допомогою апарата для визначення розчинності Фармакопеї США, тип II, за допомогою 500мл буфера (pH6,8), як середовища розчинення, при 50 оборотах у хвилину. Результати аналізу розчинності приведені в Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Час (години)	Відсоток вивільненого		лікарського препарату	
	Формула I	Формула II	Формула III	Формула IV
0,25	18	-	-	-
0,5	21	-	-	-
1,0	24	6	5	8
2,0	31	12	11	13
4,0	51	24	21	23
8,0	84	46	39	37
12,0	96	64	55	49
16,0	-	84	71	58
20,0	-	99	85	67

Вивільнення із шару керованого вивільнення всіх чотирьох систем знаходилося у нульовому порядку, тобто було лінійним по відношенню до часу (коефіцієнт регресії r^2 складав 0,9697, 0,9959, 0,9966 і 0,9816 для Формул I, II III і IV, відповідно).

Приклад 2

Кероване вивільнення фармацевтичної композиції бупропіону гідрохлориду, отриманого за даним винаходом, описано в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Інгредієнти	Кількість (мг/таблетка)	Відсоток ваги
Перший шар		
Бупропіону гідрохлорид	150,0	37,5
Гідроксипропіл метилцелюлоза (HPMC K100M Преміум)	20,00	5,0
Лактози ангідрид (DCL 21)	177,0	44,25
Полівінілпіролідон (PVP K-30)	13,0	3,25
Колоїдний діоксид кремнію	4,0	1,00
Стеаринова кислота	12,0	3,00
Тальк	4,00	1,00
Натрію крохмальгліколят	20,00	5,0
Другий шар		
Окремнена мікрористалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	205,0	70,7
Кросповідон	72,5	25,0
Колоїдний діоксид кремнію	7,2	2,5
Лаурил сульфат натрію	2,90	1,0
Стеарат магнію	2,4	0,83
Барвник	у достатній кількості	
Покриття		
Етилцелюлоза (як водна дисперсія Aquacoat®)	Покрили до 14% ваги ядра таблетки	
Дибутіл себацинат		

Бупропіон гідрохлорид, HPMC K100M лактози ангідрид, PVP K-30 та колоїдний діоксид кремнію пропустили крізь сито ASTM, пори якого мають діаметр 40 дюймів, та ретельно змішали. Стеаринову кислоту і тальк пропустили крізь сито ASTM, пори якого мають діаметр 60 дюймів, та змішали із сумішшю для одержання композиції першого шару.

Prosolv® SMCC 90, колоїдний діоксид кремнію, лаурил сульфат натрію, Кросповідон та барвник пропустили крізь сито ASTM, пори якого мають діаметр 40 дюймів, та ретельно змішали для одержання суміші. У дану суміш додали компонент,

що змазує, - стеарат магнію для одержання композиції другого шару.

Дві композиції спресували за допомогою стандартних увігнутих штампів для виготовлення двохшарових таблеток. Пресовані таблетки покрили композицією покриття до ваги гранули близько 14% ваги ядра. На одній стороні таблетки, що включає другий шар, тобто шар без бупропіона гідрохлориду, просвердлили отвір.

Таблетки, отримані таким чином, піддали аналізу розчинності за допомогою апарата для визначення розчинності Фармакопеї США, тип II, за допомогою 900мл води, як середовища розчинення, при 50 оборотах у хвилину. Результати аналізу розчинності приведені в Таблиці 4 нижче. Вивільнення знаходилося в нульовому порядку, тобто було лінійним по відношенню до часу (коефіцієнт регресії $r^2=0,97$).

Таблиця 4

Час (години)	% вивільненого лікарського препарату
1	6
2	13
3	18
4	22
6	31
8	37
10	43
12	49
16	56
20	67
24	74

Приклад 3

Кероване вивільнення фармацевтичної композиції оксibuтинину хлориду, отриманого за даним винаходом, описано в Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

Інгредієнти	Кількість (мг/таблетка)	Відсоток ваги
Перший шар		
Оксibuтинину хлорид	3,75	5,36
Окремнена мікрористалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Колоїдний діоксид кремнію	1,65	2,35
Кросповідон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрію	0,66	0,94
Барвник	0,198	0,28
Стеарат магнію	0,53	0,76
Другий шар		
Оксibuтинину хлорид	7,50	6,0
Гідроксипропіл метилцелюлоза (HPMC K4M)	20,0	16,0
Лактиолу моногідрат	40,0	32,0
Лимонна кислота, ангідрид	2,50	2,0
Мікрористалічна целюлоза (Avicel PH 102)	33,0	26,4
Натрію крохмальгліколят	20,0	16,0
Тальк	1,00	0,8
Стеарат магнію	1,00	0,8
Покриття		
Етилцелюлоза (як водна дисперсія Aquacoat®)	Покрили до близько 14% ваги ядра таблетки	
Дибутіл себацинат		
Триетил цитрат		

Двошарову таблетку отримали таким способом. Оксibuтинину хлорид змішали з Prosolv® SMCC 90, колоїдним діоксидом кремнію, Кросповідом, лаурил сульфатом натрію, барвником та стеаратом магнію для одержання композиції першого шару. Композицію другого шару отримали змішуванням оксibuтинину хлориду, НРМС К4М, лактидолу моногідрату та лимонної кислоти. Суміш гранулювали за допомогою очищеної води, а в отримані гранули ввели суміш компонентів, що змазують: мікрокристалічна целюлоза, натрію крахмалгліколят, тальк та стеарат магнію. Композиції першого та другого шарів потім пресували для одержання двошарових таблеток, що потім покрили композицією покриття, яке включає Aquacoat®, дибутил себацинат та триетилу цитрат, до ваги гранули близько 14% ваги ядра таблетки.

Таблетки, отримані таким чином, піддали аналізу розчинності за допомогою апарата для визначення розчинності Фармакопеї США, тип II, за допомогою 900 мл буферу (pH4,5), як середовища розчинення, при 100 оборотах у хвилину. Результати аналізу розчинності приведені у Таблиці 6 нижче. Вивільнення із шару керованого вивільнення знаходилося в нульовому порядку, тобто було лінійним по відношенню до часу (коефіцієнт регресії $r^2=0,9904$).

Таблиця 6

Час (години)	% вивільненого лікарського препарату
0,5	25
1	30
2	34
4	41
6	46
8	51
12	61
16	69
20	77
24	83

Приклад 4

Тришарову оральну систему доставки лікарського препарату, що включає оксibuтинину хлорид, одержали по Таблиці 7 нижче.

Таблиця 7

Інгредієнти	Кількість (мг/таблетка)	Відсоток ваги
Перший шар		
Оксibuтинину хлорид	3,75	5,36
Окремнена мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Колоїдний діоксид кремнію	1,65	2,35
Кросповідон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрію	0,66	0,94
Барвник	0,198	0,28

Стеарат магнію	0,53	0,76
Другий шар		
Оксibuтинину хлорид	7,50	6,0
Гідроксипропіл метилцелюлоза (НРМС К4М)	20,0	16,0
Лактидолу моногідрат	40,0	32,0
Лимонна кислота, ангідрид	2,50	2,0
Мікрокристалічна целюлоза (Avice PH 102)	33,0	26,4
Натрію крохмальгліколят	20,0	16,0
Тальк	1,00	0,8
Стеарат магнію	1,0	0,8
Третій шар		
Оксibuтинину хлорид	3,75	5,36
Окремнена мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Колоїдний діоксид кремнію	1,65	2,35
Кросповідон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрію	0,66	0,94
Барвник	0,198	0,28
Стеарат магнію	0,53	0,76
Покриття		
Етилцелюлоза (як водна дисперсія Aquacoat®)	Покрили до близько 14% ваги ядра таблетки	
Дибутил себацинат		
Триетил цитрат		

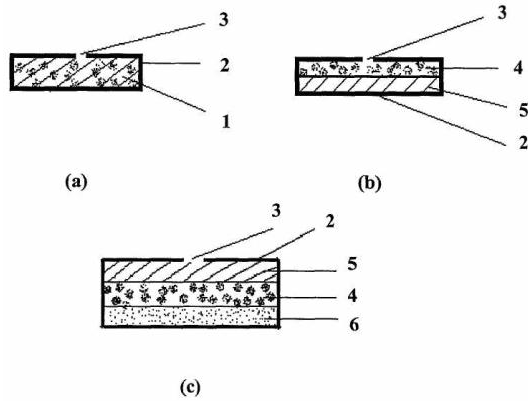
Три шари отримали за прикладами, згаданими вище, та пресували для одержання ядра, що потім покрили розчином покриття до ваги гранули близько 14% ваги ядра. На одній плоскій поверхні таблетки просвердлили отвір діаметром 400мкм.

Тришарові таблетки, отримані таким чином, піддали аналізу розчинності за допомогою апарата для визначення розчинності Фармакопеї США, тип II, за допомогою 900мл буферу (pH4,5), як середовища розчинення, при швидкості 100 оборотів у хвилину. Результати аналізу розчинності приведені в Таблиці 8 нижче.

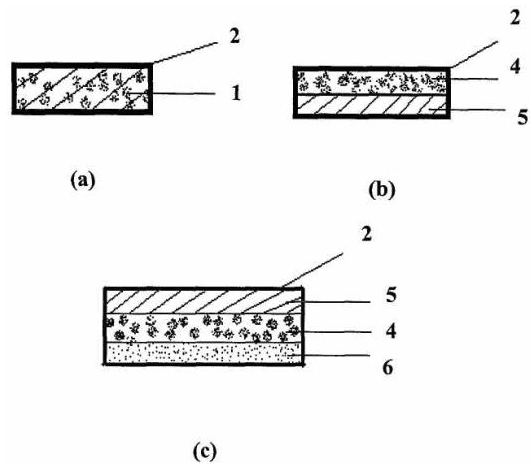
Таблиця 8

Час (години)	Відсоток вивільненого лікарського препарату
0,5	28
1	36
2	51
4	63
6	70
8	73
12	78
16	82
20	86
24	88

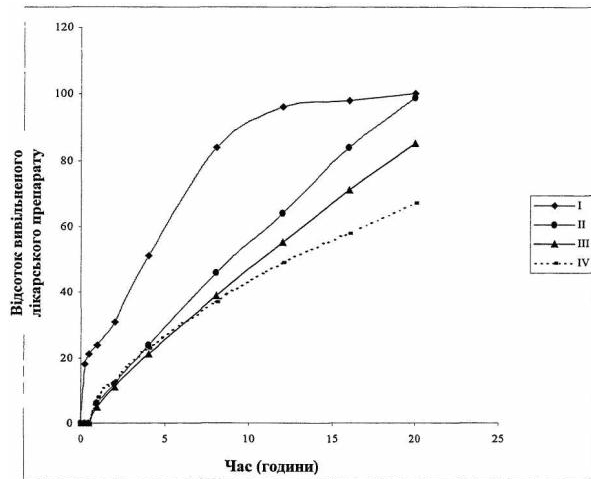
Опис даного винаходу посиланнями на специфічні варіанти здійснення було зроблено тільки з метою ілюстрації, та не повинний розглядатися як обмеження об'єму даного винаходу.



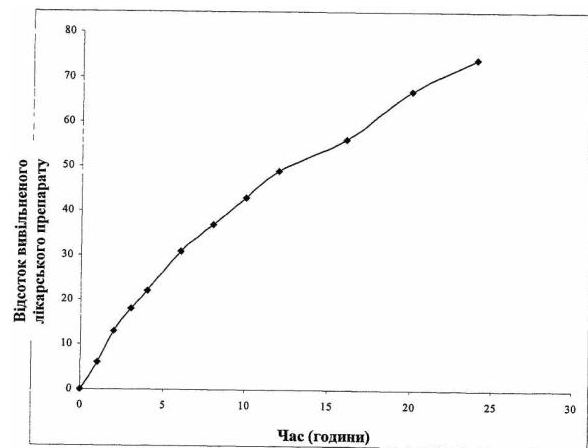
Фіг. 1



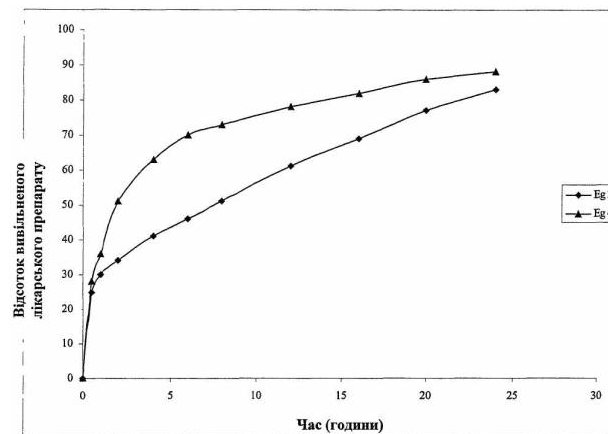
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5