



УКРАЇНА

UA (ii)34458 (iz)
C2

(51) 7A61K9/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ДИФУЗІЙНО-ОСМОТИЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИДІЛЕННЯМ ЛІКІВ
(ВАРІАНТИ)

(21)94129146

(22)08.12.1994

(24) 15.03.2001

(31) PAT-P 9303504

(32)09.12.1993

(33)HU

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2. 2001 р.

(72) Фекете Пал (HU), Кіраль Марія (HU), Шипош
Габор (HU), Йамбор Зузанна (HU), Уйфалуши
Гьоргі (HU), Гора Магдолна (HU), Клебовіч (мре
(HU), Драбант Шандор (HU), Манді Аттіла (HU),
Кіш Пзелла (HU), Барчай Ершебет (HU), Крістіян
Марія (HU)

(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬАР РТ (HU)

(56) US 3916899 A, 04.11.75.

US 4612008 A, 16.09.86. ■

US 4327725 A, 04.05.82.

US 4111202 A, 05.09.78.

EP 0662321 A1, 12.07.95.

RU 2067859 C1, 06.03.91.

(57) 1. Диффузионно-осмотическая фармацевтическая система с регулируемым выделением лекарства в виде таблетки, включающая полимерное пленочное покрытие, однослойную сердцевину, содержащую терапевтически активный агент и гидрофильный полимер, при этом она имеет по меньшей мере одно отверстие в части пленочного покрытия, находящееся в контакте с сердцевиной, отличающаяся тем, что она включает аммонийметакрилатный сополимер в качестве материала покрытия и оксипропилметилцеллюлозу в качестве гидрофильного полимера.

2. Система по п.1, отличающаяся тем, что она включает в себя аммонийметакрилатное сополимерное пленочное покрытие в количестве 3-25 мг/см² поверхности сердцевинной фармацевтической системы.

3 Система по п. 1, отличающаяся тем, что она включает в себя 5-30 мас. % оксипроп ил метил целлюлозы соответственно от массы сердцевинной или слоя в сердцевине таблетки. 4. Система по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве материала покрытия она включает в себя аммонийметакрилатный сополимер, содержащий 1 мол.ч. этилакрилатных, 2 мол.ч. метил метакрилатных и 0,1-0,2 мол.ч. триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев, с относительной мол.м. 100000-200000.

5. Система по п.4, отличающаяся тем, что в качестве материала покрытия она включает в себя смесь в соотношении от 1:10 до 10:1 между аммонийметакрилатным сополимером с относительной мол.м 150000, содержащим 1 мол.ч. этилакрилатных, 2 мол.ч. метилметакрилатных и 0,1 мол.ч. триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев, и аммонийметакрилатным сополимером с относительной мол.м. 150000, содержащим 2 мол.ч. метилметакрилатных, 1 мол.ч. этилакрилатных и 0,2 мол.ч. триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев.

6. Система по п.1, отличающаяся тем, что в качестве гидрофильного полимера она включает в себя оксипроп ил метил целлюлозу, содержащую 20 • 30 мас. % метоксигрупп и 5-12 мас. % оксипропильных групп, вязкость 2%-ного водного раствора которой составляет 3-100000 сП.

7. Система по п.1, отличающаяся тем, что она включает в себя однослойную сердцевину таблетки, содержащую терапевтически активный агент, 5-30 мас. % оксипропилметилцеллюлозы, не более 90 мас. % наполнительного материала, не более 5 мас. % связующего материала и не более 5 мас. % смазывающей добавки от общей массы сердцевинной таблетки без покрытия, изготовленной прессованием, и 3 - 25 мг аммонийметакрилатного сополимерного пленочного покрытия на 1 см² поверхности, причем в этом покрытии предусмотрено одно или несколько отверстий площадью 0,01 ■ 1,0 мм² в поперечном сечении.

8. Диффузионно-осмотическая фармацевтическая система с регулируемым выделением лекарства в виде таблетки, включающая полимерное пленочное покрытие, двухслойную сердцевину, содержащую терапевтически активный агент и гидрофильный полимер в первом слое и гидрофильный полимер во втором слое, при этом она имеет по меньшей мере одно отверстие в части пленочного покрытия, находящееся в контакте с сердцевинным слоем, содержащим терапевтически активный агент, отличающаяся тем, что она включает аммонийметакрилатный сополимер в качестве материала покрытия и оксипропилметилцеллюлозу в качестве гидрофильного полимера.

9. Система по п. 8, отличающаяся тем, что она включает в себя аммонийметакрилатное сополи-

СМ
О00
Ю

СО

мерное пенистое покрытие в количестве 3-25 мг/см² поверхности сердцевин фармацевтической системы

10 Система по п 8, отличающаяся тем, что она включает в себя 6-30 мас % оксипропилметилцеллюлозы в сердцевинном слое, содержащем активное действующее вещество

11 Система по п 8, отличающаяся тем, что она включает в себя 30 -100 мас % оксипропилметилцеллюлозы от массы слоя в слое, не содержащем активнодействующее вещество.

12 Система по п 8, отличающаяся тем, что в качестве материала покрытия она включает в себя аммонийметакрилатный сополимер, содержащий 1 мол ч этилакрилатных, 2 мол ч метилметакрилатных и от 0,1 до 0,2 мол ч. триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев, с относительной молл 100000-200000.

13 Система по п 12, отличающаяся тем, что в качестве материала покрытия она включает в себя смесь в соотношении от 1 • 10 до 10 • 1 между аммонийметакрилатным сополимером с относительной молл 150000, содержащим 1 молч этилакрилатных, 2 молч метилметакрилатных и 0,1 мол-ч триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев, и аммонийметакрилатным сополимером с относительной молл 150000, содержащим 2 молч метилметакрилатных, 1 молч этилакрилатных и 0,2 молч триметиламмонийэтилметакрилатных звеньев

14 Система по п 8, отличающаяся тем, что в качестве гидрофильного полимера она включает в себя оксипропилметилцеллюлозу, содержащую 20 - 30 мас % метоксигрупп и 5-12 мас % оксипропиловых групп, вязкость 2%-ного водного раствора которой составляет 3-100000 сП

15 Система по п8, отличающаяся тем, что в слое, не содержащем активное действующее вещество, она включает в себя оксипропилметилцеллюлозу, вязкость 2%-ного водного раствора которой превышает 1000 сП

16 Система по п 8, отличающаяся тем, что она включает в себя двухслойную сердцевину таблетки, один слой которой содержит терапевтически активный агент, 5-30 мас % оксипропилметилцеллюлозы, не более 90 мас % наполнителя материала, не более 5 мас % связующего материала и не более 5 мас % смазывающей добавки от общей массы этого слоя, причем другой слой содержит 30-100 мас % оксипропилметилцеллюлозы, вязкость 2%-ного водного раствора которой превышает 1000 сП не более 70 мас % наполнителя материала и не более 5 мас % смазывающей добавки от общей массы этого слоя, и 3-25 мг аммонийметилметакрилатного сополимерного пленочного покрытия на 1 см² поверхности сердцевин двухслойной таблетки, у которой в этом покрытии предусмотрено одно или несколько отверстий в части покрытия, находящихся в контакте со слоем, содержащим активнодействующий агент

Настоящее изобретение относится к новым диффузионно-осмотическим фармацевтическим композициям с регулируемым выделением лекарственного агента. Более конкретно объектом настоящего изобретения является однослойная или двухслойная таблетка, которая снабжена поверхностным покрытием из аммонийметакрилатной сополимерной пленки и содержит полимеры (полимеры), растворимый в водной среде, из которого активнодействующее вещество выделяется частично за счет молекулярной диффузии через стенку из аммонийметакрилатного сополимера и частично за счет выдавливания через отверстие (отверстия), выполненное в покрытии, совместно с водной дисперсией или раствором полимера (полимеров). Кроме того, настоящее изобретение относится к способу приготовления вышеуказанных композиций

Осмотические композиции известны в технике и представляют собой выделяющие лекарства системы, которые получили распространение в фармацевтической технологии в последние десятилетия. Осмотические композиции, приготовленные в соответствии с первыми описаниями к патентам (описания к патентам США 3845770 и 3916899), включают в себя активнодействующее вещество и полупроницаемое покрытие, которое его окружает. Являясь проницаемым для воды, такое покрытие делает возможным проникновение воды из окружающей среды внутрь композиции. Однако это покрытие непроницаемо для активнодействующего вещества, вследствие чего оно пре-

пятствует выходу молекул активнодействующего вещества через покрытие наружу и его попаданию в окружающую среду. По этой причине возможность выделения активнодействующего вещества из композиции обеспечивают с помощью одного или нескольких отверстий, предусмотренных в покрытии. В процессе выделения активнодействующего вещества композиция поглощает через покрытие воду из окружающей среды, после чего через отверстие (отверстия), предусмотренные в покрытии, под действием осмотического давления, которое создается в системе, раствор или суспензия активнодействующего вещества выдавливается в окружающую среду. Скорость поглощения воды и, следовательно, скорость выделения активнодействующего вещества определяются способностью воды проникать через стенку или разностью потенциалов между осмотическими давлениями, а более конкретно разницей между химическими потенциалами соответственно раствора, образующегося внутри композиции, и окружающей среды (падением осмотического давления через покрытие или степенью различия химических потенциалов)

Однако композиция этого типа может быть использована только для водорастворимых активнодействующих веществ или веществ, которые слегка растворимы в воде, когда их применяют в смеси с водорастворимыми, так называемыми осмотическими добавками (вспомогательными агентами). Дополнительный недостаток таких композиций состоит в том, что после достижения кон-

центрации насыщения осмотическое давление внутри композиции падает, вследствие чего нулевой порядок, то есть постоянная по времени скорость выделения активнотействующего вещества, существенное преимущество такой композиции, меняется.

С целью устранить вышеуказанные недостатки в соответствии с описанием к американскому патенту 4111202 была предложена композиция, которая включает в себя два слоя вместо одного, обладающих осмотическими свойствами внутри полупроницаемого покрытия. Один слой содержит активнотействующее вещество, возможно в смеси с осмотической добавкой, тогда как другой слой, отделенный от первого слоя эластичной мембраной, содержит только осмотическую добавку. Отверстие выполнено только во внешнем полупроницаемом покрытии, заключающем в себя оба слоя, со стороны слоя, содержащего активнотействующее вещество. В процессе выделения активнотействующего вещества вода диффундирует через полупроницаемое покрытие в оба слоя; под действием создающегося осмотического давления через отверстие, выполненное в стенке, начинается выдавливание раствора (или суспензии), который образуется в слое, содержащем активнотействующее вещество. Этот слой под действием осмотического давления добавки, растворяющейся внутри слоя, который содержит только эту осмотическую добавку и отделяется от первого слоя эластичной мембраной, расширяется в направлении этой эластичной мембраны. В результате расширения этот слой толкает раствор или суспензию активнотействующего вещества вперед и полностью ее выдавливает из камерного отсека, в котором предусмотрено отверстие.

Хотя такие композиции полностью удовлетворяют поставленным при их создании целям, то есть обеспечивают выделение водорастворимых активнотействующих веществ с постоянной скоростью, они оказываются неприемлемыми для практического применения, а именно: создание эластичной мембраны, отделяющей слой осмотической добавки от слоя активнотействующего вещества и склеивающей соответственно слой, содержащий осмотическую добавку, со слоем, содержащим активнотействующее вещество, обуславливает высокую дороговизну производства этих композиций.

В соответствии с описанием к патенту США 4327725 предлагается возможность преодоления вышеописанных технологических затруднений с помощью высокомолекулярных поперечносшитых веществ, так называемых гидрофильных полимеров, которые набухают при поглощении воды, применяемых вместо низкомолекулярных осмотических добавок в осмотическом слое, которые не содержат активнотействующего вещества. А именно, в этом случае полимерное вещество под действием поглощаемой воды набухает с резковыраженной поверхностью раздела, выталкивая водный раствор или суспензию из слоя, содержащего активнотействующее вещество, и выдавливая его через отверстие, которое предусмотрено в покрытии. Таким образом, согласно этому техническому решению можно исключить эластичную мембрану

между слоем, содержащим активнотействующее вещество, и слоем, не содержащим активнотействующего вещества, и появилась возможность для промышленного производства двухслойной таблетки с использованием слой-таблетировочного оборудования, которое известно и применяется в течение вот уже нескольких десятилетий в технологии таблетирования. Далее, на двухслойные таблетки можно наносить полупроницаемое покрытие, обычно с помощью растворов эфиров целлюлозы в хлористом метиле/метаноле согласно процедуре, известной из ранее опубликованных описаний к патентам, а затем в покрытии выполнить отверстие соответствующего размера, в слое, содержащем активнотействующее вещество.

Однако на практике это техническое решение также оказалось неприемлемым, поскольку в случаях нанесения полупроницаемых покрытий используемые гидрогели не в состоянии ресорбировать через покрытие с соответствующей скоростью достаточное количество жидкости для того, чтобы вызвать набухание в такой степени, которая требуется для полного выдавливания водного раствора или суспензии активнотействующего вещества, находящегося в другом слое, через предусмотренное в покрытии отверстие. С целью разрешить вышеуказанную проблему была создана осмотическая композиция, у которой слой, не содержащий активнотействующего вещества, помимо набухающего полимера включает в себя также низкомолекулярное осмотическое вещество. Таким образом усиливается осмотическое давление этого слоя и ускоряется истечение воды внутрь. Такая осмотическая фармацевтическая композиция предлагается в описании к патенту Германии 3417113 и в описании к патенту США 4612008.

Композиция в соответствии с вышеуказанными описаниями к патентам представляет собой двухслойную таблетку с пленочным покрытием, один слой которой содержит активнотействующее вещество, низкомолекулярное осмотическое вещество, высокомолекулярное осмотическое вещество и гидрофильный полимер, а другой слой включает в себя осмотический гидрофильный полимер и низкомолекулярное осмотическое вещество. С целью обеспечить выделение активнотействующего вещества в покрытии со стороны слоя, содержащего активнотействующее вещество, предусматривают отверстие.

Хотя вышеуказанную композицию можно с успехом использовать для приготовления осмотических композиций пролонгированного действия, она страдает несколькими нежелательными свойствами, устранение которых можно было бы расценивать как существенный прогресс в приготовлении дозированного препарата пролонгированного действия.

Одно из таких нежелательных свойств этих фармацевтических композиций заключается в том, что помимо гидрофильного полимера для повышения скорости пенетрации воды через полупроницаемое покрытие в слое "плацебо" необходимо также использовать низкомолекулярные осмотические вещества. Это приводит, следовательно, к увеличению массы такого слоя и в ко-

нечном результате к возрастанию массы таблетки и к увеличению физических размеров таблетки, что может быть сопряжено с затруднениями при глотании этой таблетки.

Другой общий недостаток всех осмотических композиций, известных в данной области техники, состоит в том, что полупроницаемый слой наносят из раствора материала покрытия в органическом растворителе, а именно, в хлористом метиле/метаноле. Это обусловлено тем, что хотя изобретатели перечисляют множество полимеров, которые могли бы быть пригодными для нанесения полупроницаемого покрытия, на практике применяют лишь различные сложные эфиры целлюлозы, для растворения которых в соответствии с известным опытом в данной области техники использование хлорированных растворителей оказывается неизбежным.

Таким образом, для приготовления осмотических композиций, известных в технике, применяют хлорированные растворители, которые оказываются весьма вредными как для здоровья, так и для окружающей среды. Несмотря на то, что их вредное воздействие можно устранить осуществлением соответствующих мероприятий (ламинарный поток на рабочих местах, рекуперация растворителей), это сопряжено со значительным увеличением производственных расходов.

Еще один недостаток двухслойных осмотических композиций связан с тем, что необходимо высверливать отверстие в слое, содержащем активное действующее вещество. В случае перфорирования так называемого слоя "плацебо" активное действующее вещество, разумеется, не выделяется, в то время как при перфорировании обоих слоев таблетки происходит также выдавливание в водную среду слоя плацебо, вследствие чего таблетка по существу ведет себя как "простая" осмотическая система, которая не способна обеспечивать полное выдавливание слоя, содержащего активное действующее вещество. По этой причине необходимо также применять технический прием, который известен в технике приготовления двухслойных таблеток и с помощью которого перед выполнением отверстия таблетку разделяют на две части (половинки), благодаря чему обеспечивается возможность перфорирования только покрытия, находящегося на части таблетки, заключающей в себе активное действующее вещество. Таким образом, создание композиции, в которой вследствие перфорирования обеих частей таблетки благодаря специфическому свойству "осмотического" выдавливаемого слоя из этой таблетки выдавливается только слой, содержащий активное действующее вещество, рассматривалось бы как существенный прогресс в приготовлении композиции. Перфорирование обеих частей таблетки оказывается легко выполнимым с помощью соответствующим образом направленного светового потока в перфорирующих системах, в которых применяют лазерные лучи.

Следовательно, любой специалист в технике приготовления постоянно выделяющих лекарственных агент композиций отказ от использования осмотических добавок, кроме осмотического полимера, в осмотических выделяющих лекарственных агент системах или отказ от применения

органических растворителей такого типа, как хлорированные растворители, в процессе нанесения покрытий, а также получение возможности путем перфорирования обеих частей двухслойной таблетки достигать выдавливания только из слоя, содержащего активное действующее вещество, мог бы расцениваться как очень важный прогрессивный шаг.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается диффузионно-осмотическая фармацевтическая композиция с регулируемым выделением лекарства, включающая в себя однослойную сердцевинную таблетку, содержащую полимерное пленочное покрытие, терапевтическое активное действующее вещество и гидрофильный полимер, а если желательно, двухслойную сердцевинную таблетку, у которой предусмотрены активное действующее вещество и гидрофильный полимер в ее первом слое и гидрофильный полимер в ее втором слое, по меньшей мере одно отверстие на части пленочного покрытия, находящейся в контакте с сердцевинной или сердцевинным слоем, содержащим активное действующее вещество, и, если желательно, снабженное одним или несколькими отверстиями в его части, находящейся в контакте со вторым слоем, содержащим гидрофильный полимер, который в качестве материала покрытия включает в себя аммонийметакрилатный сополимер и в качестве гидрофильного полимера - оксипропилметилцеллюлозу.

Настоящее изобретение основано на открытии того факта, что превосходные результаты могут быть получены сочетанием диффузионного эффекта с осмотическим эффектом.

В процессе исследований, проводимых авторами настоящего изобретения с целью разрешить вышеуказанные проблемы, совершенно неожиданно было установлено, что все три задачи можно решить приготовлением одновременно диффузионной и осмотической композиции, выделяющей лекарство, вместо композиции с диффузионным эффектом. Таким образом, аммонийметакрилатные сополимеры, которые до сих пор применяли в качестве материалов покрытий для диффузионно-регулируемых фармацевтических композиций в соответствии с известным уровнем техники, используют для нанесения покрытий на таблетки, тогда как в качестве гидрофильного набухающего материала используют "оксипропилметилцеллюлозу". Таким путем, с одной стороны, за счет диффузии обеспечивается выделение активного действующего вещества, а с другой стороны, в покрытии предусмотрено отверстие (отверстия), благодаря которым находящийся внутри композиции раствор или суспензия активного действующего вещества также выделяется из композиции за счет выдавливания через отверстие (отверстия) под давлением, которое создается вследствие набухания оксипропилметилцеллюлозы.

Аммонийметакрилатные сополимеры, используемые в материале покрытия композиций нового типа, с диффузионно-осмотическим выделением лекарства, находят применение в фармацевтической промышленности с середины пятидесятих годов. Такие сополимеры, которые совершенно нерастворимы в воде, но обладают различной степенью проницаемости и обеспечивают,

следовательно, диффундирование молекул активного действующего вещества, используют главным образом в приготовлении композиций пролонгированного действия. Такие сополимеры перечислены ниже.

Аммонийметакрилатный сополимер RL (Eudragit RL)

{Аммонийметакрилатный сополимер, тип А - USP/NF)

(Аминоалкилметакрилатный сополимер RL-JSP I)

(Этилакрилат) - (метилметакрилат) - [(триметиламмоний)-этилметакрилатный] сополимер (1:2:0,2) с молекулярной массой 150000-

Технически доступные продукты (Rohm Pharma, Weiterstadt):

Eudragit RS 100: твердый полимер

Eudragit RL 12,5: 12,5%-ный раствор в раст-ворителе

Eudragit RL 30 D: 30%-ная водная дисперсия

Аммонийметакрилатный сополимер RS (Eudragit RS)

(Аммонийметакрилатный сополимер, тип В - USP/NF)

(Аминоалкилметакрилатный сополимер RS-JSPI)

(Этилакрилат)-(метилметакрилат)-[(триметиламмоний)-этилметакрилатный] сополимер (1*2:0,1) с молекулярной массой 150000.

Технически доступные продукты:

Eudragit RS: твердый полимер

Eudragit RS 12,5: 12,5%-ный раствор в раст-ворителе

Eudragit RS 30 D: 30%-ная водная дисперсия

Пленки, получаемые с использованием аммонийметакрилатных сополимеров RL/RS, не растворяются в воде и пищеварительных соках, но набухают и обладают проницаемостью для растворенных веществ. Это означает, что когда их применяют в соответствии с известной техникой, выделение активнодействующего вещества происходит за счет диффузии через эти пленки. Символами RL обозначены пленки, которые являются легко проницаемыми, тогда как символами RS обозначены трудно проницаемые пленки. При величинах pH от 2 до 8 четвертичные аммониевые группы сополимеров полностью диссоциируют, вследствие чего проницаемость пленок не зависит от величины pH, ее можно регулировать варьированием соотношения при смешивании этих двух полимеров. Промышленные области применения сополимеров Eudragit RL/RS:

- нанесение покрытий на скелетные таблетки для регулирования начального профиля выделения;

- нанесение покрытий на пипюпи, гранулы (гранулированные продукты), кристаллы;

- изготовление гранул или пилюль

Фирма Rohm Pharma GmbH, Weiterstadt, Prospect (Ingo RL/RSD-1).

Таким образом, полезность аммонийметакрилатных сополимеров до сих пор была известна только при приготовлении дозированных препаративных форм с диффузионно регулируемым пролонгированным действием*, на современном уровне техники их полезность при приготовлении композиций с диффузионно-осмотическим выделе-

нием лекарственного агента никогда не была описана и не предполагалась

Другим обязательным компонентом новой выделяющей лекарственной системы, предлагаемой в соответствии с настоящим изобретением, является оксилпропилметилцеллюлоза (ОПМЦ). Благодаря использованию ОПМЦ в составе таблеток покрытых аммонийметакрилатной сополимерной пленкой, в дополнение к активнодействующему веществу и в "осмотическом" выдавливающем слое поглощение воды через покрытие и давление набухания или, соответственно, осмотическое давление, создающееся внутри таблеток, оказывается в состоянии обеспечить выделение активнодействующего вещества с соответствующей скоростью за счет как диффузии через пленку, так и выдавливания через отверстие, выполненное в покрытии. Насколько это известно в данной области техники, аммонийметакрилатные сополимерные пленки проницаемы для активнодействующего вещества и других низкомолекулярных добавок (например, для хлоридов натрия и калия, маннита и тому подобного), то есть для так называемых осмотических веществ, а также для воды. Использование этих веществ совместно с активнодействующим веществом в таблетках не позволяет обеспечить внутри таблетки создание осмотического давления, которое необходимо для выделения активнодействующего вещества, поскольку такие низкомолекулярные осмотические добавки быстро диффундируют через покрытие наружу.

Одновременно с этим аммонийметакрилатные сополимерные пленки, являясь проницаемыми для малых молекул, непроницаемы для высокомолекулярных ОПМЦ. Таким образом, давление набухания или, соответственно, осмотическое давление снижается только за счет выделения через отверстие, выполненное в покрытии; с другой стороны, благодаря высокой прочности геля ОПМЦ-полимеров использование таких полимеров индивидуально или только в концентрации выше 30 мас% в "осмотической", выдавливающей части таблетки позволяет избежать выдавливания материала выдавливающего слоя таблетки несмотря на перфорирование обеих частей таблетки.

ОПМЦ-полимеры, используемые при приготовлении фармацевтических композиций, предлагаемых в соответствии с настоящим изобретением, применяют для приготовления фармацевтических композиций уже с шестидесятих годов. В соответствии с известным уровнем техники такие гидрофильные полимеры применяют для повышения вязкости водных растворов или суспензий, для приготовления гидрофильных скелетных таблеток и матриц, а также в качестве связующих материалов в составе традиционных таблеток и для таблеток с пленочными покрытиями.

Имеющиеся в продаже ОПМЦ-полимеры отличаются друг от друга соотношением между оксилпропильными группами (ОПр-группами) и метильными группами (Me) или вязкостью их водных растворов, то есть по существу молекулярными массами полимеров. Качественные требования к ОПМЦ различных сортов, которые могут быть использованы для приготовления фармацевтических композиций, более подробно изложены в ре-

целлах United States Pharmacopeia. Связь между товарными знаками (торговыми наименованиями), фармацевтическими наименованиями и характеристическими параметрами ОПМЦ различных сортов представлена в табл.1. В настоящее время

фирмой "American DOW Chemical Co." сорта ОПМЦ выведены из обращения под торговым наименованием Methocel, а также японской фирмой Japanese Shin-Etsu Chemical Co. под торговым наименованием Metolose.

Таблица 1

Взаимосвязь между торговыми наименованиями и качественными параметрами ОПМЦ-полимеров

USP ОПМЦ	Наименование ОПМЦ		Содержание метоксигрупп, %	Содержание пропоксигрупп, %	Вязкость ZVного раствора (сП)
	DOW Chem. Methocel	Shin-Etsu . Metolose			
2910	E4M	60SH-4000	29	to	4000
2906	F4M	65SH-4000	29	6 B	4000
2208	K4M	90SH-4000	22		4000

Скорость гидратации полимера прямо пропорциональна, а прочность геля полимера обратно пропорциональна соотношению между сведенными оксипропильными группами и гидроксильными группами полисахаридной цепи молекулы целлюлозы. Совершенно очевидно, что прочность геля прямо пропорциональна также молекулярной массе полимера и величине вязкости, измеренной в 2%-ном водном растворе. Вязкость технически доступных ОПМЦ-полимеров с самой низкой молекулярной массой составляет соответственно 5 сП (под названием Methocel E5) и 3 сП (под названием Metolose 60SH-3), тогда как ОПМЦ-полимеры с самыми высокими молекулярными массами представляют собой Methocel K100M (с вязкостью 100000 сП и Metolose 60SH 4000, 65SH 4000 и 90SH 4000 (с вязкостью 4000 сП каждый).

В композициях пролонгированного действия, предлагаемых в соответствии с настоящим изобретением, любые ОПМЦ-полимеры можно использовать в однослойных таблетках или в слое, содержащем активное действующее вещество двухслойных таблеток, в то время как высокомолекулярные ОПМЦ-полимеры, вязкость 2%-ных водных растворов которых превышает 1000 сП можно использовать лишь в "осмотическом" выдавливаемом слое двухслойных таблеток.

Скорость выделения лекарственного агента из фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением определяют двумя факторами: диффундированием' активное действующее вещество через таблеточное покрытие и его выдавливанием в форме раствора или суспензии, которое происходит через отверстие, выполненное в покрытии, благодаря эффекту перепада осмотического давления. После переходного неустойчивого состояния, когда вода диффундирует через покрытие внутрь таблетки и растворяет активное действующее вещество, вызывая последующее набухание и растворение ОПМЦ, выделение лекарственного агента из таблеток становится постоянным. В этом постоянном состоянии скорость выделения лекарственного агента можно описать с помощью нижеприведенной корреляции.

В случае однослойной таблетки.

Выделение лекарства за счет диффузии:

$$oWd! = A \cdot C_i \cdot K_o / r,$$

где dm/dt обозначает скорость выделения лекарственного агента за счет диффузии (MT^{-1}); A - площадь поверхности таблетки (L^2); C_i - концентрация насыщения для активное действующего вещества (ML^{-3}); K_o обозначает константу скорости диффузии активное действующего вещества ($ML^{-1}T^{-1}$); h - толщина слоя (L); M , L , T - величины для массы, длины и продолжительности осмотического выделения лекарственного агента:

$$= dV/dt \cdot A \cdot C \cdot \frac{1}{h} \cdot \frac{1}{k_v}$$

где $dnWdt$ обозначает скорость осмотического выделения лекарства (MT^{-1}); dv/dt обозначает скорость диффундирования воды в таблетку (MT^{-1}); C - концентрация активное действующего вещества, присутствующего в таблетке, в жидкости (ML^{-3}); Δp означает падение давления на пути через покрытие таблетки ($ML^{-1}T^{-2}$); k_v - коэффициент скорости диффузии воды ($ML^{-2}T^{-1}$).

Общую скорость выделения лекарственного агента из композиции определяют как сумму выделения лекарственного агента за счет диффузии плюс выделение лекарственного агента за счет осмоса:

$$dm/dt = (K_d \cdot A \cdot C_i + K_v \cdot A \cdot \Delta p \cdot C) / h$$

или, после того как $C_i = C$, когда активное действующее вещество растворяется в воде, диффундирующей через пленочное покрытие,

$$dm/dt = (K_o + k_v \cdot \Delta p) \cdot A \cdot C / h,$$

где dm/dt - общая скорость выделения лекарственного агента из таблетки (MT^{-1}).

В случае двухслойной таблетки.

Выделение лекарственного агента за счет

Диффузии:

$$dnWdt = A_d \cdot C_i \cdot K_o / h,$$

где A_d обозначает площадь поверхности части таблетки, включающей в себя активное действующее вещество (L^2).

Осмотическое выделение лекарственного агента:

$$dnWdt^{\wedge} + dVp/dl) * C =$$

$$=(A_{\text{л}} * \text{ЛПА} + A_0 * \text{Дя})C * kv/h,$$

где dV/dl обозначает скорость диффундирования воды в масть таблетки, которая содержит активное действующее вещество (МТ'); DV^{\wedge}/dt обозначает скорость диффундирования воды в плацебо-часть таблетки (МТ'). Ар-площадь поверхности плацебо-части таблетки ($l_{\text{л}}$); ld обозначает осмотическое падение давления через покрытие части таблетки, содержащей активное действующее вещество $\{ML V^2\}$; тер - падение осмотического давления через покрытие плацебо-части $\{ML T\}$.

Общую скорость выделения лекарственного агента из двухслойной таблетки определяют как сумму выделения лекарственного агента за счет диффузии плюс выделение лекарственного агента за счет осмоса:

$$dm/dt \text{ я } A_{\text{д}} * + (A^*$$

$$+ A_p * C * kv/h.$$

Таким образом, выделение лекарственного агента из таблеток в соответствии с настоящим изобретением происходит: за счет молекулярной диффузии через неповрежденное покрытие в зависимости от способности актив недействующего вещества диффундировать через полиакрилатную пленку, с одной стороны, и за счет движущей силы осмотического и развиваемого набухающим полимером давления внутри таблетки через отверстие, выполненное в покрытии таблетки, с другой стороны. Соотношение этих двух путей выделения лекарственного агента определяется способностью активное действующее вещество диффундировать через дммоний-полиакрилатную полимерную пленку. В том случае, когда, например, *актив*-недействующие вещества хорошо растворимы в воде (в частности, сальбутамрл, метопропол, бриканил или тому подобное), концентрация раствора, образующегося внутри таблетки, обеспечивает заметное выделение лекарственного агента, за счет диффузии. Скорость выделения таких активное действующих веществ определяется в общем процессами диффузии и набухания полимера. В противоположность этому в случае, когда активное действующие вещества слаборастворимы в воде (в частности, нифедипин), выделение лекарственного агента за счет диффузии оказывается слабым вследствие низкой величины концентрации активное действующего вещества, создаваемой внутри таблетки. Таким образом, степень выделения лекарственного агента из композиции представляют (определяют) главным образом как движущую силу давления, создаваемого в результате набухания полимера.

Следовательно, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением готовят следующим образом.

а) Однослойная композиция

Для приготовления композиции, которая включает в себя однослойную сердцевину таблетки, активное действующее вещество гомогенизируют при смешении с 5-30 мас.% ОПМЦ-полимера, взятого

в сухом виде, е пересчете на массу сердцевины таблетки без покрытия и. если желательно, самое большее с 90 мае % наполнителя для таблетирования} (материал наполнителя для таблетирования} (в частности, целлюлозы, лактозы, маннита, крахмала, микрокристаллической цепплюлозы. фосфата кальция и тому подобного) с последующим, если желательно, гранулированием согласно процедуре, известной в практике приготовления таблеток Операцию гранулирования можно проводить с помощью "сухого процесса" или "мокрого процесса" В случае сухого процесса гомогенат смешивают с не более 5 мае % связующего материала для таблетирования (например, поливинил пиррол ид она, ОПМЦ, поливинилбутирала или оксилпропицеллюлозы и тому подобного), а затем брикетируют или таблетируют, измельчают и просеивают с выделением фракции частиц желаемого размера (обычно от 0,1 до 1.0 мм) В процессе мокрого гранулирования гомогенат смешивают с раствором связующего материала (в частности, С поливинилпирролоном, оксилпропицеллюлозой, метилцеллюлозой, желатиной, поливиниловым спиртом и тому подобным) в воде или Сi-Сз-спирте или же раствором связующего материала опрыскивают псевдошпящую порошкообразную смесь в оборудовании для гранулирования с лсевдокипящим слоем. После этого образовавшийся гранулят сушат и просеивают с выделением фракции с желаемым размером частиц (обычно менее 1,0 мм). Затем, после добавления смазывающих агентов (например, стеарата магния, стеариновой кислоты, коллоидной двуокиси кремния, гидрогенизованного касторового масла, талька и тому подобного) исходный гомогенат или гранулят, приготовленный из него, прессуют, формуя таблетки двояковыпуклой конфигурации (сердцевины таблеток), содержащие желаемое количество активное действующего вещества. На эти таблетки наносят покрытие из аммонийметакрилатной сополимерной пленки в количестве от 3 до 25 мг/кв см в пересчете на площадь поверхности сердцевины таблетки с помощью процедуры, которая известна в практике нанесения пленочного, покрытия. Такое покрытие можно наносить с использованием раствора аммонийметакрилатных сополимеров в этаноле, пропаноле, ацетоне или их смеси, или же, что предпочтительнее, в водной дисперсии латекса полимеров. Покрытие с равным успехом можно наносить в традиционном котле с перфорированными стенками, в устройстве с псевдокипящим слоем или в аппарате для нанесения покрытий на сферические изделия. Наконец в покрытии таблетки с целью обеспечить осмотическое выделение лекарственного агента выполняют одно или несколько отверстий размерами от 0,01 до 1 кв мм. Такие отверстия можно выполнять с помощью механического сверлильного устройства или перфорирующего оборудования, в котором применяют лазерный луч.

Качество и количество ОПМЦ, используемой для приготовления таблеток, качество аммонийметакрилатного сополимера, используемого для нанесения покрытия на таблетки, количество материала покрытия, а также диаметр отверстия, которое необходимо выполнить, могут быть определены любым специалистом в данной области

техники, исходя из знаний о требованиях, относящихся к растворению используемого активнодействующего вещества, и из результатов нескольких проведенных экспериментов с использованием информации, представленной в описании настоящего изобретения.

Поперечный разрез композиции после ее изготовления приведен на фиг.1. тогда как установившееся состояние выделения лекарственного агента после проглатывания проиллюстрировано на фиг 2. Как видно из фиг.2. аммонийметакрилатное пленочное покрытие, набухающее под влиянием воды, принимает практически сферическую симметричную форму, поскольку в таблетке создается давление набухания содержащегося в ней ОПМЦ-полимера.

Представленные на чертежах позиции имеют нижеследующие обозначения:

10 - диффузионно-осмотическая фармацевтическая композиция

11 - аммонийметакрилатное полимерное покрытие

12 - таблетка, включающая в себя активнодействующее вещество и ОПМЦ

13 - отверстие, выполненное в покрытии,

б) Двухслойная таблетка

Гомогенат или, если желательно, гранулят для изготовления слоя, содержащего активнодействующее вещество в двухслойных таблетках, готовят согласно вышеизложенному для приготовления однослойных таблеток. Для изготовления другого слоя таблетки, не содержащего активнодействующего вещества, гомогенат готовят с использованием 2%-ного раствора ОПМЦ, вязкость которого превышает 1000 сП (индивидуально или совместно с 0-70 мас.-% наполнителя для таблетирования (например, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита, вторичного кислого фосфата кальция и тому подобного), после чего этот гомогенат, если желательно, гранулируют с использованием процедуры, известной в практике таблетирования, проведением любого из процессов, описанных выше, после этого двухслойные таблетки, включающие в себя требуемое количество активнодействующего вещества в одном слое и требуемое количество ОПМЦ в другом, готовят из порошкообразных смесей двух типов или, если желательно, из приготовленных из них гранулятов, причем необходимые смазочные материалы подмешивают отдельно, совмещением второго сердцевинного слоя таблетки с первым слоем. Эти операции проводят согласно процедуре, известной в практике таблетирования. -Для нанесения пленочного покрытия предпочтительной формой таблеток является двояковыпуклая. Затем таблетки покрывают аммонийметакрилатной сополимерной пленкой с расходом материала от Э до 25 мг/кв.см в пересчете на площадь поверхности двухслойных сердцевин таблеток. Такое покрытие можно наносить с использованием раствора аммонийметакрилатного сополимера в этаноле, пропаноле, ацетоне или их смеси, или же, что предпочтительнее, с помощью водной дисперсии латекса сополимера (некоторые инструкции, относящиеся к процессу нанесения покрытия, опубликованы в буклетах фирмы Rohm Pharma Company, производителя продук-

тов сортов Eudtagit. Наконец в покрытии таблетки выполняют отверстия размерами от 0,1 до 1,0 кв мм с целью обеспечить осмотическое выделение лекарственного агента

Для нормального функционирования композиции достаточно высверлить одно единственное отверстие в покрытии, которое закрывает часть таблетки, включающей в себя активнодействующее вещество, хотя на функционирование композиции не оказывает влияния одновременное высверливание отверстия также в покрытии, которое закрывает другой слой таблетки, не содержащий активнодействующего вещества. При желании несколько отверстий могут быть выполнены в части таблетки, содержащей активнодействующее вещество, или в обеих частях таблетки. Отверстие (отверстия) может быть в равной мере выполнено с помощью как механического сверлильного устройства, так и перфорирующего оборудования, работающего с использованием лазерного луча.

Качество и количество типов ОПМЦ, которые следует применять в двух слоях таблеток, а также качество аммонийметакрилатного сополимера, предназначенного для использования в пленочном покрытии, толщина покрытия и, кроме того, размеры отверстия (отверстий) способен определить любой специалист в данной области техники путем проведения всего нескольких экспериментов, основываясь на информации, приведенной в описании настоящего изобретения.

При желании таблетки, изготовленные таким образом, которые пригодны сами по себе для терапевтического применения, могут быть снабжены дополнительным водорастворимым покрытием и надписями, упрощающими их идентификацию.

8 случае, когда желательно выполнить отверстие только в той части таблетки, которая содержит активнодействующее вещество, обе части таблетки следует изготовить различными путем окраски одного или обоих гранулятов или с помощью прессовочного устройства с различными конфигурациями форм. Более того, в случае использования различных окрасок полиакрилатное покрытие, регулирующее выделение лекарственного агента, должно быть прозрачным, что позволяет сделать индивидуальные слои (отдельные слои) легко различимыми при сверлении. А когда отверстие (отверстия) выполняют с обеих сторон таблеток, полиакрилатное покрытие также можно окрашивать, и в этом случае операция окрашивания таблеток после перфорирования можно исключить.

Структура двухслойных таблеток проиллюстрирована на фиг. с 3 по 6. На этих чертежах новые позиции имеют следующее значение:

14 - часть таблетки, содержащая активнодействующее вещество и ОПМЦ.

15 - часть таблетки, не содержащая активнодействующего вещества

16 - отверстие а покрытии на части таблетки, содержащей активнодействующее вещество.

17 - отверстие в покрытии на части таблетки, не содержащей активнодействующего вещества

Композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть использована для изготовления таблеток пролонгированного действия с

очень широким диапазоном активностей веществ. Ее применение ограничивается только возможной несовместимостью соответственно между активным действующим веществом и ОПМЦ или аммонийметакрилатными сополимерами или в случае, когда одинарная требуемая доза превышает 1500 мг, поскольку физические размеры композиции, приготовленной таким путем, проглотить почти невозможно.

Способ в соответствии с настоящим изобретением особенно предпочтительно применять для приготовления композиций пролонгированного действия, содержащих активные действующие вещества, используемые для лечения хронических заболеваний

К активным действующим веществам такого типа относятся р-адренергические ингибиторы, используемые при болезнях сердца и кровообращения, например, такие, как пропранолол, то есть химически: 1- [(1-метилэтил)амино]-3-(1-нафталилокси)-2-пропанол; метопролол, то есть 1- (4-(2-метоксиэтил)фенокси)-3- ((1-метилэтил)амино)-2-пропанол; окспренолол, то есть 1-[(метилэтил)амино]-3-[2-(2-пропенилокси)-фенокси]-2-пропанол, пиндолол, то есть 1-(1Н-индол-4-илокси)-3-[(метилэтил)амино]-2-пропанол; кальций-антагонисты, например, такие, как нифедипин, то есть диметилэтер эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты; дилтиазем, то есть (25-цис)-3-(ацетилокси)-5-(2-(диметиламино)этил)-2,3-дигидро-2-[4-метоксифенил]-1,5-бензотиазепин-4(5Н)-он; верапамил, то есть а- {3- [(2-(3,4-диметоксифенил) этил) метиламино] пропил}-3, 4-диметокси-а-1-(метилэтил)-бензолцетонитрил; никардил, то есть метил-2-[метил-(фенилметил)-амино] этиловый эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4*(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты; нитрендипик, то есть этилметилэтер эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)*3,5-пиридиндикарбоновой кислоты; фелодипин, то есть этилметилэтер эфир л. (2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты; галлопамил, то есть о-(3- [2-(3,4-диметоксифенил) этил] метиламинопропил)-3,4,5-триметокси-а-(1-метилэтил)-бензолацетонитрил; так называемые органические нитратные активные действующие вещества, например, такие, как изосорбиддинитрат, то есть 1,4;3,6-диангидро-О-глицитолдинитрат; изосорбид-5-мононитрат, то есть 1,4;3,6-диангидро-О-глицитол-5-нитрат; нитроглицерин, то есть 1,2,3-пропантриолтринитрат; так называемые ингибиторы АКФ (ангиотензинконвертазный фермент), например, капторил, то есть (5)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1-пролин; анаприл, то есть (S)-1-^{{этоксикарбонил}-3-фенилпропил}аланил^1-пролин; так называемые центральные а-агонисты активные вещества, например, празозин, то есть 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуранилкарбонил)-пиперазин; теразозик, то есть 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-((тетрагидро-2-фуранил)карбонил) пиперазин; так называемые агенты, снижающие концентрацию липидов, например, гемфиброзил, то есть 5-(2,5-диметилфенокси)-2,2-диметилпентановая кислота; ловастатин, то есть 1,2,3,7,8,6а-гексагидро-3,7-диметил-в-[2-тетрагидро-4-окси-6-оксо-2Н-пиран-

2-ил)этил]-1-нафталиновый эфир 1S-[1-(R*)-3,7,8 (2S*,4S*)-8ар]-2-метилбутановой кислоты; так называемые антикоагулянтные агенты, например, тиклопидин, то есть 5-[(2-хлорфенил)метил]-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с] пиридин, так называемые сосудорасширяющие средства, например, пентоксифиллин, то есть 3,7-дигидро-3,7-диметил-б(5-оксогексил)-1Н-пури-2,6-дион; так называемые противовоспалительные средства, например, циметидин, то есть М-циано-М'-метил-N"-2- [[(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)-метил]тио]этил]-гуанидин; ранитидин, то есть N-2- [[(5- (диметиламино)метил)-2-фуранил] метил] тио] этил] -б(Г-метил-г-нитро-1,1-этендиамин; так называемые нестероидные противовоспалительные агенты, например, диклофенак, то есть 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-бензолуксусная кислота; налроксен, то есть (Б)-6-метокси-а-метил-2-нафталинуксусная кислота; сулиндак, то есть (2)-5-фтор-2-метил-1- [[(4-МЕТИЛСУЛЬФИНИЛ)ФЕНИЛ] Метил] -1Н-инден-3-уксусная кислота; так называемые антигистамины, например, диметинден, то есть N,N-диметил-3- (1-(2-пиридинил)этил)-1Н-инден-2-этанамин; астемизол, то есть 1- [(4-фторфенил) метил] -N- {1- [2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин; терфенадин, то есть а-[4-(1,1-Диметилэтил)фенил] -4-(оксифенилметил)-1-пиперидинбутанол; цетиризин, то есть [2-14-Н-хлорфенил]фенилметил-1-пиперазинил) -этоксиксусная кислота; так называемые противоастматические агенты, например, албутерол, то есть а- {[(1,1-Диметилэтил)амино] метил] -4-окси-1,3-бензолдиметанол; тербугалин, то есть 5-[2-[1,1-диметилэтил)амино]-1-оксиэтил]-1,3-бензолдиол; еофиллин, то есть 3,7-дигидро-1,3-диметил-1Н-пури-2,6-дион; различные анальгетики, например, морфин, то есть (5а,6а)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфинан-3,6-диол; кодеин, то есть (5а,6а)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол; средства воздействия на центральную нервную систему, например, амитриптилин, то есть 3-(10,П-дигидро-5Н-дибензо[а,с]циклопентен-5-илиден)-М,Ы-диметил-1-пропанамин, и буспирон, то есть 8-[4-14-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил]-8-азаспиро[4.5]декан-7,9-дионкарбамзепин, то есть 5Н-добензЕб,Чаэепин-5-карбоксамид и т.п.

Время выделения лекарственного агента композициями в соответствии с настоящим изобретением можно при желании регулировать в интервале от нескольких часов до нескольких дней путем изменения параметров, влияющих на скорость выделения (качество и количество ОПМЦ; качество и толщина аммонийметакрилатной сополимерной пленки; размеры и число отверстий). Однако с практической точки зрения время выделения желательно регулировать таким образом, чтобы оно составляло от 4 до 24 ч.

Существо настоящего изобретения более подробно проиллюстрировано с помощью нижеследующих неограничивающих примеров.

Пример 1.

Приготовили круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 8 мм, которые включали в себя в качестве активного действующего вещества по 8 мг сальбутамолового основания, то есть химически;

зопдиметанола; 160 мг моногидрата лактозы в ка-

честве наполнительного материала; 6 мг поливинилпирролидона (Povidon K-90 GAF) в качестве связующего материала, 20 мг оксипропилметилцеллюлозы (Methocel K15M, Colorcon) в виде 2%-ного водного раствора с вязкостью 15000 сП в качестве гидрофильного полимера; 2 мг стеарата

магния и 4 г талька как смазывающих добавок. Эти таблетки покрыли в традиционном котле для драже аммонийметакрилатной сополимерной пленкой, которая состояла из нижеследующих компонентов (термин "АМ-сополимер" обозначает аммонийметакрилатный сополимер).

Компоненты пленки

Количество (г)

I И

Аммонийметакрилатный сополимер RL 30%
Аммонийметакрилатный сополимер RS 30%
Триэтилцитрат Диметилполисилоксан, 35%-ный

125 41,6 83,4 7,4

7,4 перфорированным покрытием, так и перфорированных таблеток с помощью установки для исследования растворения, снабженной лопастной мешалкой, при скорости перемешивания 100 об./мин, в 900 мл 0,1N соляной кислоты.

Получили нижеследующие результаты измерений:

Покрытие на таблетки наносили до получения покрытия 7 мг/кв см, что означает наличие 14,3 мг по массе покрытия на каждой таблетке. На части снабженных покрытием таблеток выполнили по отверстию диаметром 0,5 мм, после чего скорость выделений активнодействующего вещества определяли с использованием как таблеток с не-

Время растворения, ч	Обозначение покрытия			
	1		II	
	Неперфорированное, мас. %	Перфорированное, мас. %	Не перфорированное, мас. %	Перфорированное, мас. %
1ч	40,4	42,2	11,4	15,1
2ч	54,7	66,5	20,3	26,0
3ч	76,4	96,2	32,5	45,2
4ч	80,1	100,0	47,1	78,6
5ч	95,1	100,0	58,0	87,9
6ч	99,9	100,0	66,9	95,9

Из результатов экспериментов можно было бы сделать нижеследующие выводы

В случае нанесения легко проницаемого покрытия из аммонийметакрилатного сополимера RL вода диффундирует через это покрытие внутрь таблетки и растворяет сальбутамол, выделение сальбутамола происходит частично за счет диффузии через покрытие (см. данные о растворении таблеток без отверстий в покрытии) и частично под действием осмотического давления, которое создается в таблетке, вызывающего выдавливание через отверстие.

Проницаемость покрытия можно регулировать путем смешения аммонийметакрилатного сополимера RL с аммонийметакрилатным сополимером RS, однако пленка, нанесенная таким путем, оказывается не полупроницаемой, поскольку она становится проницаемой не только для воды, но и для активнодействующего вещества. За счет диффузии в течение 6 ч выделяется 66%-ное количество сальбутамола, тогда как дополнительное, примерно 30%-ное количество активнодействующего вещества выдавливается через отверстие, выполненное в покрытии, под действием осмотического давления.

Данные о растворении графически представлены на фиг 7.

Пример 2.

Пример для сравнения.

Таблетки в соответствии с примером 1. весящие по 200 мг каждая и содержавшие в качестве активнодействующего вещества по 8 мг сальбутамольного основания, приготовили без использования гидрофильного полимера, то есть 20 мг ОПМЦ в составе композиции, но с его заменой дополнительными 20 мг моногидрата лактозы. Аналогично на эти таблетки нанесли покрытие с удельным расходом 7 мг/см², обозначенное как II. в соответствии с примером 1. Затем, после высверливания отверстия диаметром 0,5 мм в части таблеток измерили скорость выделения лекарственного агента таблеток без отверстий и с отверстиями.

В соответствии с этими исследованиями в течение 6 ч 6% активнодействующего вещества выделилось из таблеток без отверстий, тогда как из таблеток с отверстиями выделилось 8% активнодействующего вещества в отличие от величин соответственно 67 и 96%, которые были получены в результате измерений с использованием покрытия I примера 1. Таким образом, этот пример доказывает, что без использования ОПМЦ в качестве гидрофильного полимера, набухающего под действием воды, выделения лекарственного агента

та как за счет диффузии, так и за счет осмотического давления не происходит.

Пример 3.

Приготовили круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 9 мм, которые включали в себя а качестве активно-действующего вещества по 30 мг нифедипина (с точки зрения химии диметиповый эфир

Аммнийметакрилатный сополимер RL 30%
Триэтилцитрат
Диметилполисилоксановая эмульсия, 35%-ная

На таблетки наносили по 22,3-граммовому пленочному покрытию, что соответствовало 7 мг/см² материала покрытия, а затем в покрытиях высверлили по отверстию диаметром 0,5 мм.

Выделение лекарственного агента из таблеток определяли в соответствии с нормативами фармакопеи США с использованием 01 н. соляной кислоты в качестве среды при температуре 37° С в смесителе с лопастью мешалкой типа 2, при скорости вращения 100 об./мин. В зависимости от продолжительности растворения из таблеток выделялось нижеследующее количество активно-действующего вещества:

Часы	Количество, %
1	менее 1
3	5,4
5	25
8	39,5 0
10	48,3
24	80

Данные растворения графически проиллюстрированы на фиг. 8.

Пример 4.

Приготовили двухслойные круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 8 мм, которые включали в себя в качестве активнодействующего вещества по 30 мг нифедипина; 142 мг моногидрата лактозы в качестве наполнителя материала; в мг оксипропилцеллюлозы в качестве связующего материала, 20 мг ОПМЦ типа 2208 в виде 2%-ного водного раствора с вязкостью 4000 сП в качестве гидрофильного полимера; 1 мг коллоидной двуокиси кремния, 2 мг стеарата магния и 5 мг талька в качестве смазывающих добавок; тогда как другой слой таблетки содержал 42 мг ОПМЦ, который был идентичным вышеуказанному материалу, то есть в виде 2%-ного раствора продукта типа 2208 с вязкостью 4000 сП. Покрытие на таблетки наносили с использованием нижеследующей суспензии для покрытий (термин "АМ-сополимер" служит для обозначения аммонийметакрилатного сополимера).

Компоненты суспензии для покрытий	Массовые части
АМ-сополимер RL 30%	42
АМ-сополимер RS 30%	64
Триэтилцитрат	7
Диметилполисилоксановая эмульсия, 35%-ная	3
Покрытие на таблетки наносили до тех пор, пока масса покрытия не достигла 23 мг/таблетку (9,8 мг/кв.см). После этого со стороны желтой час-	

нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты), 211 мг моногидрата лактозы в качестве наполнителя материала; 30 мг ОПМЦ типа 2208 в виде 2%-ного водного раствора с вязкостью 15000 сП в качестве гидрофильного полимера; 1 мг коллоидной двуокиси кремния, 2 мг стеарата магния и 6 мг талька в качестве смазывающих добавок

Массовые части

140.0
8,0
4,5

ти, содержащей активнодействующий компонент таблетки, в каждой таблетке просверлили отверстие диаметром 0,5 мм.

Выделение лекарственного агента таблетки измеряли в соответствии с методом, который описан в примере 3. Полученные результаты этих измерений проиллюстрированы на фиг. 8.

Ниже приведены количественные данные.

Часы	Количество, %
1	менее 1
3	12
5	22
В	36
12	84
24	92

Пример 5.

Двухслойные таблетки в соответствии с примером 4 изготовили таким образом, что у каждой таблетки компоненты слоя, содержащего активнодействующее вещество, были полностью идентичными, а слоя, не содержащего активнодействующего вещества, включали в себя: 25 мг оксипропилметилцеллюлозы типа 2906 в виде 2%-ного водного раствора с вязкостью 4000 сП в качестве гидрофильного полимера; 25 мг микрокристаллической целлюлозы в качестве нерастворимого в воде наполнителя материала; 1,8 мг полиоксизтиленгликоля 6000 в качестве связующего материала и 0,2 мг стеарата магния в качестве смазывающей добавки. После этого покрытие на двухслойные таблетки наносили до тех пор, пока масса слоя покрытия на каждой таблетке не составила 4 мг, используя водный раствор оксиметилцеллюлозы типа 2910, причем вязкость этого 2%-ного водного раствора составляла 6 сП, а затем достигли дополнительной массы покрытия 28 мг (9,8 мг/кв.см) с использованием дисперсии для нанесения покрытия из приведенных ниже компонентов (термин "АМ-сополимер" служит для обозначения аммонийметакрилатного сополимера). Количество упомянутого промежуточного покрытия из оксипропилметилцеллюлозы составляло приблизительно 1-5 мг/см².

Компоненты дисперсии для покрытия	Массовые части
АМ-сополимер BL 30%	105
АМ-сополимер RS 30%	105
Триэтилцитрат	12
Диметилполисилоксановая эмульсия, 35%-ная	6,7
Вода в количестве, не достаемом	до 350

Со стороны каждой таблетки, содержащей активное действующее вещество, у одной части таблеток просверлили по отверстию диаметром 0,3 мм, а у другой части таблеток просверлили по две отверстия, по одному с каждой из сторон. Выделение лекарственного агента таблетками определяли аналогично изложенному в примере 3. Экспериментальные результаты проиллюстрированы с помощью графиков на фиг. 9.

Пример 6.

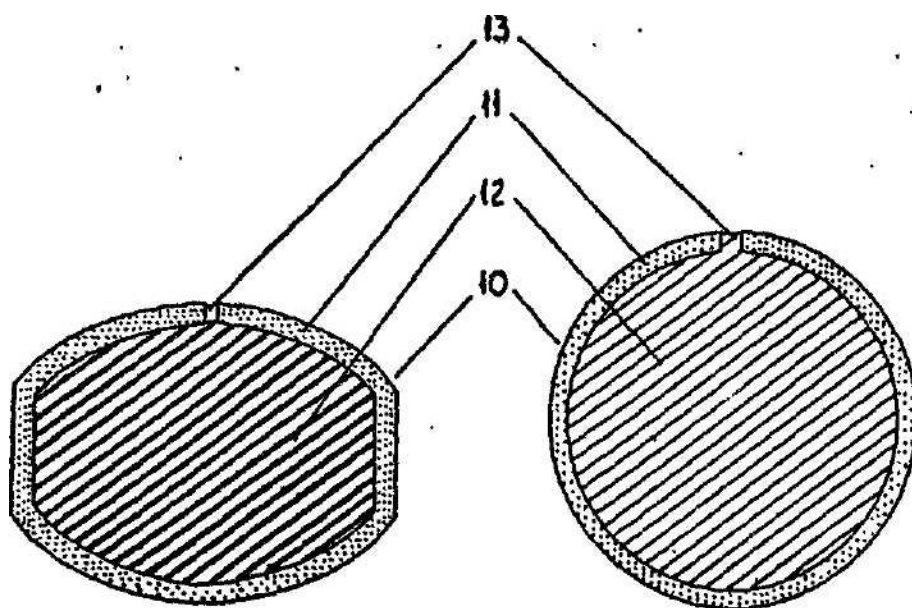
Процесс изготовления двухслойных таблеток провели изготовлением таблеток с использованием двойного количества активного действующего вещества, то есть по 60 мг, с использованием гранулятов, описанных в примере 5. В этом случае диаметр каждой таблетки составлял 10 мм, тогда как ее масса вдвое превосходила массу каждой из таблеток, изготовленных в соответствии с примером 5, то есть 520 мг. Затем на эти двухслойные таблетки наносили покрытие до достижения массы каждого покрытия по 4 мг с использованием водного раствора оксипропилметилцеллюлозы' типа 2910, причем вязкость такого 2%-ного водного раствора составляла 6 сП, после чего наносили дополнительное покрытие до массы 28 мг с использо-

ванием дисперсии для нанесения покрытия из приведенных ниже компонентов (термин "АМ-сополимер" служит для обозначения аммонийме* такрилатного сополимера).

Компоненты дисперсии для покрытия	Массовые части
АМ-сополимер RL 30%	105
АМ-сополимер RS 30%	105
Триэтилцитрат	12
Диметилполисилоксановая эмульсия, 35%-ная	6,7
Вода в количестве, не достигающем	до 350

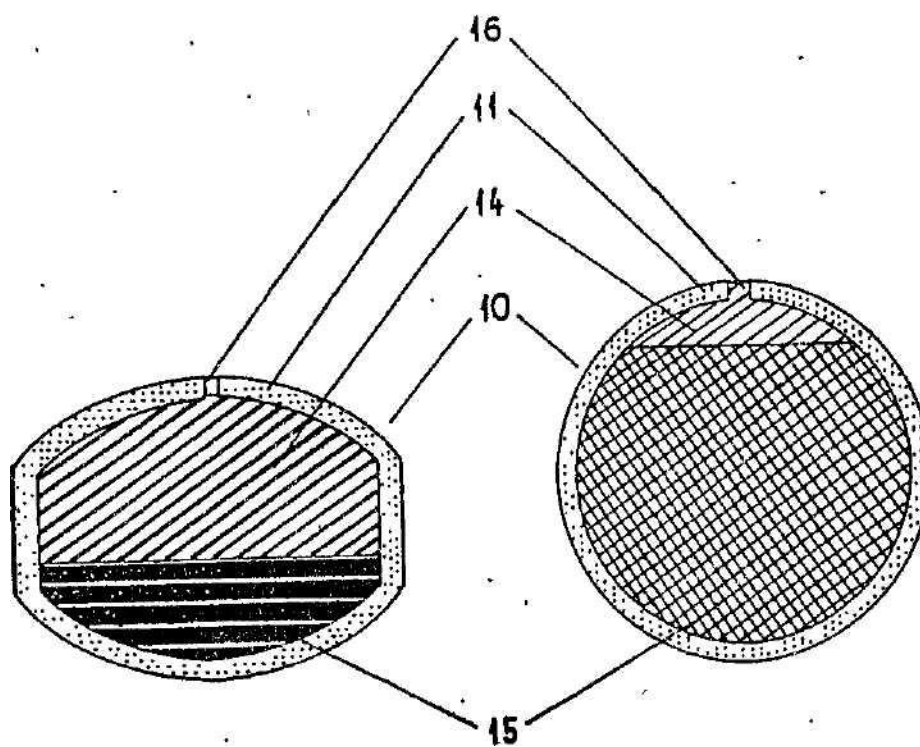
У части таблеток было просверлено по одному отверстию диаметром 0,3 мм со стороны, со держащей активное действующее вещество. а у дру гой части таблеток просверлили по два отверстия: по одному с каждой из сторон. выделение ле карственного агента таблетками определяли ана логично изложенному в примере 3. Получили ни жеследующие данные растворения.

Часы	Количество
3	1,7
5	12,4
в	20,7
24	94,9



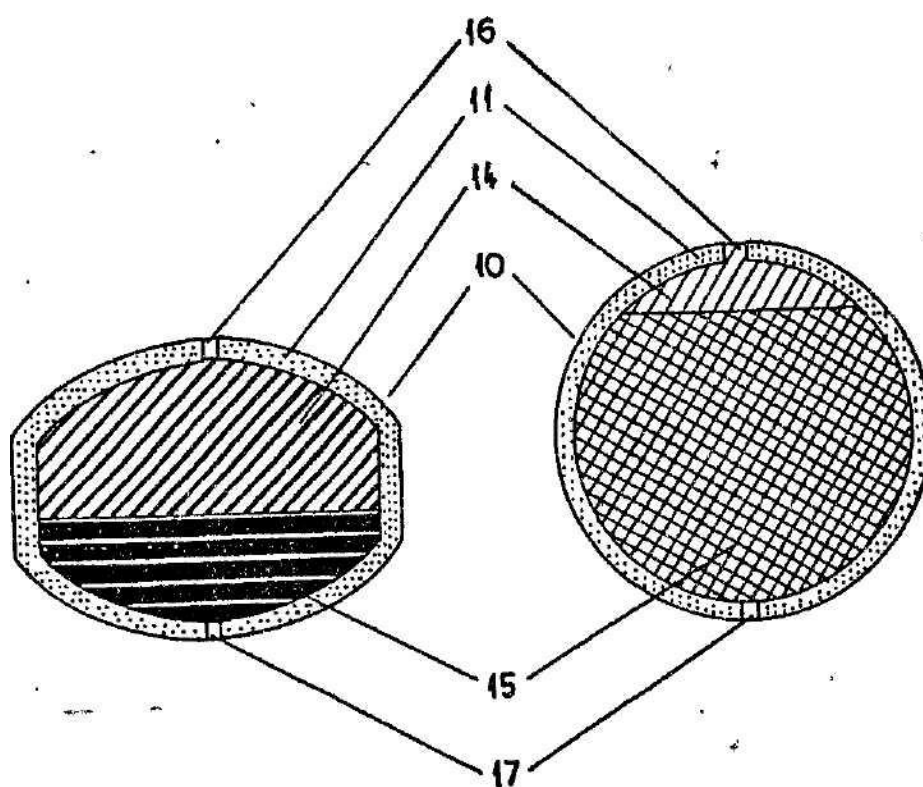
Фиг. 1

Фиг. 2



Фиг. 3

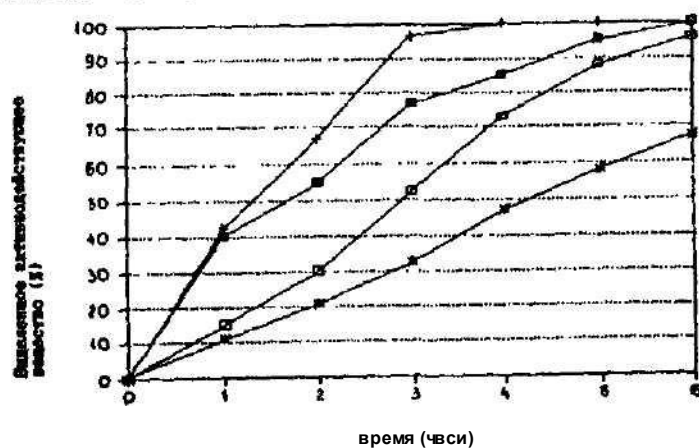
Фиг. 4



Фиг. 5

Фиг. 6

Выделение активноедействующего вещества салбутамольной композицией



1/1 (ямурфаряроавяная)

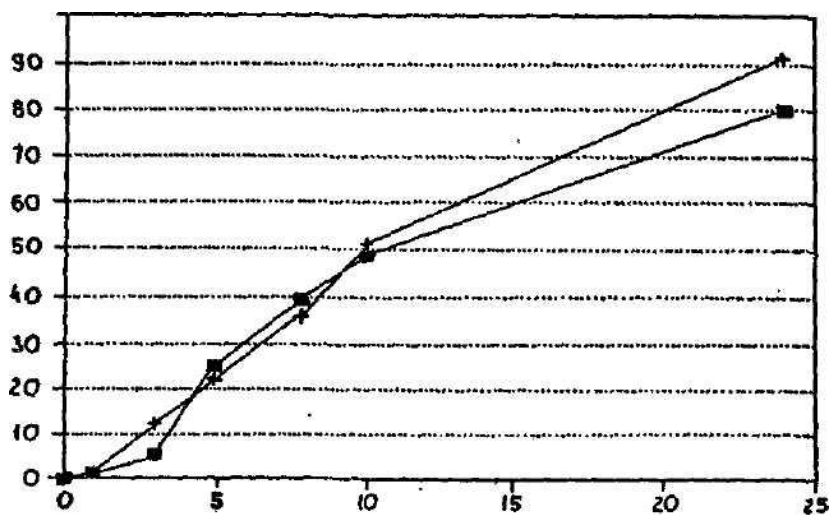
1/П (иелврфоряроваямч)

1/П Члпир 1 вбвяввянниv t (перфорированная)

1/П При мер t обозначение и (перфорированная)

Фиг. 7

Выделение атквнодействующего еевства нифедипиповой кашюзицией



100

И
ш о
х т
Р
ас

Время (часы)

Пример 3

Пример <

Фиг. 8

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна. 101
(03122)3-72-89 (03122)2-57-03
