



(51) МПК

A61K 9/24 (2006.01)**A61K 9/44** (2006.01)**A61K 31/00** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)**A61J 3/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009112396/15**, 03.09.2007(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.09.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.09.2006 IN 1411/MUM/2006(43) Дата публикации заявки: **20.10.2010** Бюл. № 29(45) Опубликовано: **10.06.2011** Бюл. № 16(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JP 03-101615 A**, 26.04.1991. **EP 1574534 A1**, 14.09.2005. **WO 01/58424 A1**, 16.08.2001. **WO 99/01112 A1**, 14.01.1999.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **06.04.2009**(86) Заявка РСТ:
IN 2007/000392 (03.09.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/062440 (29.05.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**СИНГХ Амарджит (IN),
СИНГХ Сарабджит (IN),
ПУТХЛИ Шивананд (IN),
ТАНДАЛЕ Раджендра (IN)**

(73) Патентообладатель(и):

ПАНАЦЕЯ БИОТЕК ЛИМИТЕД (IN)**(54) СПОСОБ ПРОГРАММИРУЕМОЙ ПЛАВУЧЕЙ ДОСТАВКИ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к системе для программируемой по пространству и времени доставки фармацевтически активного агента. При пероральном введении система удерживается в желудочном отделе в течение пролонгированного периода времени. Система содержит сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство. Фармацевтически активный агент находится в сердцевине или любом из

слоев системы, или как в сердцевине, так и в любом из слоев системы. Изобретение также относится к способу получения системы. Система доставки по изобретению является универсальной по типу фармацевтически активного агента, который включается в нее. Система поддается широкомасштабному получению, не требует сложного оборудования и использует обычные сырьевые материалы, являющиеся биологически разлагаемыми, нетоксичными и биологически совместимыми. 5 н. и 27 з.п. ф-лы, 14 табл., 10 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01)**A61K 9/44** (2006.01)**A61K 31/00** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)**A61J 3/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009112396/15, 03.09.2007**(24) Effective date for property rights:
03.09.2007

Priority:

(30) Priority:
04.09.2006 IN 1411/MUM/2006(43) Application published: **20.10.2010 Bull. 29**(45) Date of publication: **10.06.2011 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **06.04.2009**(86) PCT application:
IN 2007/000392 (03.09.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/062440 (29.05.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**SINGKh Amardzhit (IN),
SINGKh Sarabdzhit (IN),
PUTKhLI Shivanand (IN),
TANDALE Radzhendra (IN)**

(73) Proprietor(s):

PANATsEJa BIOTEK LIMITED (IN)**(54) METHOD OF PROGRAMMED FLOATING DELIVERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed invention relates to system for programmed in space and time delivery of pharmaceutically active agent. In case of per oral introduction system is held in gastric part during prolonged time period. System contains core, one or more core-covering polymer layers, and preliminarily prepared empty space. Pharmaceutically active agent is in core or any of system layers, or both in core

and in any of system layers. Invention also related to method of system obtaining. System of delivery in accordance with the invention is universal in type of pharmaceutically active agent, which is included into it.

EFFECT: system can be obtained on wide scale, does not require complex equipment and uses ordinary raw materials, which are biodegradable, non-toxic and biologically compatible.

32 cl, 10 dwg, 14 tbl, 24 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение относится к области фармацевтических наук. Оно относится к системе для программируемой по пространству и времени доставки активного агента. При пероральном введении система может удерживаться в желудочной области в течение

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Системы удерживания в желудке для доставки активных агентов в верхнюю часть желудочно-кишечного тракта являются широко известными. Некоторые активные агенты демонстрируют предпочтительную растворимость и/или всасывание в желудке или проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта. В этом случае системы удерживания в желудке могут доставлять активные агенты в место их предпочтительного всасывания, посредством чего улучшается биологическая доступность и сокращаются потери. Такие системы также находят применение при доставке активных веществ, действующих локально в желудочном или проксимальном кишечном отделе, таких как антациды, противоязвенные агенты и т.д. Другие применения включают доставку активных агентов, имеющих узкое «окно абсорбции», которые разлагаются в толстой кишке и которые плохо растворимы при щелочном pH.

Для создания систем, демонстрирующих продолжительное удерживание в желудке, применялись различные подходы. Эти подходы включают использование таких систем, как системы биоадгезии (Jackson et al, Comparative scintigraphic assessment of the intragastric distribution and residence of cholestyramine, Carbopol 934P and sucralfate, Int J Pharm, 212, 2001; патент США № 6207197; заявка на патент США № 20050064027), набухания (Chavanpatil M. et al, Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: in vitro and in vivo evaluation, Int J Pharm, 304 (1-2), 2005), плавучести (Arora S. et al, Floating Drug delivery systems: A review, AAPS PharmSciTech 6, (3), Art. 47, 2005), осаждения, сплавления и разворачивания (Hampson F. et al, Alginate rafts and their characterization, Int J Pharm, 294 (1-2), 2005) и одновременное введение активных в желудке агентов.

Подход к увеличению времени нахождения в желудке заключается в получении плавающих систем. Эти системы имеют меньшую плотность, чем желудочные жидкости, и, следовательно, они являются плавучими, то есть проявляют тенденцию к плаванию в желудке. Поскольку пилорус, то есть выход в кишечный тракт, находится в нижней части живота, то они не выпускаются в кишечник в течение длительного периода времени.

Механизм создания плавучести состоит в получении всплывающих систем (Dave et al, Gastroretentive Drug Delivery System of Ranitidine Hydrochloride: Formulation and In Vitro Evaluation, AAPS PharmSciTech, 5, 2, Article 34, 2004; Ichikawa M, et al, A new multiple unit oral floating dosage system. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release kinetics, J Pharm Sci, 80, 1991; Ozdemir Net al, Studies of floating dosage forms of furosemide: in vitro and in vivo evaluation of bilayer tablet formulation, Drug Dev Ind Pharm. 26, 2000). Эти системы используют газогенерирующие материалы, такие как карбонаты. При взаимодействии с желудочными кислотами материалы генерируют диоксид углерода, который накачивает систему и позволяет ей плавать. Однако успешное функционирование таких систем сильно зависит от характеристик желудка, таких как кислотность. Подход к тому, чтобы сделать их независимыми от желудочных кислот, состоит в соединении фармацевтически приемлемых кислотных веществ, имеющих в своем составе базовые вещества, и в том, чтобы допустить их

вступление в реакцию, когда система контактирует с жидкостью, такой как желудочная жидкость. Однако эти системы обычно становятся чувствительными к влажности, а также имеют проблемы с механической и химической стабильностью, в результате чего их получение и упаковка становятся трудоемкими.

Другой подход заключается во включении плавучего материала в систему, в результате чего она приобретает возможность плавать. Для этих целей применяются гидрофобные материалы, такие как липиды, масла и воски (Sriamornsak P. et al, Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads, The AAPS Journal, 6, 3, 2004; Shimpi S, et al, Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride- Gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation, AAPS PharmSciTech. 5, E43, 2004).

Известны системы матричного типа и двухслойные системы, которые используют набухаемые материалы, такие как полимеры, гидроколлоиды и т.д. (патент США № 5232704). Набухаемые материалы, такие как альгинат, полимеры, камеди, набухают при возникновении контакта с жидкостями, понижают плотность системы и способствуют ее плавучести. Увеличение размера системы также может создавать механический барьер, предотвращающий выход из пилоруса. Однако при практическом применении таких систем часто наблюдается неадекватное функционирование, сложности с воспроизводимостью или необходимость выполнения сложных требований по обработке. Также функциональные материалы часто не являются биологически разлагаемыми. В результате остаются следы системы, который могут проходить в неизменном виде через кишечник и вызывать недопустимое закупоривание.

Большинство из вышеупомянутых механизмов требует наличия жидкостей для активации их свойств плавучести. Обычно их эффективное функционирование зависит от характеристик желудка. Однако желудочно-кишечные характеристики по своей природе являются крайне изменчивыми. Характеристики подвержены влиянию и изменяются в зависимости от многих физиологических факторов, таких как диета, потребление жидкости, возраст, пол, стрессовые состояния и болезненные состояния. В результате, хотя такие системы успешно применяются в условиях *in vitro*, многие из них не могут эффективно функционировать в физиологических условиях человека.

Для преодоления вышеупомянутых сложностей, были выработаны такие лекарственные формы, как микрокапсулы с пустотами или легкие микрокапсулы и гранулы (Kawashima et al, Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach, J Pharm Sci, 81, (2), 1992; Patel et al, In vitro Evaluation and Optimization of Controlled Release Floating Drug Delivery System Of Metformin Hydrochloride, DARU, 14, 2, 2006; Talukder R et al, Gastroretentive Delivery Systems: Hollow Beads, Drug Development and Industrial Pharmacy, 30, 4, 2004; Streubel A et al, Floating microparticles based on low density foam powder, Int J Pharm, 241, 2002; патент США № 6207197). Хотя такие системы являются менее зависимыми от характеристик желудка, они часто используют специализированные и дорогостоящие сырьевые материалы и предполагают сложные, изменяющиеся и требующие больших временных затрат процессы, которые являются дорогостоящими и не слишком благоприятствующими для масштабного производства.

Для получения плавучих систем применялись аэрогели и пеноматериалы. Из-за задержанных в их полостях воздуха и газов они по существу являются менее плотными и, следовательно, являются плавучими в желудочных жидкостях. В патенте США № 5626876 описываются плавучие пероральные терапевтические системы, использующие микропористые материалы, имеющие большую долю пустот, для

достижения низкой удельной плотности. Используемые материалы являются термопластичными полимерами, природными полимерами и неорганическими соединениями, такими как стекла и керамические материалы. Изобретение относится к получению микропористых материалов посредством таких процессов, как
 5 гранулирование, скрепление термоклеем, уплотнение или формование. В патенте США № 3976764 описываются твердые терапевтические средства, являющиеся плавучими в желудочном соке, при этом активный ингредиент вводится в тело полый шаровидной оболочки или небольшого гранулярного блока из материалов, имеющих
 10 высокую плавучесть. Полые оболочки в изобретении являются желатиновыми капсулами, покрытыми активными ингредиентами. В изобретении также описываются материалы типа «попкорн» или «лопающийся рис», покрытые активными ингредиентами. Применение микропористых материалов обычно приводит к увеличению габаритов систем. Также при этом снижается гибкость в разработке
 15 лекарственных форм и введении активных ингредиентов. Такие системы также могут быть сложными и менее воспроизводимыми.

В технике существует необходимость разработки системы, преодолевающей большинство из вышеописанных недостатков, но при этом простой, безопасной, не
 20 сложной в получении и функционально воспроизводимой. В особенности существует необходимость в системе, надежное функционирование которой не зависит от характеристик желудка.

ЦЕЛИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является предоставление системы,
 25 удовлетворяющей большинство вышеописанных потребностей.

Целью настоящего изобретения является предоставление системы, которая:

- i. может применяться для обеспечения желаемого типа доставки активного агента,
- ii. при пероральном введении может обеспечить длительное удерживание в желудке
- 30 и, вследствие этого, длительное присутствие в желудочно-кишечном тракте,
- iii. при пероральном введении является в основном не зависимой от характеристик желудка для надежного функционирования,
- iv. является несложной в получении, пригодной для широкомасштабного получения, не требует сложного оборудования и использует обычные сырьевые
 35 материалы, являющиеся биологически разлагаемыми, нетоксичными и биологически совместимыми.

Также цель настоящего изобретения состоит в предоставлении системы, являющейся универсальной относительно типов активных ингредиентов, которые
 40 могут быть включены в нее; ингредиенты могут быть растворимыми и нерастворимыми в воде, слабодозированными и высокодозированными.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение ориентировано на такую систему, которая обеспечивает доставку активного компонента, являющуюся программируемой по пространству и
 45 времени. Система содержит сердцевину, один или несколько слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, в котором находится активный агент в сердцевине или любом из слоев системы. Пустое пространство, которое является предварительно подготовленным, то есть
 50 подготовленным во время получения системы, находится между двумя или более слоями или между сердцевиной и одним или более слоями системы.

При пероральном введении системы она может удерживаться в желудочном отделе в течение длительного периода времени, от приблизительно 1 часа до

приблизительно 18 часов.

В определенных вариантах осуществления система включает сердцевину, полимерный слой, слой, содержащий активный агент, который покрывает полимерный слой, и предварительно подготовленное пустое пространство.

В предпочтительных вариантах осуществления система содержит: сердцевину, необязательно содержащую активный агент; первый полимерный слой, содержащий гидрофильный материал; второй полимерный слой, содержащий полимер, в основном нерастворимый в желудочной жидкости; слой, содержащий активный агент, покрывающий второй слой; и предварительно подготовленное пустое пространство, в основном находящееся между первым полимерным слоем и вторым полимерным слоем.

В определенных вариантах осуществления система включает сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, при этом активный агент находится в сердцевине, и при этом активный агент доставляется в нижний отдел кишечника и/или отдел толстой кишки при пероральном введении системы.

В определенных альтернативных вариантах осуществления система содержит: сердцевину, содержащую гидрофильный материал; полимерный слой, содержащий полимер, в основном нерастворимый в желудочной жидкости; слой, содержащий активный агент;

и предварительно подготовленное пустое пространство, при этом предварительно подготовленное пустое пространство находится между ядром и полимерным слоем.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к системе, удерживаемой в желудочном отделе в течение длительного периода времени, содержащей сердцевину, один или несколько слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство. Активный агент находится в сердцевине или любом из слоев системы, а предварительно подготовленное пустое пространство в основном находится между двумя или более слоями или между сердцевиной и одним или несколькими слоями системы.

Настоящее изобретение также ориентировано на способ получения системы согласно изобретению, включающий стадии

получения сердцевины, или использования предварительно подготовленной сердцевины, необязательно содержащей активный агент;

необязательного покрытия сердцевины гидрофильным материалом в целях формирования первого полимерного слоя;

дополнительного покрытия системы полимером, в основном нерастворимым в желудочной жидкости, с целью формирования второго полимерного слоя;

обеспечения энергией и/или вакуумом в течение периода, находящегося в диапазоне от приблизительно нескольких секунд до приблизительно 5 часов, вызывающего расширение второго полимерного слоя и создания пустого пространства;

и необязательного покрытия вышеупомянутой системы активным агентом с целью формирования слоя, содержащего активный агент.

Способ по изобретению является способом получения системы, имеющей более низкую плотность, чем желудочно-кишечные жидкости, содержащим стадию формирования пустого пространства внутри системы путем расширения одного или нескольких ее отделений. Расширение вызывается генерированием положительного

или отрицательного давления в системе. Положительное давление является давлением пара, генерируемым посредством подведения энергии, предпочтительно, тепловой. Отрицательное давление может генерироваться посредством обеспечения вакуума. Расширение одного или нескольких отделений предпочтительно представляет собой

5 пластичное расширение, при котором целостность пустого пространства поддерживается после отключения давления.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения заболеваний, содержащим стадию введения системы согласно изобретению,

10 содержащей эффективное количество активного агента, объекту, нуждающемуся в ней.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 показана иллюстрация проекта и варианта осуществления изобретения. Изображены следующие отделения: сердцевина (I), необязательный первый полимерный слой (II), предварительно подготовленное пустое пространство (III),

15 второй полимерный слой (IV), слой, содержащий активный агент (V).

На фиг.2 показан профиль растворения карведилола («тест») примера 16С.

На фиг.3 показан профиль растворения метформина («тест») примера 17С в сравнении с профилем растворения Glumetza® 500 мг («контроль»).

20 На фиг.4 показан профиль растворения фенофибрата («тест») примера 18С.

На фиг.5 показан профиль растворения лоратидина («тест») примера 19В.

На фиг.6 показан профиль растворения псевдоэфедрина («тест») примера 19В.

На фиг.7 показан профиль растворения баклофена («тест») примера 20С.

На фиг.8 показаны профили растворения бикалутамида («тест I») и лейпролида

25 («тест II») примера 21А.

На фиг.9 показан профиль растворения такролимуса («тест») примера 22В.

На фиг.10 представлено графическое сравнение временных профилей концентраций в плазме, упорядоченных по дозировке, для тестов 1В и 2С и контрольного

30 продукта (2 таблетки Аулина® 100 мг) нимесулида примера 24.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перед изложением и описанием композиции и способа по изобретению следует понять, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными системами, стадиями способов и материалами, изложенными в настоящем описании, поскольку

35 в них могут вноситься изменения квалифицированными специалистами в данной области техники. Также следует понимать, что применяемая в настоящем описании терминология используется только в целях описания конкретных вариантов осуществления и не предполагается как ограничивающая, поскольку объем

40 настоящего изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения и ее определениями.

Следует отметить, что при использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения единственное число включает ссылки на множественное, если обратное явно не указано в контексте. Таким образом, например, использование термина

45 'активный агент' включает ссылку на один или более активных агентов.

Под 'активным агентом' для целей настоящего описания понимается агент, активный ингредиент, вещество или компонент, имеющий благоприятные физиологические, профилактические, фармакологические, диагностические и/или

50 терапевтические свойства при введении животным, особенно человеку. Термин 'активный агент' также включает сольваты, гидраты, активные метаболиты, пролекарства, производные и их фармацевтически приемлемые комплексы и соли.

'Программируемая по пространству и времени доставка активного агента' для

целей настоящего описания означает систему согласно изобретению, которая может применяться для эффективной доставки активного агента из конкретного отдела желудочно-кишечного тракта (пространственный контроль) и в течение конкретного периода времени (временной контроль). Система может применяться для

5 пространственной и временной программируемой доставки одновременно или может применяться для пространственной доставки или временной доставки по отдельности.

Предварительно подготовленное 'пустое пространство' в системе согласно изобретению формируется в процессе получения системы. Пространство

10 поддерживается целостным и стабильным и может заполняться паром или воздухом, или любой газовой субстанцией, или частичным вакуумом. Пространство формируется посредством генерации положительного или отрицательного давления в пределах системы и последующего расширения конкретных отделений системы.

Под 'плавучей' для целей настоящего описания понимается, что система согласно изобретению может иметь более низкую плотность, чем желудочная жидкость, в результате чего она плавает в жидкости.

15

Под 'продолжительным удерживанием в желудке' или 'удерживанием в желудке в течение длительного времени' для целей настоящего описания понимается

20 удерживание в желудке в течение периода времени, продолжающегося от нескольких до приблизительно 24 часов, обычно от приблизительно 1 до приблизительно 18 часов, и чаще от приблизительно 3 до 8 часов.

Под 'модифицированным высвобождением' для целей настоящего описания понимается высвобождение, не являющееся немедленным высвобождением, и

25 включает контролируемое высвобождение, длительное высвобождение, пролонгированное высвобождение, регулируемое по времени высвобождение, замедленное высвобождение, расширенное высвобождение, импульсное высвобождение и отсроченное высвобождение.

'Система' для целей настоящего изобретения включает композицию, соединение, приспособление или конструкцию, которая может вводиться субъекту,

30 предпочтительно, перорально, и которая может применяться для доставки активного агента внутрь тела субъекта.

Настоящее изобретение относится к системе, которая может обеспечивать доставку

35 активного агента, являющуюся одновременно программируемой по пространству и времени, и способу ее получения. Система содержит сердцевину, один или более слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, при этом активный агент находится в сердцевине или в любом из слоев системы.

Пустое пространство, которое подготовлено предварительно, то есть во время

40 получения системы, находится между двумя или более слоями или между сердцевиной и одним или несколькими слоями.

Предпочтительно, система вводится перорально и может удерживаться в

45 желудочном отделе в течение длительного периода времени, от приблизительно 1 до приблизительно 18 часов. Система может быть в любой форме, такой как таблетки, капсулы, гранулы или пилюли.

Структура и функция системы должны быть ясны из нижеследующего описания изобретения и его вариантов осуществления. На фиг.1 показана иллюстрация проекта

50 и варианта осуществления изобретения. Предпочтительно, изобретение содержит следующие отделения: сердцевина (I), необязательный первый полимерный слой (II), пустое пространство (III), второй полимерный слой (IV) и слой, содержащий активный агент (V).

Каждое отделение, обычно присутствующее в системе, подробно описано ниже.

Сердцевина

Самой глубокой областью системы является сердцевина (I). Сердцевина может быть спрессованной или заформованной системой, как в случае твердых элементов лекарственных форм (например, таблетки), или может являться мелкозернистым сахаром, предварительно формованными пилюлями или спрессованными системами, как в случае лекарственных форм из множества частиц. В одном из вариантов осуществления сердцевина может быть приготовлена в виде системы из многих частиц путем гранулирования или путем формования и сферонизации. В качестве альтернативы, могут использоваться предварительно подготовленные сердцевинки, такие как мелкозернистые сахара. В другом варианте осуществления сердцевинки могут быть приготовлены в виде одной таблетки посредством сжатия и формования. Подобные рецептуры и способы их приготовления хорошо известны в технике и включены в настоящее описание посредством ссылки.

Сердцевина содержит одно или несколько вспомогательных веществ, обычно встречающихся в технике, таких как эксципиенты, разбавители, вяжущие вещества, разрыхлители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, увлажняющие агенты, буферные вещества, консерванты, усилители абсорбции, капиллярные агенты, глиданты, смазывающие вещества и т.д.

Разбавители, также известные как эксципиенты, обычно выполняют функцию переносчиков и увеличивают габаритные размеры системы, в результате чего предоставляется удобный размер для получения, такого как сжатие таблеток и образование капель и гранул. Подходящие разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, сухой крахмал, гидролизованные крахмалы, желатинизированный крахмал, дикальцийфосфат, сульфат кальция и диоксид титана.

Вяжущие вещества используются для придания системе связывающих свойств с целью обеспечения ее правильной работы. Подходящие примеры включают крахмал, желатинизированный крахмал, поливинилпирролидон, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропиловая метилцеллюлоза и гидроксипропиловая целлюлоза, полиэтиленгликоль, воски, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант, альгинат натрия и вигум.

Разрыхлители применяются для способствования разложению системы после введения. Подходящие примеры включают крахмал, натриевый гликолят крахмала, карбопол, различные целлюлозы, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, глины, камеди, такие как агар, арабик, гуар, смола плодородного дерева, и сшитые полимеры, такие как сшитый PVP и сшитая карбоксиметилцеллюлоза.

Смазывающие вещества предотвращают прилипание и способствуют бесперебойному получению системы. Подходящие примеры включают стеарат магния, стеариновую кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли щелочных металлов, стеарат кальция, стеарат натрия, карбоксил (Cab-O-Sil), силоид, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния, стеарилфумарат натрия, растительное масло и тальк.

В случае включения активных агентов, имеющих низкую биологическую доступность, таких как белки, пептиды и другие макромолекулы, в сердцевину могут включаться усилители абсорбции. Эти усилители способствуют усилению всасывания

молекул активного агента через слизистую оболочку желудка и кишечника и улучшению его биологической доступности. Усилители абсорбции, которые могут применяться, относятся к таким категориям, как компоненты разупорядочения клеточной оболочки, растворители, стероидные детергенты, желчные соли, хелаторы, 5 поверхностно-активные вещества, поверхностно-неактивные вещества, жирные кислоты и т.д. Примеры включают хелатирующие вещества, такие как ЭДТА, лимонная кислота, салицилат натрия; поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, бензалконий хлорид, полиоксиэтилен, 23-лаурилэфир; желчные 10 соли, такие как дезоксихолат натрия, гликохолат натрия, таурохолат натрия; жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота; поверхностно-неактивные вещества, такие как цикломочевины, циклодекстрины; и другие, такие как полисорбаты, аprotинин, азин, алифатические гликозиды, хитозан, ментол, сульфат декстрана и т.д.

15 В одном из вариантов осуществления, в котором первый полимерный слой, окружающий сердцевину, отсутствует, сердцевина может дополнительно содержать гидрофильные материалы, такие как целлюлозы, алкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, природные, полусинтетические или синтетические 20 полисахариды, акриловые кислоты и их соли, полиметакриловые кислоты и их соли, метакрилатные сополимеры, поливиниловый спирт, виниловые полимеры, поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винацетатом, полиалкиленовые оксиды и их комбинации.

25 Полный список таких эксципиентов с подробным описанием приведен в книге «Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A.H.Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000)».

В определенных предпочтительных вариантах осуществления сердцевина содержит от приблизительно 10% до приблизительно 99,5% (по массовой доле) растворителя, от 30 приблизительно 0% до приблизительно 50% (по массовой доле) вяжущего вещества и от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% (по массовой доле) смазывающего вещества. Сердцевина получается посредством сжатия с использованием компрессионного оборудования, общеизвестного в технике. Для сжатия может применяться обработка до любой желаемой формы. Однако предпочтительными 35 являются такие формы, как круглая, овальная, форма капсулы, сферическая, цилиндрическая, треугольная, квадратная, прямоугольная или многоугольная.

Сердцевина также может дополнительно содержать один или более активных агентов. При его наличии, активный агент может доставляться в случае, когда система 40 достигнет нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, такого как нижний отдел кишечника и/или толстой кишки. В качестве альтернативы, активный агент в сердцевине также может доставляться в желудочный отдел после определенной задержки. Система может быть запрограммирована на полное единовременное высвобождение активного агента или высвобождение посредством 45 модифицированного высвобождения. Способы получения таких профилей высвобождения хорошо известны в технике. Например, для немедленного высвобождения сердцевина может содержать разрыхлители, которые способствуют быстрому разложению системы и доставке активных агентов. Для модифицированного высвобождения используются контролирующие скорость 50 полимеры или любые другие контролирующие скорость эксципиенты, известные для этой цели. Контролирующие скорость полимеры или эксципиенты включают, например, различные природные и синтетические полимеры, камеди растительного,

животного, минерального или синтетического происхождения, замещенные и незамещенные углеводороды, такие как жирные кислоты, жирные спирты, глицерилловые эфиры жирных кислот, минеральные и растительные масла и воски.

Различные природные и синтетические полимеры включают, например, как гидрофильные, так и гидрофобные полимеры, известные в технике.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления система согласно изобретению содержит активный агент и контролирующей скоростью материал в форме матрицы или оболочки.

Активный агент может быть внедрен в матрицы сердцевин, а затем может высвобождаться посредством вымывания этих матриц или диффузии через них. В качестве альтернативы, активные агенты наносятся слоями на таблетки, состоящие из нескольких частиц капсулы или мелкозернистые сахара с использованием подходящих вяжущих веществ и систем растворителей. Способы такого наполнения и внедрения активных агентов хорошо известны в технике.

Первый полимерный слой

К сердцевине прилежит необязательный первый полимерный слой (II). Первый полимерный слой в основном включает сердцевину в оболочку. Он содержит один или более гидрофильных материалов. Примерами таких материалов могут служить полимеры, являющиеся целлюлозами и алкилцеллюлозами, такими как, например, метилцеллюлоза; гидроксипропилцеллюлозы, например гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза; гидроксипропиловыми алкилцеллюлозами, такими как, например, гидроксипропиловый метилцеллюлоза и гидроксипропиловый метилцеллюлоза; карбоксипропиловыми алкилцеллюлозами, такими как карбоксипропиловый метилцеллюлоза; солями щелочных металлов карбоксипропиловых алкилцеллюлоз, такими как натриевая карбоксипропиловый метилцеллюлоза; карбоксипропиловыми алкилцеллюлозами, такими как карбоксипропиловый метилцеллюлоза; эфирами карбоксипропиловых алкилцеллюлоз; другими природными, полусинтетическими или синтетическими полисахаридами, такими как альгинатная кислота, а также их солями щелочных металлов и аммония, а также каррагинаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантановая камедь, крахмалы, пектины, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, производные хитина, такие как хитозан, полифруктаны, инулин; полиакриловые кислоты и их соли, метакриловые кислоты и их соли, метакрилатные сополимеры; виниловые полимеры и сополимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винилацетатом, комбинации поливинилового спирта и поливинилпирролидона; полиалкиленовые оксиды, такие как оксид полиэтилена и оксид полипропилена и сополимеры оксида этилена и оксида пропилена.

Первый полимерный слой также может включать гигроскопичные или растворяющиеся за счет поглощения влаги материалы, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, хлорид натрия и другие неорганические соли, или любые другие подходящие материалы.

Хотя использование гидрофильных материалов в этом слое является особенно предпочтительным, квалифицированному специалисту будет ясно, что также является возможным включение в настоящее изобретение гидрофобных материалов, таких как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы и определенные акрилаты; эта и другие подобные модификации, таким образом, являются ясными и включены в объем изобретения.

Слой также может включать вспомогательные агенты, полезные в композициях покрытия, такие как пластификаторы, красители, поверхностно-активные вещества,

эксципиенты, образующие поры агенты, антипенящиеся и противоскрепляющие агенты и т.д.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления слой содержит гидрофильные материалы, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер винилпирролидон-винилацетат, и гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 100% слоя по массовой доле. Гидрофильные материалы растворяются или рассеиваются в системах с водным растворителем и наносятся слоем на поверхность сердцевины до достижения от приблизительно 2% до приблизительно 50% по массовой доле. Покрытие слоями проводится посредством оборудования для напыления покрытия, такого как устройства для нанесения псевдооживленного покрытия и нанесения покрытия смазыванием. Необязательно в полимерный слой могут также включаться вспомогательные агенты, такие как пластификаторы, противоскрепляющие агенты, в целях способствования бесперебойной обработке и получению.

Второй полимерный слой

Второй полимерный слой (IV) покрывает первый полимерный слой и в основном обволакивает его. Он преимущественно состоит из полимеров, которые в основном нерастворимы в желудочной жидкости. Растворимость таких полимеров может быть рН-зависимой или рН-независимой.

Примеры рН-зависимых полимеров включают кишечные производные целлюлозы, кишечные сополимеры, основанные на акриловой кислоте, кишечные сополимеры, основанные на малеиновой кислоте, кишечные производные поливинила, зеин, шеллак, разлагаемые ферментами полимеры и т.д. Кишечные полимеры, как будет ясно квалифицированным специалистам в данной области техники, являются менее растворимыми при низком рН желудочной жидкости и становятся более растворимыми в среде желудочно-кишечного тракта с более высоким рН, или медленно разрушаются при прохождении системы через тракт. Разлагаемые ферментами полимеры разлагаются микробными ферментами, присутствующими в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, особенно в толстом кишечнике. Примеры таких полимеров включают пектин, амилазу, хитозан и гуаровую камедь.

Конкретные примеры кишечных производных целлюлозы включают сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксиметилэтилцеллюлозы, фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, малеат ацетата целлюлозы, фталат бензоата целлюлозы, фталат пропионата целлюлозы, фталат метилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, фталат этилгидроксиэтилцеллюлозы и т.д., но не ограничиваются перечисленным выше.

Конкретные примеры кишечных сополимеров, основанных на акриловой кислоте, включают сополимеры стирола-акриловой кислоты, сополимеры метилакрилата-акриловой кислоты, сополимеры метилакрилата-метакриловой кислоты, сополимеры бутилакрилата-стирола-акриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты-метилметакрилата (например, названия продукта: Eudragit L100®, Eudragit S® и т.д.), сополимеры метакриловой кислоты-этилакрилата (например, название продукта: Eudragit L100-55® и т.д.), сополимеры метилакрилата-метакриловой кислоты-октилакрилата и т.д., но не ограничиваются перечисленным выше.

Конкретные примеры кишечных сополимеров, основанных на малеиновой кислоте, включают сополимеры винилацетата-малеинового ангидрида, сополимеры стирола-

малеинового ангидрида, сополимеры стирола-малеинового моноэфира, сополимеры винилметилового эфира-малеинового ангидрида, сополимеры этилена-малеинового ангидрида, сополимеры винилбутилового эфира-малеинового ангидрида, сополимеры акрилонитрил-метилакрилата-малеинового ангидрида, сополимеры бутилакрилата-стирола-малеинового ангидрида и т.д., но не ограничиваются перечисленным выше.

Конкретные примеры кишечных производных поливинила включают фталат поливинилового спирта, ацетилфталат поливинила, фталат бутирата поливинила, ацетоацетилфталат поливинила и т.д., но не ограничиваются перечисленным выше.

Вышеупомянутые желудочные или кишечные pH-зависимые полимеры могут использоваться по отдельности или в комбинации с одним или несколькими покрывающими полимерами.

Неограничивающие примеры pH-независимых нерастворимых желудочных полимеров включают этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, определенные акрилаты и подобные полимеры.

Слой также содержит вспомогательные агенты, пригодные для композиций покрытия, такие как пластификаторы, красители, поверхностно-активные вещества, эксципиенты, образующие поры агенты, антипенящиеся и противоскрепляющие агенты и т.д. В качестве альтернативы, данный слой также может включать один или несколько активных агентов.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления слой формируется из полимеров, таких как полимеры и сополимеры, основанные на акриловой и метакриловой кислоте, такие как доступные под торговым наименованием Eudragit®, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и фталат ацетата целлюлозы. Полимеры составляют в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 99,9% слоя по массовой доле. Обычно пластификатор присутствует для снижения хрупкости покрытия, при этом он обычно составляет от приблизительно 1% до приблизительно 50% от сухой массы полимера. Примеры типичных пластификаторов включают (но не ограничиваются перечисленным ниже): триэтилцитрат, трибутилцитрат, триэтилацетилцитрат, триацетин, диэтилфталат, дибутилфталат и дибутилсебацат. Дополнительно могут также использоваться вспомогательные агенты, такие как стабилизаторы, буферы, красители, эксципиенты, глиданты и антипенящиеся агенты. Все компоненты растворены/рассеяны в подходящих системах растворителей и покрывают систему согласно изобретению. Как будет известно квалифицированному специалисту в данной области техники, существует ряд способов покрытия дозируемой системы полимерами, например с применением обычного дражировочного котла, методики безвоздушного распыления, псевдооживленного покрытия и т.п. Предпочтительное соотношение ингредиентов и достигаемого увеличения массы может быть легко определено квалифицированными специалистами в данной области техники путем оценивания желаемого пространственного и/или временного контроля и требуемого профиля доставки. Предпочтительно, покрытие полимера может составлять от приблизительно 5% до приблизительно 50% системы по массовой доле.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления второй полимерный слой содержит от приблизительно 10% до приблизительно 100% полимера по массовой доле, от приблизительно 0% до приблизительно 40% пластификатора по массовой доле и от приблизительно 0% до приблизительно 50% противоскрепляющего агента по массовой доле.

Слой, содержащий активный агент

Слой (V), содержащий активный агент (далее называемый 'активным слоем'), покрывает второй полимерный слой. Этот слой наносится посредством напыления раствора или суспензии активного агента на систему. Растворители, применяемые для этой цели, включают водные растворители, органические растворители или их смеси.

Один или несколько активных агентов-кандидатов, содержащихся в системе, наносятся в виде одного слоя. В качестве альтернативы, этот слой наносится посредством нескольких слоев, при этом различные активные агенты наносятся в виде различных слоев или слоев с различными эксципиентами, чередующимися друг с другом.

Активный слой может использоваться для обеспечения желаемого типа профиля доставки активного агента, являющегося программируемым по пространству и времени. Система может обеспечивать профиль доставки с немедленным высвобождением или профиль доставки с модифицированным высвобождением.

В определенных вариантах осуществления слой получают как систему матричного типа, при этом активный агент присутствует в смеси с матричным материалом.

Используемые эксципиенты хорошо известны в технике и обычно включают растворители, вяжущие вещества, стабилизаторы и т.д. Контролирующие скорость материалы предпочтительно используются, когда желательным является измененный профиль высвобождения. Контролирующие скорость материалы включают, например, различные природные и синтетические полимеры, камеди растительного, животного, минерального или синтетического происхождения, замещенные или незамещенные углеводороды, такие как жирные кислоты, жирные спирты, глицериды эфиров жирных кислот, минеральные и растительные масла и воски. Тип и количество используемого материала зависят от природы желаемого модифицированного высвобождения и могут быть легко определены квалифицированным специалистом. Например, типичные контролирующие скорость материалы, которые могут использоваться, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, этилцеллюлозу и сополимеры поли(метакрилата).

В определенных вариантах осуществления, в которых требуется немедленное высвобождение, могут применяться такие эксципиенты, как поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, и т.д.

При получении для нанесения активного агента и одного или более эксципиентов на систему используется среда водного или фармацевтически приемлемого растворителя. Покрытие может наноситься на сердцевину с использованием любых распространенных в промышленности методик, но наиболее подходящим является псевдооживленное покрытие.

В определенных вариантах осуществления модифицированное высвобождение достигается посредством покрытия слоя активного агента функциональным покрытием из контролирующих скорость материалов, которые изменяют профиль высвобождения активного агента. В таких вариантах осуществления следует понимать, что функциональное покрытие из контролирующих скорость материалов считается частью активного слоя.

Активный слой может содержать мукоадгезивные вещества, которые могут дополнительно способствовать удерживанию системы в желудочном отделе с помощью их свойства сцепления с поверхностью желудочно-кишечной слизистой оболочки, особенно при низких уровнях жидкости в желудке. Неограничивающие

примеры мукоадгезивных веществ, которые можно привести, включают карбопол (различные сорта), натриевую карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поликарбофил (NOVEON AA-1), гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, альгинат натрия, гиалуронат натрия, а также их комбинации.

В одном из вариантов осуществления активный слой покрывается дополнительным слоем. Этот слой содержит гидрофильный материал. Такой слой служит для улучшения эксплуатационных характеристик, обеспечения повышенной физической и химической стабильности, барьерных свойств, эстетической привлекательности и т.д. В определенных вариантах осуществления такой дополнительный слой, содержащий гидрофильные материалы, также покрывает сердцевину или второй полимерный слой. Для этой цели может использоваться тонкая пленка из полимеров, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) (например, Opadry Clear®). Хотя НРМС обычно является предпочтительной, также могут использоваться и другие полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза (НРС). Данный слой может необязательно содержать мукоадгезивные полимеры.

Активные агенты

Активные агенты, охваченные изобретением, включают любые активные ингредиенты, включение которых в систему позволяет извлечь пользу. Примеры таких агентов включают (но не ограничиваются перечисленным ниже): активные агенты, используемые при болезни Альцгеймера, антибиотики, противоязвенные агенты, антимулускаринные агенты, противовирусные агенты, обезболивающие средства, агенты для акромегалии, стероидные и нестероидные противовоспалительные агенты, анальгетики, противоастматические средства, противораковые агенты, антикоагулянтные и антитромботические агенты, антиконвульсанты, противодиабетические средства, противорвотные средства, препараты против злоупотребления алкоголем, противоглаукомные, противоаллергенные, антигистаминные, противоинфекционные агенты, противопаркинсонские, антиагрегантные агенты, противоревматические агенты, противоспазматические и антихолинергические агенты, противокашлевые средства, ингибиторы карбонангидразы, сердечно-сосудистые агенты, ингибиторы холинэстеразы, лекарства для нарушений ЦНС, стимуляторы ЦНС, контрацептивы, средства лечения кистозного фиброза, агонисты допаминового рецептора, средства лечения эндометриоза, средства для терапии эректильной дисфункции, дезинфекционные вещества для мочевых путей, агенты фертильности, желудочно-кишечные агенты, иммуномодуляторы и иммуносупрессоры, витамины, пищевые продукты, усилители памяти, лекарства против мигрени, мышечные релаксанты, аналоги нуклеозидов, средства лечения остеопороза, активные агенты для органов дыхания, парасимпатомиметические агенты, простагландины, ингибиторы P-gr, психотерапевтические агенты, седативные средства, снотворные средства и транквилизаторы, агенты, используемые при раннеутренних патологиях, макромолекулы, такие как белки, полипептиды, полисахариды, вакцины, антигены, антитела, активные агенты, используемые при кожных болезнях, стероиды и гормоны, а также комбинации вышеперечисленного.

В активный слой внедряются те активные агенты, эффект которых усиливается благодаря предпочтительной доставке в желудочный отдел и ближайшие отделы кишечника. В число таких агентов входят обладающие повышенной растворимостью при желудочном pH, предпочтительно всасываемые через проксимальные отделы

желудочно-кишечного тракта, агенты, имеющие «окно абсорбции» в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта агенты, для которых проксимальный отдел желудочно-кишечного тракта является локальным местом действия, а также те агенты, которые разлагаются под воздействием кишечного pH и/или ферментов.

В отделение сердцевин включаются те активные агенты, эффект которых усиливается благодаря предпочтительной доставке в отдаленные отделы желудочно-кишечного тракта. В число таких агентов входят разлагающиеся при кислотном pH желудка, имеющие «окно абсорбции» в отдаленных отделах желудочно-кишечного тракта, агенты, действующие локально в более нижней части кишечника, а также агенты для доставки в толстый кишечник, претерпевающие обширное метаболическое разложение цитохромом P450 в тонком кишечнике.

Белки, пептиды, макромолекулярные активные агенты также могут доставляться посредством включения в отделение сердцевин в том случае, если они предназначены для высвобождения в толстом кишечнике. В этом случае в систему также могут включаться усилители абсорбции с целью повышения биологической доступности таких молекул.

Система также обеспечивает доставку комбинации активных агентов, которые могут быть включены в сердцевину или активный слой, вместе или по отдельности. Например, один из вариантов осуществления связан с комбинацией иринотекана и лоперамида. Лоперамид включается в активный слой и высвобождается немедленно в целях противодействия тошноте, вызываемой иринотеканом при его последующем высвобождении из сердцевин.

Система согласно изобретению также может быть полезной для введения активных агентов, применяемых в политаблетке. Например, в одном из вариантов осуществления в активный слой могут быть включены такие агенты, как статин, фолиевая кислота и гидрохлортиазид, тогда как аспирин, бета-блокатор и ингибитор АПФ могут быть включены в отделение сердцевин.

Система согласно изобретению охватывает доставку всех типов активных агентов. Они могут быть растворимыми или нерастворимыми в воде, высокодозированными или слабодозированными. Полный список активных веществ, которые могут быть включены в систему согласно настоящему изобретению, можно получить в публикации Merck Index., 14th ed., 2006. Обычно активный агент присутствует в количестве, варьирующемся от приблизительно 0,5% до приблизительно 85% системы по массовой доле.

Среди активных агентов, включаемых в определенных вариантах осуществления: нимесулид, карведилол, фенофибрат, такролимус, баклофен, метформин, лоратидин, сульфат псевдоэфедрин, бикалутамид, трамадол, лейпролид, эналаприл, каптоприл, бенazeприл, лизиноприл, ранитидин, фамотидин, дилтиазем, пропранолол, верапамил, нифедипин, ацикловир, ципрофлоксацин, симваcтатин, аторвастатин, дазатиниб, правастатин, ловаcтатин, селегиллин, мидазолам, глимепирид, глипизид и нефазодон.

Получение системы согласно настоящему изобретению осуществляется с применением способов и оборудования, широко используемых в получении твердых лекарственных форм. Сердцевину системы получают посредством смешивания соответствующих ингредиентов, необязательно включающих активный агент, при этом получение гранул осуществляется посредством влажной грануляции или сухой грануляции, после чего происходит сжатие гранул. В качестве альтернативы, сердцевину получают путем прямого сжатия или формования. В случае системы из многих частиц, сердцевин можно получить в виде небольших пилюль, или же можно

использовать предварительно сформированные материалы, такие как мелкозернистые сахара. Все эти способы, включая различные их модификации, хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники и включены в настоящее описание посредством ссылки.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления сформированная таким способом сердцевина покрыта первым полимерным слоем. Первый полимерный слой по своей природе является гидрофильным. Гидрофильный материал растворяется в водосодержащем растворителе и распыляется на предварительно подогретые сердцевинки с помощью подходящего оборудования для нанесения покрытий вплоть до достижения увеличения массы системы от приблизительно 2% до приблизительно 50% по массовой доле. Затем этот слой покрывается вторым полимерным слоем, который содержит полимеры, в основном нерастворимые или менее растворимые в желудочных жидкостях. Пластифицированный раствор или коллоидный раствор такого полимера распыляется на покрытые сердцевинки до достижения прибавления в массу системы от приблизительно 5% до приблизительно 50% по массовой доле.

Создание положительного или отрицательного давления в системе на этой стадии вызывает расширение одного или нескольких ее отделений например, расширение второго полимерного слоя, приводящее к образованию пустого пространства в пределах системы. Положительное давление может быть давлением пара, которое возникает за счет подведения энергии, тогда как отрицательное давление может возникать за счет обеспечения вакуума.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления подводится энергия, предпочтительно, тепловая, в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C, в зависимости от используемых полимеров. Это вызывает испарение влаги в гидрофильном первом полимерном слое, в результате чего возникает достаточное положительное давление пара для приложения силы на внутренние стенки второго полимерного слоя. Из-за наличия пластификаторов во втором полимерном слое, он имеет более низкую температуру перехода из высокоэластического состояния в стеклообразное и пониженный коэффициент упругости. По этой причине второй полимерный слой расширяется, что приводит к образованию пустого пространства. Подвод энергии осуществляется в течение периода в диапазоне от приблизительно нескольких секунд до приблизительно 5 часов.

В определенных вариантах осуществления расширение второго слоя происходит за счет появления отрицательного давления, обусловленного обеспечением вакуума. Расширение также может вызываться комбинацией подведения энергии и обеспечения вакуума. Хотя тепло является предпочтительным, в объем настоящего изобретения также включено применение энергии других типов, например микроволновой энергии.

Расширение ячейки(-ек) системы предпочтительно является пластичным расширением. Следовательно, после прекращения давления, на стадии, на которой второй полимерный слой ни деформируется, ни трескается, полимерный слой затвердевает в целях предоставления пустого пространства с хорошей структурной целостностью. Во время расширения и последующего затвердевания второго полимерного слоя, первый полимерный слой также может частично или полностью расширяться и/или перемещаться, в результате чего после прохождения точки равновесия слой прилипает к сердцевине или ко второму полимерному слою, или же остается независимым. В результате пустое пространство может быть распределено в любом месте между тремя слоями. Оно может находиться между первым полимерным

слоем и вторым полимерным слоем, между сердцевинной и первым полимерным слоем или между всеми тремя. Пространство может содержать воздух, пар, газ, смесь газов или частичный вакуум. Пространство может быть непрерывным и прерывистым, то есть слои системы внутри пустого пространства могут прикрепляться к слоям
5 снаружи пустого пространства в одной или нескольких точках.

После затвердевания второго полимерного слоя его покрывают активным слоем. Раствор или коллоидный раствор активного агента, вместе с соответствующими добавками, распыляется на систему. Активный слой разрабатывается и получается с
10 учетом содержащегося активного агента или активных агентов и желаемого профиля высвобождения.

Все процессы нанесения покрытий могут проводиться с применением широко используемого оборудования, например дражировочного котла, оборудования для псевдооживленного покрытия, роторных испарителей, вакуумных сушилок или
15 сублимационных сушилок. Квалифицированный специалист в данной области техники хорошо осведомлен о работе и функционировании такого оборудования и может легко получить желаемые результаты.

Полученная система, согласно изобретению имеет пустое пространство, возникшее *in situ* во время процесса получения. Это обеспечивает низкую плотность системы, в результате чего при приеме внутрь система плавает в желудочной жидкости благодаря своей плавучести. В зависимости от своего состава система может удерживаться в желудке в течение периода до 24 часов, приблизительно от
20 приблизительно одного до приблизительно 24 часов, обычно от приблизительно 1 до приблизительно 18 часов, и чаще от приблизительно 3 до 8 часов. Этот период является изменяемым и может быть настроен посредством комбинирования эксципиентов, а также формы и размера системы. В течение этого периода активный агент из активного слоя доставляется в желудочный отдел и/или верхний отдел
25 кишечника желудочно-кишечного тракта. Второй полимерный слой, изготовленный из полимеров, в основном нерастворимых в желудочной жидкости, не растворяется в условиях желудка и поддерживает целостность системы. Когда система достигает нижней части желудочно-кишечного тракта, и когда повышается pH, второй полимерный слой начинает разрушаться или растворяться, в результате чего
30 внутренний гидрофильный слой и сердцевина подвергаются воздействию желудочно-кишечной среды. Активный агент, находящийся в наиболее близкой к центру части сердцевины, доставляется в нижний кишечный отдел и/или отдел толстой кишки согласно требуемому профилю высвобождения. В качестве варианта сердцевина
35 может не содержать ни одного активного агента.

Размеры и форма системы для удерживания в желудке могут повлиять на время ее нахождения в желудке. Система согласно изобретению может быть подстроена под подходящую форму и размер согласно желаемым параметрам. Система согласно изобретению предпочтительно может иметь такие формы, как, например, круглая,
40 овальная, форма капсулы, сферическая, цилиндрическая, треугольная, квадратная, прямоугольная или многоугольная. Системы из многих частиц могут упаковываться в капсулы для высвобождения в полости желудка, либо могут сжиматься и формоваться в стандартные лекарственные формы. Размер системы также является важным
45 параметром рецептуры. Обычно системы среднего размера, например с диаметром приблизительно 7-8 мм, обнаруживают более длительное нахождение в желудке по сравнению с системами больших размеров. Размер системы согласно изобретению может быть настроен в соответствии с необходимостью.

Система согласно изобретению может быть запрограммирована на обеспечение любого желаемого типа профиля высвобождения активного агента. Система может быть запрограммирована на обеспечение контролируемого по пространству и времени высвобождения активного агента. Система может являться системой

5 немедленного или модифицированного высвобождения.

Согласно варианту осуществления изобретения система составлена так, что сердцевина представляет собой плацебо, то есть не содержит активного агента. Система доставляет активный агент из слоя, содержащего активный агент, в

10 желудочный отдел и/или верхний отдел кишечника.

В одном из вариантов осуществления доставка активного агента из вышеупомянутой системы является в основном немедленной.

В другом варианте осуществления доставка активного агента из вышеупомянутой системы осуществляется посредством модифицированного высвобождения.

15 В еще одном варианте осуществления модифицированное высвобождение из вышеупомянутой системы контролируется посредством диффузии через матрицу или ее вымывания.

В качестве альтернативного варианта осуществления модифицированное высвобождение из вышеупомянутой системы контролируется посредством нанесения функционального покрытия.

20 В соответствии с вариантом осуществления изобретения система составляется как содержащая активный агент в сердцевине в дополнение к активному слою. Такая система доставляет активный агент из активного слоя в желудочный отдел и/или верхние отделы кишечника, а активный агент из отделения сердцевины в нижний отдел кишечника и/или отдел толстого кишечника желудочно-кишечного тракта.

25 Таким образом, доставка происходит импульсным способом, при этом один выброс получается немедленно после введения, а другой - после заранее определенной задержки. В различных вариантах осуществления один или оба типа выбросов могут быть выбросами модифицированного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления один и тот же активный агент включен как в сердцевину, так и в активный слой.

30 В других вариантах осуществления в сердцевину и в активный слой включены различные активные агенты.

В определенных вариантах осуществления изобретения система составлена таким образом, что в ней отсутствует слой, содержащий активный агент, который покрывает полимерный слой. Таким образом, система содержит сердцевину, один или несколько полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное

40 пустое пространство. Активный агент находится в сердцевине и доставляется в нижний отдел кишечника и/или отдел толстого кишечника при пероральном введении системы. Высвобождение может быть немедленным или модифицированным.

В альтернативном варианте осуществления первый полимерный слой отсутствует, и гидрофильный материал, содержащийся в нем, включен в сердцевину. Сердцевина в таком случае может быть получена с содержанием высокого процента влаги, а также таким образом, чтобы ее поверхность имела низкую степень прилипания к лежащему

50 поверх нее полимерному слою. Таким образом, система состоит из сердцевины, содержащей гидрофильный материал, полимерного слоя, содержащего полимер, в основном нерастворимый в желудочной жидкости, слой, содержащий активный агент, и предварительно подготовленное пустое пространство, которое в основном находится между сердцевиной и полимерным слоем.

Любые такие или другие модификации, которые очевидны квалифицированному специалисту в данной области техники на основании настоящего описания и которые укладываются в объем изобретения, также считают включенными в изобретение.

Как ясно из предшествующего описания, система согласно изобретению имеет следующие преимущества.

Система согласно изобретению имеет предварительно подготовленное пустое пространство. Для активации механизма ее плавучести не требуется действия желудочной жидкости. Таким образом, ее правильное функционирование является в основном не зависимым от характеристик желудка. Система является усовершенствованной, но при этом простой, функционально воспроизводимой и с возможностью увеличения масштаба производства. Ее легко получать, она поддается широкомасштабному получению, не требует сложного оборудования и использует обычные сырьевые материалы, являющиеся биологически разлагаемыми, нетоксичными и биологически совместимыми.

Система также является гибкой по составу и может программироваться по пространству и времени для достижения любого желаемого типа профиля доставки активного агента. Она может обеспечивать доставку посредством одной системы двух различных активных агентов-кандидатов, имеющих различные конкретные области «окна абсорбции». Она является универсальной по типу активного агента, который может включаться в нее; активный агент может быть растворимым и нерастворимым в воде, слабодозированным и высокодозированным.

Система также может обеспечивать непрерывный подвод активного агента в желудочный отдел, в результате чего профили концентрации в плазме находятся в узком диапазоне, и происходит меньше изменений в уровне плазмы, что является чрезвычайно важным для агентов с небольшим терапевтическим индексом.

Различные модификации системы согласно изобретению могут быть получены без отхода от существа и объема изобретения. Приведенные ниже неограничивающие примеры иллюстрируют различные варианты осуществления изобретения и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем изобретения.

Примеры 1-8

Таблица 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
Ингредиент	Количество (%)							
Сердцевина								
Моногидрат лактозы	-	50,0	40,0	-	-	78,0	80,0	79,0
Микрокристаллическая целлюлоза	59,0	20,0	43,5	83,5	59,0	-	19	-
Крахмал	30,0	29,5	-	-	30,0	-	-	-
Поливинилпирролидон	-	-	-	15,0	-	20,0	-	20,0
Ксантановая камедь	10,0	-	15,0	-	10,0	-	-	-
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество
Коллоидный диоксид кремния	-	-	0,5	0,5	-	-	0,5	-
Стеарат магния	1,0	0,5	-	1,0	1,0	-	0,5	1,0
Глицерилбегенат	-	-	1,0	-	-	2,0	-	-
Первый полимерный слой								
Поливинилпирролидон (повидон)	-	10,0	-	-	-	15,0	15,0	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	20,0	-	15,0	-	-	15,0
Сополимер винилацетата/винилпирро-лидона 60/40	-	-	-	15,0	-	-	-	-
Поли(метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид)	15,0	-	-	-	-	-	-	-
Изопропиловый спирт	-	достаточное количество	-	-	-	-	достаточное количество	-
Этанол	достаточное количество	-	-	-	-	-	-	-
Очищенная вода		-	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество
Второй полимерный слой								
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:2	-	24,0	-	-	24,0	-	16,34	24,0
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1	-	-	-	28,0	-	-	7,0	-
Триэтилцитрат	-	7,0	-	8,0	7,0	-	7,0	7,0
Поли(метакриловая кислота, этилакрилат) 1:1	-	-	-	-	-	22,5	-	-
Этилцеллюлоза	-	-	35,0	-	-	-	-	-
Ацетат целлюлозы	25,67	-	-	-	-	-	-	-
Фталат гидроксипропилметилцеллюлозы	-	-	-	-	-	-	-	-
Ацетилированный трибутилцитрат	-	-	7,0	-	-	-	-	-
Полиэтиленгликоль	7,7							
Ацетон	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество
Изопропиловый спирт	-	достаточное количество	-	-	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество
Очищенная вода	-	достаточное количество	-	-	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Тальк	-	11.67	-	11.67	11.67	-	11.67	11.67

Примеры 9-15

Таблица 2

	9	10	11	12	13	14	15
Ингредиент	Количество (%)						
Сердцевина							
Моногидрат лактозы	-	-	82,5	54,0	-	-	51,0
Микрокристаллическая целлюлоза	81,5	95,5	-	25,0	81,5	96,0	30,0
Крахмал	-	-	-	-	-	-	-
Поливинилпирролидон	15,0	-	-	20,0	15,0	-	15,0
Ксантановая камедь	-	-	15,0	-	-	-	-
Очищенная вода	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество
Коллоидный диоксид кремния	1,0	2,0	-	-	1,0	2,0	1,0
Стеарат магния	0,5	1,0	1,0	1,0	0,5	-	1,0
Глицерилбегенат	2,0	1,5	1,5	-	2,0	2,0	2,0
Первый полимерный слой							
Поливинилпирролидон (повидон)	-	-	15,0	-	-	10,0	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	15,0	-	20,0	-	-	20,0
Сополимер винилацетата/винилпирролидона 60/40	15,0	-	-	-	15,0	-	-
Поли(метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид)	-	-	-	-	-	-	-
Изопропиловый спирт	-	-	достаточное количество	-	-	достаточное количество	-
Этанол	-	-	-	-	-	-	-
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество
Второй полимерный слой							
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:2	-	-	-	-	24,0	-	-
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1	-	-	28,0	-	-	-	-
Триэтилцитрат	-	-	8,0	-	7,0	-	-
Поли(метакриловая кислота, этилакрилат) 1:1	-	35,2	-	-	-	-	-
Этилцеллюлоза	-	-	-	-	-	35,0	-
Ацетат целлюлозы	-	-	-	-	-	-	38,25
Фталат гидроксипропилметилцеллюлозы	27,8	-	-	27,8	-	-	-
Ацетилованный трибутилцитрат	-	-	-	-	-	7,0	-
Полиэтиленгликоль	-	-	-	-	-	-	9,56
Ацетон	-	-	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Изопропиловый спирт	-	-	-	-	достаточное количество	-	-
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	-	достаточное количество	достаточное количество	-	-
Тальк	-	-	11,67	-	11,67	-	-

Примеры 1-15 иллюстрируют различные составы сердцевина, первого полимерного слоя и второго полимерного слоя системы согласно настоящему изобретению.

Ингредиенты сердцевина фильтруются и смешиваются. В случае влажной грануляции вяжущее вещество поливинилпирролидон или ксантановая камедь растворяется в очищенной воде и добавляется к смеси вплоть до достижения конечной точки грануляции. Гранулы высушиваются, смешиваются с глидантом/смазывающим веществом и затем сжимаются в ротационном компрессоре таблеток в таблетки сердцевина. В примерах 7, 10 и 14 ингредиенты фильтруются, смешиваются и затем напрямую прессуются в таблетки сердцевина.

Таблетки сердцевина, получаемые в каждом случае, предварительно прогреваются в соответствующем оборудовании для нанесения покрытий. Раствор полимера в растворителе напыляется на таблетки, и нанесение покрытия осуществляется до достижения желаемого увеличения массы, максимально - приблизительно 50% по массовой доле, с целью формирования первого полимерного слоя. Для второго полимерного слоя раствор/дисперсия таких ингредиентов, как полимер, пластификатор и вещество, препятствующее скольжению (как упомянуто в примерах, приведенных в таблицах 1 и 2), наносится на предварительно прогретые таблетки до

достижения желаемого увеличения веса, максимально - приблизительно 50% по массовой доле.

Горячий воздух (от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C) воздействует на покрытые таблетки в течение приблизительно 2 часов, в результате чего происходит расширение и затвердевание полимерного слоя. Последующее охлаждение приводит к образованию встроенного пустого пространства внутри системы и понижает плотность системы.

Пример 16

Таблица 3				
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) A	Количество (мг/таблетка) B	Количество (мг/таблетка) C	Количество (мг/таблетка) D
Карведилол	6,25	6,25	6,25	6,25
Поливинилпирролидон	15,0	25,0	20,83	30,0
Полиэтиленгликоль	3,125	6,25	3,125	6,25
Этилцеллюлоза	12,45	6,35	6,21	12,45
Дибутилсебацат	6,22	3,17	3,102	6,22
Поливинилпирролидон	6,51	7,0	6,51	8,5
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте				

Карведилол был суспендирован в водном растворе поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля и был загружен в любые из предварительно сформированных систем с полостями, упомянутых в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытий. Этилцеллюлоза была смешана с дибутилсебацатом и поливинилпирролидоном и нанесена на систему, в которую был загружен активный агент. Далее система подвергалась высушиванию.

Растворение системы изучалось в 900 мл имитированной желудочной жидкости при 37°C, в устройстве USP типа II, 50 об./мин. Как видно на фиг.2, тестовый продукт продемонстрировал пролонгированное высвобождение в течение периода приблизительно 12 часов.

Пример 17

Таблица 4					
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) A	Количество (мг/таблетка) B	Количество (мг/таблетка) C	Количество (мг/таблетка) D	Количество (мг/таблетка) E
Метформина гидрохлорид	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0
Этилцеллюлоза	150,0	175,0	200,0	250,0	300,0
Дибутилсебацат	34,5	40,25	47,94	62,5	75,0
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте					

Дибутилсебацат смешивался с коллоидным раствором этилцеллюлозы. Метформина гидрохлорид был растворен в очищенной воде и добавлен в вышеуказанный коллоидный раствор, после чего загружался в системы с предварительно сформированными пустотами, упомянутые в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия.

Растворение системы изучалось в условиях, аналогичных приведенным в примере 16. Профиль растворения сравнивался с контролем Glumetza® 500 мг. Как видно на фиг.3, тестовый продукт продемонстрировал высвобождение, сравнимое с контрольным продуктом.

Пример 18

Таблица 5					
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D	Количество (мг/таблетка) E
Фенофибрат	145,0	145,0	145,0	145,0	145,0
Лаурилсульфат натрия	2,9	3,0	4,0	3,5	4,5
Поливинилпирролидон	145,0	145,0	145,0	72,5	72,5
Полиэтиленгликоль	29,0	30,0	40,0	35,0	45,0
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте					

Лаурилсульфат натрия, поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль были растворены в воде. К вышеупомянутому раствору был добавлен фенофибрат, и было получено перемешивание. Полученная смесь загружалась в системы с предварительно сформированными полостями, упомянутые в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия.

Растворение системы изучалось в 900 мл 0,05 М лаурилсульфата натрия при 37°C, в устройстве USP типа II, 75 об./мин. Полное растворение гидрофобного фенофибрат наблюдалось в течение часа, что показано на фиг.4.

Пример 19

Таблица 6				
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D
Внутренний слой				
Сульфат псевдоэфедрина	240,0	240,0	240,0	240,0
Этилцеллюлоза	90,0	80,0	70,0	60,0
Ацетилованный трибутилцитрат	22,5	20,0	21,0	18,0
Повидон	15,0	16,0	17,5	18,0
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Наружный слой				
Лоратидин	10,0	10,0	10,0	10,0
Поливинилпирролидон	5,0	5,0	10,0	15,0
Полиэтиленгликоль	1,5	1,5	3,0	4,5
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте				

Внутренний слой: Коллоидный раствор этилцеллюлозы был смешан с ацетилованным трибутилцитратом и повидоном в воде. Сульфат псевдоэфедрина был смешан с вышеупомянутой смесью и загружен в системы с предварительно сформированными полостями, упомянутые в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия.

Наружный слой: Поливинилпирролидон был растворен в воде, также был добавлен полиэтиленгликоль. Затем был добавлен и перемешан лоратидин. Раствор был распылен на систему, в которую был загружен псевдоэфедрин, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью получения двухслойного продукта.

Профили растворения обоих активных агентов изображены на фиг.5 и 6. Как видно, лоратидин демонстрирует немедленное высвобождение в течение 2 часов, тогда как псевдоэфедрин высвобождается модифицированным образом в течение периода 24 часов.

Пример 20

Таблица 7					
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D	Количество (мг/таблетка) Е
Баклофен	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
Повидон	5,0	2,5	7,0	10,0	2,0
Полиэтиленгликоль	1,0	0,5	1,4	2,0	2,0
Лаурилсульфат натрия	0,08	1,0	0,4	0,2	0,2
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Сополимер поли(метакрилата)	25,5	30,0	20,5	35,2	40,0
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте					

Баклофен был растворен в повидоне, лаурилсульфате натрия и растворе полиэтиленгликоля в очищенной воде. Раствор был загружен в системы с предварительно сформированными полостями, упомянутые в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия. Сердцевина, в которую был загружен баклофен, затем покрывались коллоидным раствором сополимера полиметакрилата в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия. Таблетки с нанесенным покрытием высушивались при подходящей температуре в течение 2 часов.

Растворение системы изучалось в 900 мл имитации желудочной жидкости при 37°C, в устройстве USP типа II, 50 об./мин. Как видно на фиг.7, система продемонстрировала пролонгированное высвобождение в течение периода приблизительно 24 часов.

Пример 21

Таблица 8				
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D
Сердцевина				
Ацетат лейпролида	1,0	1,0	1,0	1,0
Микрокристаллическая целлюлоза	93,0	94,0	94,5	93,5
Кроскармеллоза натрия	4,0	3,0	3,0	3,5
Стеарат магния	2,0	2,0	1,5	2,0
Первый полимерный слой				
Поливинилпирролидон	15,0	15,0	20,0	25,0
Изопропиловый спирт	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Второй полимерный слой				
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат)	25,5	35,0	40,0	45,0
Ацетон #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Изопропиловый спирт #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Триэтилцитрат	8,92	12,25	14,0	15,75
Тальк	10,25	17,5	20,0	22,5
Слой, в котором содержится активный агент				
Бикалутамид	50,0	50,0	50,0	50,0
Поливинилпирролидон	5,0	3,0	4,0	4,5
Полиэтиленгликоль	1,0	0,6	0,8	0,9
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество

Не присутствует в конечном продукте

Ацетат лейпролида был смешан с микрокристаллической целлюлозой и затем перемешан с кроскармеллозой натрия и стеаратом магния. Смесь была спрессована в таблетки на ротационной компрессорной машине для изготовления таблеток с образованием сердцевин. Полученные таким способом сердцевин были предварительно нагреты и покрыты раствором поливинилпирролидона на соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования первого полимерного слоя. Далее система покрывалась пластифицированным раствором сополимера акриловой кислоты в ацетоне и изопропиловом спирте на соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования второго полимерного слоя.

Горячий воздух (приблизительно 40-150°C) воздействовал на покрытые таблетки в течение приблизительно 1,5 часа, в результате чего происходило расширение и затвердевание полимерного слоя. Последующее охлаждение приводит к образованию пустого пространства внутри системы.

Бикалутамид, растворенный в поливинилпирролидоне и полиэтиленгликоле, был загружен в систему на оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования активного слоя.

Изучалось растворение системы с использованием следующего метода изменения pH: pH 1,2 (750 мл) - 2 часа, pH 4,5 - 1 час, pH 6,8 - 3 часа и pH 7,4 буферный раствор в лаурилсульфате натрия (1000 мл), при 37°C, устройство USP типа II, 75 об./мин. Как видно на фиг.8, бикалутамид высвобождался в течение четырех часов (тест I), тогда как высвобождение лейпролида, содержащегося в сердцевине, начиналось по прошествии 6 часов и заканчивалось после 10 часов (тест II).

Пример 22

Таблица 9				
Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D
Сердцевина				
Такролимус	2,5	2,5	2,5	2,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,6	3,0	2,5	3,0
Дихлорметан #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Этанол #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Лактоза	89,9	89,0	90,5	89,0
Кроскармеллоза натрия	3,0	3,5	3,0	4,0
Стеарат магния	2,0	2,0	1,5	1,5
Первый полимерный слой				
Поливинилпирролидон	15,0	15,0	20,0	25,0
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Второй полимерный слой				
Поли(метакриловая кислота, метилметакрилат)	25,5	35,0	40,0	45,0
Ацетон #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Изопропиловый спирт #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Триэтилцитрат	8,92	12,25	14,0	15,73
Тальк	10,25	17,5	20,0	22,5

Слой, в котором содержится активный агент				
Такролимус	2,5	2,5	2,5	2,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,6	3,0	2,5	3,0
Дихлорметан #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Этанол #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
# Не присутствует в конечном продукте				

Такролимус был растворен в растворе гидроксипропилметилцеллюлозы в дихлорметане и этаноле. Смесь была загружена в часть порошка лактозы и высушена с целью удаления растворителей. Вышеуказанная смесь была затем смешана с оставшейся лактозой, кроскармелозой натрия и стеаратом магния. Смесь была спрессована в таблетки на ротационной компрессорной машине для изготовления

таблеток с образованием сердцевин. Полученные таким способом сердцевинки были предварительно нагреты и покрыты раствором поливинилпирролидона на соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования первого полимерного слоя. Далее система покрывалась пластифицированным раствором сополимера акриловой кислоты в ацетоне и изопропиловом спирте на соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования второго полимерного слоя.

Горячий воздух (40-150°C) воздействовал на покрытые таблетки в течение приблизительно 4 часов, в результате чего происходило расширение и затвердевание полимерного слоя. Последующее охлаждение приводит к образованию пустого пространства внутри системы.

Раствор такролимуса и гидроксипропилметилцеллюлозы в дихлорметане и этаноле был загружен в вышеописанные таблетки на соответствующем оборудовании для нанесения покрытия с целью формирования активного слоя.

Изучалось растворение системы с использованием следующего метода изменения pH: pH 1,2 - 2 часа, pH 4,5 - 1 час, pH 6,8 - 1 час и буфер с pH 7,4 при 37°C, устройство USP типа II, 75 об./мин. Как видно на фиг.9, такролимус высвобождался в течение периода 12 часов.

Пример 23

Таблица 10	
Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Сердцевина	
Моногидрат лактозы	80,0
Микрористаллическая целлюлоза	19,0
Стеарат магния	1,0
Слой, в котором содержится активный агент	
Баклофен	10,0
Поливинилпирролидон	3,0
Итого	13,0

Моногидрат лактозы и микрористаллическая целлюлоза были смешаны вместе в соответствующем смесителе. Стеарат магния был затем смешан с вышеупомянутой порошковой смесью. Смесь была спрессована на ротационной компрессорной машине для изготовления таблеток с образованием таблеток сердцевинки массой 100 мг. Таблетки покрывались водным/неводным раствором сополимера винилпирролидона-винилацетата. Дополнительное покрытие наносилось полимерами/сополимерами акрилата (Eudragit L-100 + Eudragit S-100) с триэтилцитратом в качестве

пластификатора в смеси ацетон/изопропиловый спирт. Покрытые таблетки подвергались нагреванию при температурах в диапазоне от 40 до 150°C. После расширения покрытого слоя тепло переставало подаваться, и таблетки опрыскивались водным раствором баклофена и поливинилпирролидона.

Пример 24

Таблица 11

Тест 1

№	Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D	Количество (мг/таблетка) Е
1	Нимесулид	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
2	Гидроксипропилметилцеллюлоза	30,0	22,62	33,25	20,55	42,5
3	Полиэтиленгликоль	4,5	3,39	6,65	4,11	6,37
4	Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество

Не присутствует в конечном продукте

Таблица 12

Тест 2

№	Ингредиент	Количество (мг/таблетка) А	Количество (мг/таблетка) В	Количество (мг/таблетка) С	Количество (мг/таблетка) D	Количество (мг/таблетка) Е
1	Нимесулид	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00
2	Гидроксипропилметилцеллюлоза	33,25	20,55	29,99	35,52	40,25
3	Полиэтиленгликоль	4,98	4,11	4,49	5,32	8,05
4	Очищенная вода #	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество

Не присутствует в конечном продукте

Гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и нимесулид растворялись в очищенной воде. Раствор загружался в систему с предварительно сформированной полостью, упомянутую в примерах 1-15, в соответствующем оборудовании для нанесения покрытия.

Изучалось растворение систем в 0,001 н. HCl в 1% SLS при 37°C, устройство USP типа II, 75 об./мин. Раствор тестовых систем сравнивался с контролем - таблетками Аулина® 200 мг. Как видно из приведенной ниже таблицы 13, хотя контроль показал полное растворение в течение 15 минут, обе тестовых системы (тест 1В и тест 2С) продемонстрировали пролонгированное высвобождение в течение периода приблизительно 6 часов.

Таблица 13

Время (часов)	Суммарный % высвобождения		
	Тест 1В	Тест 2С	Контроль
0	0,0	0,0	0
1	17,0	15,3	102
2	38,6	23,8	
3	60,1	37,0	
4	79,2	51,8	
5	90,9	71,7	
6	99,1	94,3	
7	101,5	97,7	
8		100,1	

Биологические исследования на людях-добровольцах

Название: Случайное, без контроля плацебо, сбалансированное, с тремя обработками, в течение трех интервалов, с тремя последовательностями, с однократной дозой перекрестное исследование биоэквивалентности таблеток нимесулида 150 мг (тест 1В) и таблеток нимесулида 200 мг (тест 2С), с 2 таблетками

Аулина® (нимесулид 100 мг) (контрольный продукт) получения Helsinn Healthcare SA, Швейцария, у 6 здоровых взрослых мужских человеческих особей в условиях кормления.

Взятие проб крови: В каждом интервале собиралось всего 12 проб крови (5 мл каждая). Первый образец был собран в течение 1 часа до введения препарата (час 0,0), а последующие пробы были взяты в 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 16,0, 20,0 и 24,0 часа после введения препарата.

Фармакокинетические параметры: Фармакокинетический анализ выполнялся для концентрации в плазме и временных данных по нимесулиду с применением бескамерной модели WinNonLin® Enterprise, версия 5.0.1, Фарсайт, США. Были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , Kel и $t_{1/2}$.

Аналитическая проверка: Концентрация нимесулида в плазме измерялась проверенным аналитическим методом с использованием ЖХ-МС/МС.

Статистический анализ: Статистический анализа получался для фармакокинетических параметров с применением статистического программного обеспечения SAS® (Версия: 9.1; SAS Institute Inc., США).

Результат

На фиг.10 показано графическое сравнение временных профилей нормализованной по дозе концентрации в плазме для тестового и контрольного продуктов.

Фармакокинетические параметры (статистический анализ)

Таблица 14

Краткое изложение статистических сравнений нормализованных по дозе результатов для нимесулида для теста 1В, теста 2С и контроля

Параметр	Средние по методу наименьших квадратов ¹					
	Тест 1	Контроль	Отношение ²	Тест 2	Контроль	Отношение ²
T_{max} (ч)	9,67	2,83	3,412*	8,56	2,83	3,022*
Ke (1/ч)	0,1863	0,1959	0,951	0,2039	0,1959	1,041
$T_{1/2}$ (ч)	3,97	4,10	0,967	5,30	4,10	1,291
Логарифмические данные						
AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	120	130	0,917	109	130	0,839
AUC_{inf} (нг·ч/мл)	127	134	0,947	128	134	0,953
C_{max} (нг/мл)	12,5	17,2	0,726*	12,4	17,2	0,717*
1. Геометрические средние наименьших квадратов для логарифмических данных. 2. Отношение, рассчитанное как среднее для наименьших квадратов в случае теста, деленное на среднее для наименьших квадратов в случае контроля. * Сравнение определялось как статистически значимое посредством дисперсионного анализа ($\alpha=0,05$).						

Выводы: Значение T_{max} для тестовой рецептуры возросло (8-10 часов) по сравнению с рецептурой нимесулида для немедленного высвобождения при T_{max} - 2-3 часа. Значение C_{max} для тестовых продуктов снизилось по сравнению с контрольным продуктом. Было обнаружено, что значения AUC для тестовых и контрольных продуктов аналогичны.

Формула изобретения

1. Система для программируемой по пространству и времени доставки фармацевтически активного агента, содержащая сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство; при этом фармацевтически активный агент находится в сердцевине, или любом из слоев системы, или как в сердцевине, так и в любом из слоев

системы.

2. Система по п.1, в которой предварительно подготовленное пустое пространство находится между двумя или более полимерными слоями или между сердцевинной и полимерным слоем (слоями) системы.

3. Система по п.2, содержащая сердцевину, полимерный слой, слой, содержащий фармацевтически активный агент, покрывающий полимерный слой, и предварительно подготовленное пустое пространство, предпочтительно, также содержащее дополнительный полимерный слой, покрывающий сердцевину.

4. Система по п.3, в которой фармацевтически активный агент также находится в сердцевине, и в которой фармацевтически активный агент является тем же самым или отличным от агента, находящегося в слое, содержащем фармацевтически активный агент.

5. Система по п.3, содержащая сердцевину, необязательно содержащую фармацевтически активный агент; первый полимерный слой, содержащий гидрофильный или гидрофобный материал; второй полимерный слой, содержащий полимер, в основном нерастворимый в желудочной жидкости;

слой, содержащий активный агент, покрывающий второй полимерный слой; и предварительно подготовленное пустое пространство, находящееся между первым полимерным слоем и вторым полимерным слоем.

6. Система по п.5, помимо прочего содержащая дополнительный слой, нанесенный на слой, содержащий активный агент, сердцевину или второй полимерный слой, при этом дополнительный слой содержит гидрофильный материал.

7. Система по п.5, в которой сердцевина содержит от приблизительно 10% до приблизительно 99,5% по массовой доле растворителя, от приблизительно 0% до приблизительно 50% по массовой доле вяжущего вещества и от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массовой доле смазывающего вещества.

8. Система по п.5, в которой сердцевина содержит фармацевтически активный агент и усилитель абсорбции, при этом усилитель абсорбции выбирается из группы, включающей компоненты разупорядочения клеточной оболочки, растворители, стероидные детергенты, хелаторы, такие как ЭДТА, лимонная кислота, салицилат натрия; поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, бензалконий хлорид, фармацевтически активный полиоксиэтилен, 23-лаурилэфир; желчные соли, такие как дезоксихолат натрия, гликохолат натрия, таурохолат натрия; жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота; поверхностно-неактивные вещества, такие как цикломочевины, циклодекстрины; полисорбаты, аprotинин, азин, алифатические гликозиды, хитозан, ментол и сульфат декстрана.

9. Система по п.5, в которой гидрофильный материал первого полимерного слоя выбирается из группы, включающей целлюлозу, алкилцеллюлозы, соли щелочных металлов карбоксиалкилцеллюлоз, полисахариды, полиакриловые кислоты и их соли, полиметакриловые кислоты и их соли, сополимеры метакрилата, виниловые полимеры и сополимеры, полимеры и сополимеры полиалкиленоксида, а также влагопоглощающие или растворяющиеся за счет поглощения влаги материалы, причем гидрофильный материал первого полимерного слоя выбирается из группы, включающей поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер винилпирролидона-винилацетата и гидроксикалцилцеллюлозы, в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 100% слоя по массовой доле, причем

наносимый гидрофильный материал составляет от приблизительно 2% до приблизительно 50% системы по массовой доле.

10. Система по п.5, в которой полимер второго полимерного слоя выбирается из группы, включающей кишечные производные целлюлозы, кишечные полимеры и сополимеры, основанные на акриловой кислоте, кишечные полимеры и сополимеры, основанные на малеиновой кислоте, кишечные производные поливинила, зеин, шеллак, эфиры целлюлозы, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и разлагаемые ферментами полимеры и, более предпочтительно, полимер второго полимерного слоя выбирается из группы, включающей полимеры и сополимеры, основанные на акриловой и метакриловой кислотах, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат ацетатцеллюлозы, предпочтительно, в которой второй полимерный слой содержит от приблизительно 10% до приблизительно 100% по массовой доле полимера, от приблизительно 0% до приблизительно 40% по массовой доле пластификатора и от приблизительно 0% до приблизительно 50% по массовой доле противоскрепляющего агента, и полимер второго полимерного слоя составляет от приблизительно 5% до приблизительно 50% системы по массовой доле.

11. Система по п.5, в которой слой, содержащий фармацевтически активный агент, содержит фармацевтически активный агент и матричный материал или покрытие контролирующего скорость материала, выбранного из группы, включающей природные и синтетические полимеры, камеди растительного, животного, минерального или синтетического происхождения, замещенные или незамещенные углеводороды, жирные кислоты, жирные спирты, глицеридовые эфиры жирных кислот, минералы, растительные масла и воски и, предпочтительно, выбранного из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, этилцеллюлозу и сополимеры поли(метакрилата).

12. Система по п.5, в которой слой, содержащий активный агент, содержит мукоадгезивное вещество.

13. Система по п.2, в которой фармацевтически активный агент выбирается из группы, включающей активные агенты, используемые при болезни Альцгеймера, антибиотики, противовозвращенные агенты, антимукардиновые агенты, противовирусные агенты, обезболивающие средства, агенты для акромегалии, стероидные и нестероидные противовоспалительные агенты, анальгетики, противоастматические средства, противораковые агенты, антикоагулянтные и антитромботические агенты, антиконвульсанты, противодиабетические средства, противорвотные средства, препараты против злоупотребления алкоголем, противоглаукомные, противоаллергенные, антигистаминные противомикробные агенты, противопаркинсонские, антиагрегантные агенты, противоревматические агенты, противоспазматические и антихолинергические агенты, противокашлевые средства, ингибиторы карбонангидразы, сердечно-сосудистые агенты, ингибиторы холинэстеразы, лекарства для нарушений ЦНС, стимуляторы ЦНС, контрацептивы, средства лечения кистозного фиброза, агонисты допаминового рецептора, средства лечения эндометриоза, средства для терапии эректильной дисфункции, дезинфекционные вещества для мочевых путей, агенты фертильности, желудочно-кишечные агенты, иммуномодуляторы и иммуносупрессоры, витамины, пищевые продукты, усилители памяти, лекарства против мигрени, мышечные релаксанты, аналоги нуклеозидов, средства лечения остеопороза, активные агенты для органов дыхания, парасимпатомиметические агенты, простагландины, ингибиторы P-gr,

психотерапевтические агенты, седативные средства, снотворные средства и транквилизаторы, агенты, используемые при раннеутренних патологиях, макромолекулы, такие как белки, полипептиды, полисахариды, вакцины, антигены, антитела, активные агенты, используемые при кожных болезнях, стероиды и гормоны, а также комбинации вышеперечисленного.

14. Система по п.2, в которой фармацевтически активный агент выбирается из группы, включающей нимесулид, карведилол, фенофибрат, такролимус, баклофен, метформин, лоратидин, сульфат псевдоэфедрина, бикалутамид, трамадол, лейпролид, эналаприл, каптоприл, бенazeприл, лизиноприл, ранитидин, фамотидин, дилтиазем, пропранолол, верапамил, нифедипин, ацикловир, ципрофлоксацин, симвастатин, аторвастатин, дазатиниб, правастатин, ловастатин, селегилин, мидазолам, глимепирид, глипизид и нефазодон.

15. Система по п.2, в которой фармацевтически активный агент выбирается из класса активных агентов, имеющих повышенную растворимость при желудочном pH, активных агентов, предпочтительно всасываемых через проксимальный отдел желудочно-кишечного тракта, активных агентов, которые действуют локально в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта и активных агентов, разлагающихся под воздействием pH кишечника и/или ферментов, и где фармацевтически активный агент присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 85% системы по массовой доле.

16. Система по п.2, где система является системой немедленного высвобождения или системой модифицированного высвобождения, и где система вводится перорально и удерживается в желудочном отделе в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 18 ч.

17. Система по п.5, в которой система демонстрирует импульсное высвобождение, при пероральном введении, и где активный агент, находящийся в слое, содержащем фармацевтически активный агент, доставляется в желудочный отдел и/или верхний отдел кишечника как один выброс, а фармацевтически активный агент, находящийся в сердцевине, доставляется в нижний отдел кишечника и/или отдел толстого кишечника как другой выброс, и в которой один или оба выброса являются выбросами модифицированного высвобождения.

18. Система по п.2, содержащая сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, в которой фармацевтически активный агент находится в сердцевине и в которой фармацевтически активный агент доставляется посредством немедленного или модифицированного высвобождения в нижний отдел кишечника и/или отдел толстого кишечника при пероральном введении системы и где, если фармацевтически активный агент доставляется посредством модифицированного высвобождения, сердцевина содержит контролирующей скорость материал в форме матрицы или покрытия.

19. Система по п.2, содержащая сердцевину, которая содержит гидрофильный материал; полимерный слой, содержащий полимер, в основном нерастворимый в желудочной жидкости;

слой, содержащий активный агент;

и предварительно подготовленное пустое пространство, при этом предварительно подготовленное пустое пространство находится между сердцевиной и полимерным слоем.

20. Система по п.2, в которой система имеет форму таблетки, капсулы, капли или

пилюли, и где таблетка является круглой, овальной, имеет форму капсулы, сферической, цилиндрической, треугольной, квадратной, прямоугольной или многоугольной по форме.

21. Способ получения системы по п.1, включающей сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, при этом способ включает стадии:

i. получения сердцевины или использования предварительно сформированной сердцевины, необязательно, с фармацевтически активным агентом;

ii. необязательного покрытия сердцевины гидрофильным материалом с целью формирования первого полимерного слоя;

iii. дополнительного покрытия системы полимером, в основном нерастворимым в желудочной жидкости, с целью формирования второго полимерного слоя;

iv. подвода энергии и/или обеспечения вакуума в течение периода времени в диапазоне от приблизительно нескольких секунд до приблизительно 5 ч, в результате чего происходит расширение второго полимерного слоя и образования пустого пространства; и

v. необязательного покрытия системы, полученной на стадии iv), фармацевтически активным агентом, с целью формирования слоя, содержащего фармацевтически активный агент.

22. Способ по п.21, включающий стадии:

i. получения сердцевины в форме таблетки, необязательно, с фармацевтически активным агентом;

ii. покрытия сердцевины гидрофильным материалом с целью формирования первого полимерного слоя;

iii. покрытия системы, полученной на стадии ii), полимером, в основном нерастворимым в желудочной жидкости, с целью формирования второго полимерного слоя;

iv. подвода тепла в диапазоне температур от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C после стадии iii), вызывающего расширение второго полимерного слоя, и последующего охлаждения, приводящего к образованию пустого пространства; и

v. покрытия системы, полученной на стадии iv), фармацевтически активным агентом с целью формирования слоя, содержащего фармацевтически активный агент.

23. Способ по п.21, помимо прочего включающий стадию нанесения дополнительного слоя на слой, содержащий фармацевтически активный агент, на сердцевину или второй полимерный слой, при этом дополнительный слой содержит гидрофильный материал.

24. Способ по п.21, в котором пустое пространство содержит воздух, пар, газ, смесь газов или частичный вакуум.

25. Способ по п.21, в котором слой, содержащий фармацевтически активный агент, наносят в виде раствора или коллоидного раствора фармацевтически активного агента и эксципиента.

26. Способ по п.21, в котором слой, содержащий фармацевтически активный агент, получают путем нанесения слоя фармацевтически активного агента, после которого происходит нанесение слоя материала, контролирующего скорость.

27. Система для программируемой по пространству и времени доставки фармацевтически активного агента, содержащая сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное

пустое пространство; где фармацевтически активный агент находится в сердцевине или в других слоях системы, и при этом предварительно подготовленное пустое пространство находится между двумя или более полимерными слоями или между сердцевинной и одним или более полимерными слоями системы, характеризующаяся тем, что она удерживается в желудочном отделе в течение пролонгированного периода времени.

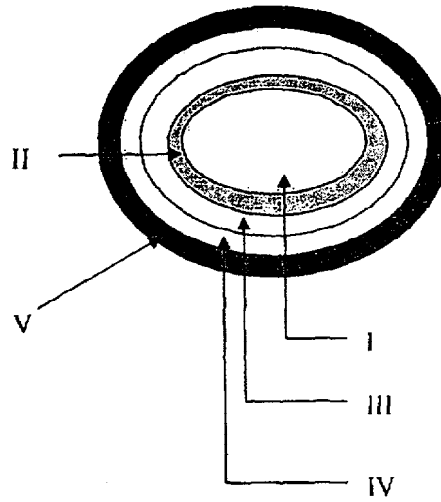
28. Способ получения системы для программируемой по пространству и времени доставки фармацевтически активного агента, содержащей сердцевину, один или более полимерных слоев, покрывающих сердцевину, и предварительно подготовленное пустое пространство, где фармацевтически активный агент находится в сердцевине или в других слоях системы, где указанная система имеет меньшую плотность, чем желудочная жидкость, включающий стадию формирования пустого пространства внутри системы за счет расширения одного или более ее отделений, при этом расширение обусловлено созданием положительного или отрицательного давления в системе.

29. Способ по п.28, в котором положительное давление является давлением пара, образующимся в результате подвода энергии, и в котором отрицательное давление создается в результате обеспечения вакуума.

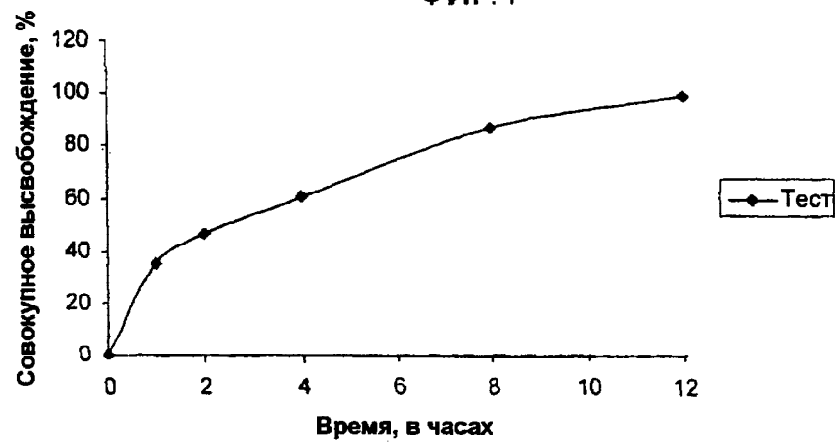
30. Способ по п.28, в котором расширение обусловлено комбинированным обеспечением энергией и вакуумом.

31. Способ по п.28, в котором энергия является теплом, подводимым в диапазоне температур от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C и в течение периода времени от приблизительно нескольких секунд до приблизительно 5 ч.

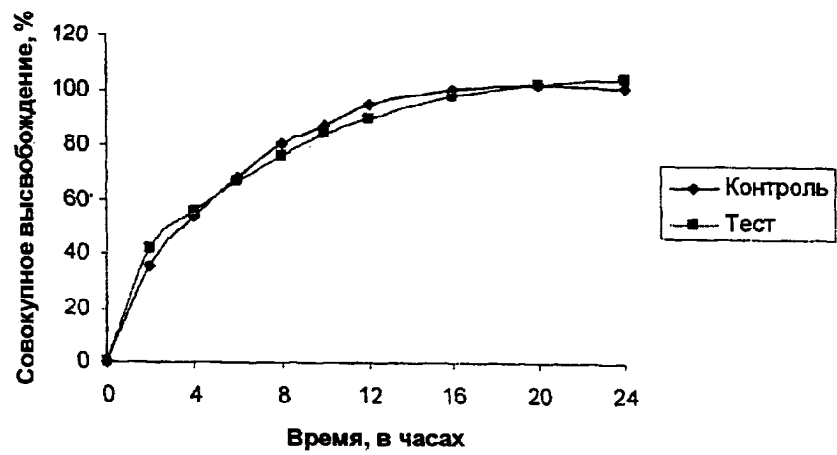
32. Система, полученная способом по п.28.



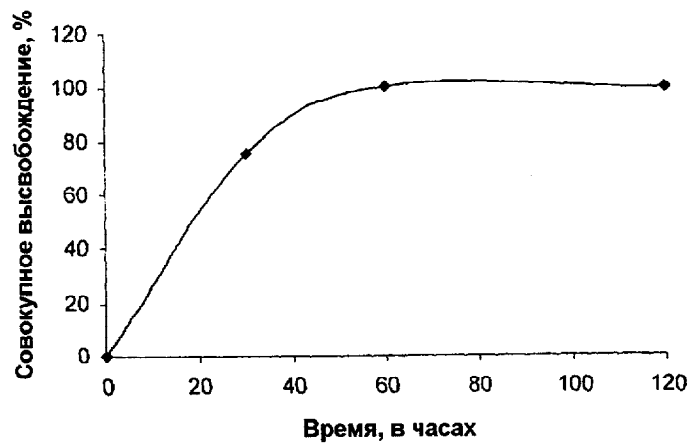
ФИГ.1



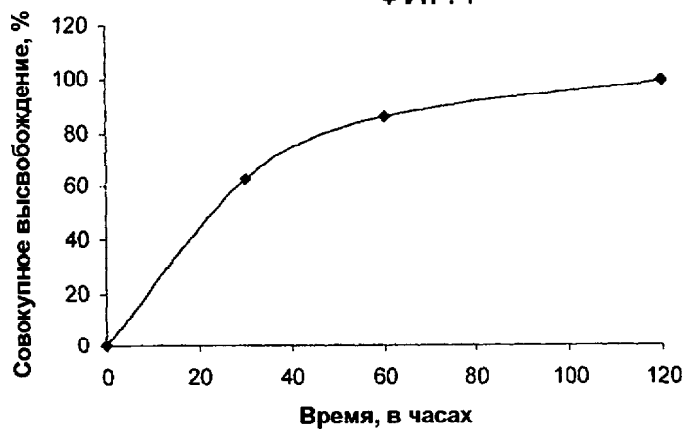
ФИГ.2



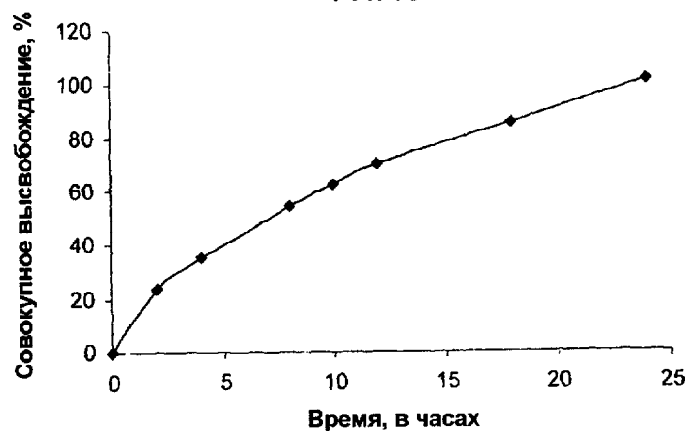
ФИГ.3



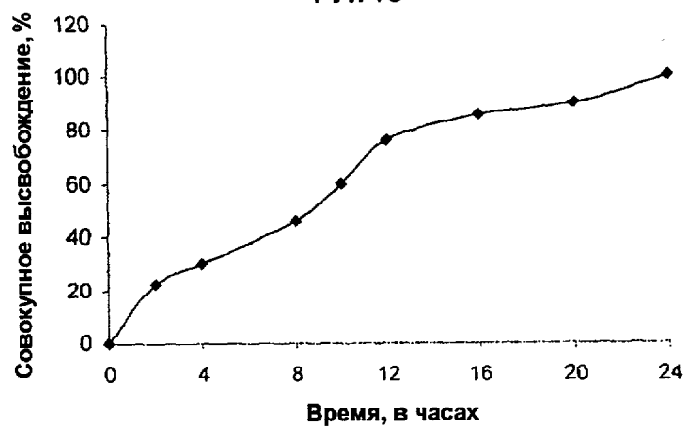
ФИГ.4



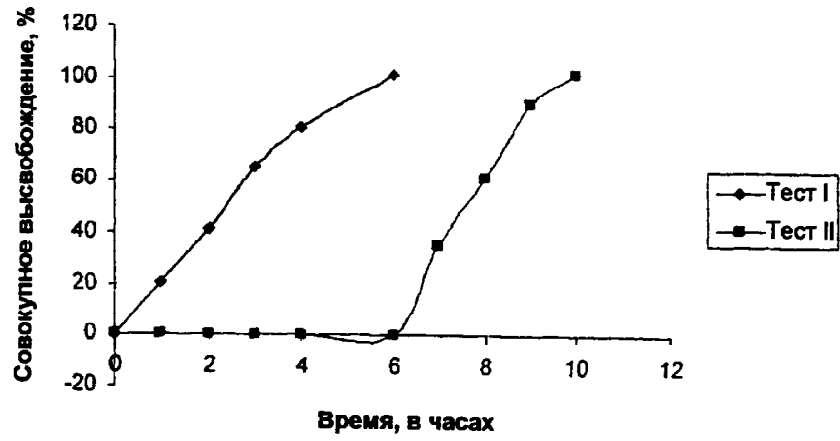
ФИГ.5



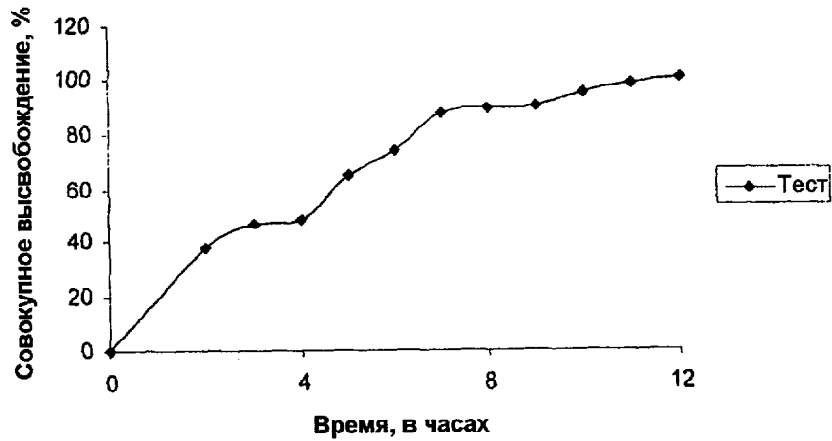
ФИГ.6



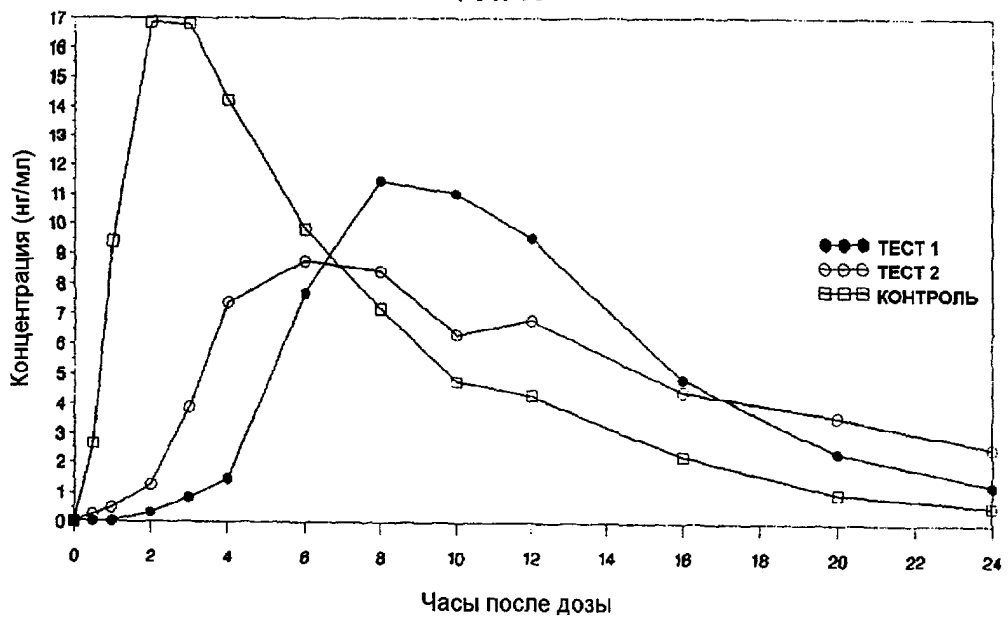
ФИГ.7



ФИГ.8



ФИГ.9



ФИГ.10