



(51) МПК
A61K 9/34 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/28 (2021.05); *A61K 9/20* (2021.05); *A61K 9/14* (2021.05); *A61K 9/00* (2021.05); *A61K 47/00* (2021.05); *A61K 47/26* (2021.05); *A61K 47/36* (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2019105589, 26.07.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.07.2017Дата регистрации:
11.08.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.08.2016 US 62/370,944

(43) Дата публикации заявки: 04.09.2020 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 11.08.2021 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.03.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/043923 (26.07.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/026596 (08.02.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЖИМБЕЛ, Джейфри Р. (US),
ТУ, Дэниел (US),
ТЕКО, Джейсон (GB)

(73) Патентообладатель(и):

БиПиЭсАй ХОЛДИНГЗ, ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2563133 C2, 20.09.2015. EA 17869
B1, 29.03.2013. RU 2428178 C2, 10.09.2011. RU
2574018 C2, 27.01.2016. RU 2486917 C2,
10.07.2013. US 5114720 A1, 19.05.1992. US
20080033163 A1, 07.02.2008.C 2
C 9
C 6
C 3
C 0
C 4
C 2
R UR
U2
7
5
3
0
4
9C
2**(54) ЛЕГКИЕ ДЛЯ ГЛОТАНИЯ ПОКРЫТИЯ И ПОКРЫТИЕ ИМИ СУБСТРАТЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям пленочного покрытия для покрытия перорально проглатываемых субстратов в порошковой форме, водной дисперсии для покрытия перорально проглатываемых субстратов, (покрытому) перорально проглатываемому субстрату и способу снижения коэффициента статического и/или динамического трения перорально проглатываемого субстрата. Композиция пленочного покрытия состоит из водорастворимого полимера, выбранного из

группы, включающей целлюлозные полимеры, виниловые полимеры и их смеси; и гуаровой камеди; один или более из глиданта, пластификатора, мальтодекстрина и пигмента. Гуаровая камедь составляет 3-25% массовых композиции и имеет минимальную вязкость около 700 сантипуз при растворении в воде в концентрации 1% масс./масс. в течение 2 часов, измеренную на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C, и указанная гуаровая камедь присутствует в количестве, достаточном для получения

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

субстрата, покрытого водной дисперсией, содержащей композицию пленочного покрытия, до увеличения массы, по крайней мере, около 0,25% массовых с, по крайней мере, одним из а) коэффициентом статического трения менее около 3; или б) коэффициентом динамического трения менее около 1,5. Технический результат –

получение покрытых субстратов более гладких во влажном состоянии, которые легко проглатываются по сравнению с таблетками без покрытий или таблетками, имеющими покрытия известного уровня техники. 7 н. и 18 з.п. ф-лы, 2 табл., 22 пр.

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 753 049⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 9/34 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/28 (2021.05); *A61K 9/20* (2021.05); *A61K 9/14* (2021.05); *A61K 9/00* (2021.05); *A61K 47/00* (2021.05); *A61K 47/26* (2021.05); *A61K 47/36* (2021.05)

(21)(22) Application: 2019105589, 26.07.2017

(24) Effective date for property rights:
26.07.2017

Registration date:
11.08.2021

Priority:

(30) Convention priority:
04.08.2016 US 62/370,944

(43) Application published: 04.09.2020 Bull. № 25

(45) Date of publication: 11.08.2021 Bull. № 23

(85) Commencement of national phase: 04.03.2019

(86) PCT application:
US 2017/043923 (26.07.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/026596 (08.02.2018)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

GIMBEL, Jeffrey R. (US),
TO, Daniel (US),
TECKOE, Jason (GB)

(73) Proprietor(s):

BPSI HOLDINGS, LLC. (US)

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

(54) EASY-TO-SWALLOW COATINGS AND SUBSTRATES COATED WITH THEM

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to film coating compositions for coating orally swallowed substrates in a powder form, aqueous dispersion for coating orally swallowed substrates, (coated) orally swallowed substrate and a method for reducing a coefficient of static and/or dynamic friction of orally swallowed substrate. The film coating composition consists of a water-soluble polymer selected from a group including cellulose polymers, vinyl polymers and mixtures thereof; and guar gum; one or more of glidant, plasticizer, maltodextrin, and pigment. Guar gum is 3-25% by weight of the composition, and it has minimum

viscosity of about 700 centipoise, when dissolved in water at a concentration of 1% wt./wt. for 2 hours, measured on a Brookfield RVT viscometer at 25°C, and the specified guar gum is present in the amount sufficient to obtain substrate coated with aqueous dispersion containing the film coating composition until the mass increase is at least about 0.25% by weight with at least one of a) a static friction coefficient less than about 3; or b) a dynamic friction coefficient less than about 1.5.

EFFECT: production of coated substrates that are smoother in the wet state, which are easily swallowed compared to uncoated tablets or tablets having coatings

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

of the known technology level.

25 cl, 2 tbl, 22 ex

R U 2 7 5 3 0 4 9 C 2

1. Перекрестные ссылки на родственные заявки

В этой заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США № 62/370,944, поданной 4 августа 2016, содержание которой включено сюда в качестве ссылки.

2. Область техники

5 Данное изобретение относится к композициям пленочных покрытий которые, при нанесении на перорально проглатываемые субстраты, позволяют таким покрытым субстратам быть более гладкими во влажном состоянии и, поэтому, более легко проглатываться по сравнению с таблетками без покрытий или таблетками, имеющими покрытия известного уровня техники. Изобретение также относится к фармацевтическим 10 и питательным субстратам, имеющим такие пленочные покрытия, и способам их получения.

3. Описание известного уровня техники

Пленочные покрытия для перорально потребляемых субстратах отличаются тем, что придают множество преимуществ получаемым покрытым фармацевтическим и 15 питательным дозированным формам. Эти преимущества включают приданье цвета для идентификации бренда и снижения ошибок дозирования, а также улучшение стабильности дозированных форм через создание барьера для воды, пара и кислорода. Также обычно желательно, чтобы такие покрытия, по крайней мере, сохраняли 20 глотаемость дозированных форм по сравнению с не покрытыми дозированными формами, особенно для больших таблеток и капсул. Однако улучшения глотаемости дозированных форм до сих пор не полностью отвечают требованиям промышленности, особенно для больших дозированных форм и той части пациентов, которая испытывает 25 трудности при глотании (например, пожилых людей и детей).

4. Сущность изобретения

25 Неожиданно было обнаружено, что композиции пленочных покрытий, содержащие водорастворимый полимер и количество гуаровой камеди, достаточное для снижения статического трения или динамического трения или обоих (в качестве добавки для скольжения) образуют водные дисперсии с технологичными значениями вязкости и, при нанесении на перорально проглатываемые субстраты, дают покрытые субстраты 30 с относительно низким уровнем статического и динамического трения во влажном состоянии, т.е. после попадания в рот. Применение пленочных покрытий в соответствии с данным изобретением дает покрытые субстраты, которые легче глотать благодаря относительно низким уровням статического и динамического трения по сравнению с 35 покрытыми субстратами известного уровня техники.

35 Данное изобретение также относится к полностью готовым пленочным системам покрытия, содержащим водорастворимый полимер и гуаровую камедь. Изобретение также относится к водным дисперсиям, содержащим водорастворимый полимер и гуаровую камедь, способам их получения диспергированием материалов пленочного покрытия (системы) в воде при температуре окружающей среды, перорально 40 проглатываемым субстратам с описанным здесь пленочным покрытием, т.е. содержащим водорастворимый полимер и гуаровую камедь, а также способам нанесения водных дисперсий на субстраты.

45 В одном аспекте изобретения, представлены сухие порошковые композиции пленочного покрытия для фармацевтических, питательных и подобных форм. Сухие порошковые композиции пленочного покрытия включают водорастворимый полимер, гуаровую камедь и необязательные пластификаторы, глиданты, пигменты и другие добавки, обычно применяемые в композициях пленочных покрытий. В некоторых вариантах, мальтодекстрин может быть благотворно добавлен к композициям для

снижения вязкости водных дисперсий и/или повышения блеска покрытых перорально проглатываемых субстратов. В предпочтительных аспектах данного изобретения, количества гуаровой камеди предпочтительно составляют в интервале около 3-25% или, предпочтительно, около 4-20%. Трение покрытых таблеток снижается при

5 повышении количества гуаровой камеди в сухой композиции пленочного покрытия; однако повышение концентрации гуаровой камеди более около 25% массовых приводит к получению водных дисперсий, которые слишком вязкие для того, чтобы продуктивно применяться для покрытия перорально проглатываемых субстратов во многих случаях.

В другом аспекте изобретения представлены водные дисперсии композиций

10 пленочного покрытия, описанные выше, которые получают в воде имеющей, предпочтительно, температуру окружающей среды. Дисперсии предпочтительно содержат от около 5 до около 30% не водных ингредиентов. Другие аспекты включают покрытые субстраты, полученные нанесением водных дисперсий в виде пленочных покрытий на субстраты, например, пероральные твердые дозированные формы,

15 необязательно имеющие субпокрытие, до достижения желаемой толщины пленочного покрытия или увеличения массы. Такие покрытые субстраты могут включать один или более активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), и эти АФИ могут выделяться в желудочно-кишечном тракте либо сразу, либо через определенное количество времени, зависящее от характеристик всей композиции.

20 В предпочтительных аспектах этого изобретения, получают пленочные покрытия, которые при нанесении на перорально проглатываемые субстраты имеют коэффициенты статического и динамического трения менее 3 и 1,5, соответственно, во влажном состоянии. Пленочные покрытия в соответствии с данным изобретением также являются частью другого аспекта изобретения, в котором представлены способы снижения

25 коэффициентов статического и динамического трения субстратов, предпочтительно, пероральных таблеток. Более того, водные дисперсии, полученные из порошковых композиций пленочного покрытия в соответствии с данным изобретением, имеют вязкость не более 450 сантипуз. Покрытые проглатываемые субстраты имеют приятный внешний вид с относительно высоким блеском и не имеют трещин, точек по углам и

30 других дефектов поверхности. Такое сочетание свойств систем покрытия явно является преимущественным по отношению к известному уровню техники и существующим продаваемым продуктам.

5. Подробное описание изобретения

Для целей настоящего изобретения даны дополнительные пояснения значений

35 следующих терминов:

"перорально проглатываемый субстрат" означает любую фармацевтически приемлемую дозированную форму, например, таблетку, капсулу, каплет и т.д., или любой другой ветеринарный, питательный или кондитерский продукт, предназначенный для проглатывания;

40 "сухой порошок" означает скорее порошки, относительно сухие на ощупь а не порошки, по существу не содержащие жидкость;

"температура окружающей среды" означает температуры обычно в интервале от около 20°C (68°F) до около 30°C (86°F) $\pm 3^\circ\text{C}$;

45 "глицерин" является синонимом "глицерола" и "сложные эфиры глицерина" являются синонимами глицеридов; и

"около" при применении для уточнения любого численного значения включает значения, которые могут варьироваться на около $\pm 10\%$.

Композиции пленочного покрытия в соответствии с данным изобретением включают

водорастворимый полимер, гуаровую камедь и, необязательно, мальтодекстрин, глиданты, пигменты, поверхностно-активные вещества или другие добавки для пленочных покрытий. Согласно этому первичному аспекту изобретения, представлена композиция пленочного покрытия в порошковой форме, которая содержит

5 водорастворимый полимер; и гуаровую камедь. Гуаровая камедь предпочтительно имеет минимальную вязкость около 700 сантипуаз при растворении в воде в концентрации 1% масс./масс. в течение 2 часов, измеренную на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C. Количество гуаровой камеди, включенным в сухие композиции пленочных покрытий, является количеством, достаточное для получения субстрата, 10 например, таблетки, покрытого водной дисперсией, содержащей композицию пленочного покрытия, с увеличением массы, по крайней мере, около 0,25% массовых для придания одного или более благоприятных свойств коэффициента статического трения менее около 3; или коэффициента динамического трения менее около 1,5.

Водорастворимым полимером может быть любой из водорастворимых полимеров, 15 применяемых в области пленочных покрытий. Они могут включать водорастворимые целлюлозные полимеры, виниловые полимеры или их сочетания. Водорастворимые целлюлозные полимеры могут включать гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), гидроксигидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Предпочтительными сортами гипромеллозы 20 являются сорта с низкой вязкостью, такие, которые имеют вязкость в водном растворе 1, 3, 5, 6, 15 или 50 сантипуаз при растворении в количестве 2% массовых/объем в воде. Водорастворимые виниловые полимеры могут включать полимеры, полученные из мономеров винила с различными замещениями и молекулярными массами. Водорастворимыми виниловыми полимерами могут быть гомополимеры (т.е. 25 полученные из одного типа винилового мономера) или сополимеры (т.е. полученные из одного или более виниловых мономеров и, возможно, других типов мономеров). Предпочтительные водорастворимые виниловые полимеры включают поливиниловый спирт, привитой сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля (например, Kollicoat IR) и сополимер винилпирролидона-винилацетата 6:4 (например, Kollidon VA-30 64). Предпочтительно, водорастворимые полимеры имеют достаточно маленький размер частиц, предпочтительно, менее 250 микронов, для облегчения растворения в воде при температуре окружающей среды при получении водных растворов покрытий. Два или более из этих полимеров могут применяться вместе.

В большинстве вариантов, количество водорастворимого полимера, включенное в 35 порошковые смеси в соответствии с данным изобретением, составляет от около 5 до около 35% массовых. В некоторых предпочтительных вариантах, оно варьируется от около 10 до около 20%. Если два или более водорастворимых полимера применяют вместе, объединенное количество полимеров составляет от около 5 до около 35% массовых, предпочтительно, от около 10 до около 30%.

40 При добавлении в достаточных количествах, гуаровая камедь улучшает скольжение порошковых смесей в соответствии с данным изобретением при нанесении на перорально проглатываемые субстраты в качестве части пленочного покрытия. Хотя таблетки или другие субстраты, имеющие пленочные покрытия в соответствии с данным изобретением на них, имеют ожидаемые физические свойства продукта с пленочным покрытием в 45 сухом состоянии, таблетки, имеющие пленочные покрытия в соответствии с данным изобретением, демонстрируют значительное снижение статического и/или динамического трения во влажном состоянии, по сравнению с таблетками, покрытыми пленочными покрытиями известного уровня техники. Таким образом, после съедания, такие

покрытые таблетки демонстрируют улучшенную глотаемость.

Гуаровая камедь может быть любого сорта, обычно применяемого в фармацевтических и пищевых продуктах и подобных. Предпочтительны сорта гуаровой камеди с более высокой вязкостью, например, имеющие минимальную вязкость около 5 700 сантипуз при растворении в воде при концентрации 1% масс./масс. в течение двух часов при измерении на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C и 20 об/мин.

Альтернативно, предпочтительные сорта гуаровой камеди с более высокой вязкостью имеют минимальную вязкость около 180 сантипуз при растворении в воде при концентрации 1% масс./масс. и измерении на реометре TA Instruments Rheometer ARG2

10 при 25°C и со скоростью сдвига 80/секунду. В большинстве вариантов, количеством гуаровой камеди, содержащимся в порошковых смесях в соответствии с данным изобретением, является количество, достаточное для снижения, по крайней мере, одного из статического трения, динамического трения или обоих, при сравнении с пероральными субстратами, не имеющими покрытие в соответствии с данным изобретением. В

15 некоторых аспектах изобретения, улучшения происходят в интервале, по крайней мере, около 10% и более предпочтительно, по крайней мере, около 20%. В других вариантах, количеством гуаровой камеди является количество, дающее пероральные субстраты, покрытые пленочными покрытиями в соответствии с данным изобретением, с, по крайней мере, одним из коэффициента статического трения менее около 3 и/или

20 коэффициента динамического трения менее около 1,5; как таковые значения являются показателями улучшенного скольжения/глотаемости.

С учетом вышесказанного, количество гуаровой камеди, содержащееся в сухой порошковой композиции во многих аспектах изобретения, составляет от около 3 до около 25% массовых. В некоторых предпочтительных вариантах, количество гуаровой 25 камеди варьируется от около 4 до около 20%. Трение покрытых таблеток снижается при повышении количества гуаровой камеди в сухой композиции пленочного покрытия. Однако повышение концентрации гуаровой камеди выше около 25% массовых может дать водные дисперсии, слишком вязкие для продуктивного применения для покрытия перорально проглатываемых субстратов в большинстве случаев.

30 Должно быть понятно, что вязкость водных дисперсий также зависит от концентрации композиции пленочного покрытия в воде. Вязкость повышается при повышении концентраций пленочного покрытия в водной дисперсии. Предпочтительно, чтобы концентрация пленочных покрытий в водных дисперсиях была максимально возможно высокой, при этом оставаясь перекачиваемой и распыляемой для снижения времени,

35 требуемого для нанесения покрытия и повышения производительности. Вязкость водных дисперсий повышается при повышении концентрации гуаровой камеди в пленке и концентрации пленочного покрытия в водной дисперсии. Поэтому концентрация пленочного покрытия в водных дисперсиях должна определяться на основе концентрации гуаровой камеди в пленочном покрытии. Если более высокие

40 концентрации гуаровой камеди, т.е. количества более 20% гуаровой камеди, по отношению к массе сухих порошковых ингредиентов, применяются в дисперсии пленочного покрытия, предпочтительны более низкие концентрации композиции пленочного покрытия, т.е. от около 5 до около 15%, в водной дисперсии, так, чтобы вязкость водной дисперсии была меньше около 450 сантипуз (сП). Если более низкие

45 концентрации гуаровой камеди, т.е. менее 10%, применяют в композиции пленочного покрытия, предпочтительны более высокие концентрации пленочного покрытия, т.е. от около 15 до около 25%, в водных дисперсиях, для минимизации времени нанесения покрытия и максимизации производительности.

Вязкость водной дисперсии также зависит от природы полимера, применяемого в композиции пленочного покрытия. При применении в композициях пленочного покрытия в эквивалентных концентрациях, целлюлозные полимеры часто придают более высокую вязкость раствору, чем виниловые полимеры. Поэтому более высокие 5 концентрации гуаровой камеди могут применяться в композициях пленочного покрытия с виниловыми полимерами, чем с целлюлозными полимерами во многих случаях. См. таблицу ниже.

Тип полимера	Предпочтительный сорт гуаровой камеди (% масс.)
целлюлозные полимеры	около 3-8
виниловые полимеры	около 6-20

Поэтому в определенных вариантах предпочтительно применять гуаровую камедь в сочетании с виниловыми полимерами для максимизации концентрации гуаровой камеди и, соответственно, минимизации трения покрытых таблеток, при этом оставляя 15 концентрацию пленочного покрытия в водной дисперсии достаточной высокой, при этом сохраняя технологичную вязкость так, чтобы процесс нанесения покрытия был эффективным. Целлюлозные полимеры и виниловые полимеры могут применяться в одной композиции, и из вышесказанного понятно, что количество гуаровой камеди должно варьироваться в зависимости от соотношения целлюлозного и винилового 20 полимеров, для того, чтобы обеспечить вязкость полученной водной дисперсии, т.е. содержание композиции пленочного покрытия, менее около 450 сантиметров. Поэтому при применении сочетаний целлюлозного и винилового полимеров, предпочтительные концентрации гуаровой камеди составляют 3-20%, в зависимости от соотношения целлюлозного и винилового полимеров.

25 Мальтодекстрин необязательно применяют для снижения вязкости водных дисперсий и/или повышения блеска покрытых пероральных съедобных таблеток. Мальтодекстрин может быть любого сорта, обычно применяемого в фармацевтических и пищевых продуктах и подобных. Предпочтительны мальтодекстрины, имеющие декстрозный эквивалент (ДЭ) <20. Особенно предпочтительны мальтодекстрины, имеющие ДЭ 11-30 14. Значением декстрозного эквивалента является мера степени гидролиза крахмал-полимера, соответственно, количество восстановливающих сахаров, присутствующих в сахарном продукте, по отношению к декстрозе (также известной как глюкоза), выраженная как процент на сухой основе. Например, мальтодекстрин с ДЭ 10 будет иметь 10% восстановливающей способности декстрозы (которая имеет ДЭ 100). В 35 большинстве вариантов, количество мальтодекстрина, при добавлении в порошковые смеси в соответствии с данным изобретением, составляет от около 0,1 до около 80% массовых. Для композиций без добавленных красителей (т.е. прозрачных композиций), предпочтительное количество мальтодекстрина в порошковых смесях составляет от 50 до около 80%. Для композиций с добавленными пигментами, предпочтительное 40 количество мальтодекстрина в порошковых смесях составляет от около 5 до около 60%.

Глидант необязательно применяют чтобы помочь таблеткам перетекать друг через друга и для получения гладкой поверхности. Предпочтительным глидантом является тальк. Количество глиданта, если присутствует, зависит от необходимости, но может 45 широко варьироваться от 0,1 до около 30% в порошковых смесях. Предпочтительно, интервал составляет от около 10 до около 20%.

Пластификатор необязательно применяют для того, чтобы помочь образованию пленки. Предпочтительными пластификаторами являются такие, которые

пластифицируют водорастворимые целлюлозные полимеры или виниловые полимеры и могут включать полиэтиленгликоль, глицерин, триацетинтриглицериды со средней цепью и моно/диглицериды со средней цепью. Предпочтительны триглицериды со средней цепью. Количество пластификатора, если присутствует, зависит от

5 необходимости, но может широко варьироваться от около 1 до около 10% массовых в порошковых смесях. Предпочтительно, интервал составляет от около 2,5 до около 10%.

Также необязательно добавляют пигменты, которыми могут быть любые пищевые или фармацевтически одобренные красители, замутнители или краски. Например, 10 пигментами могут быть алюминиевые лаки, оксиды железа, двуокись титана, природные красители или перламутровые пигменты (например, пигменты на основе слюды, продаваемые под торговым наименованием Candurin). Примеры таких пигментов перечислены в патенте США № 4543570, содержание которого включено сюда в качестве ссылки. Если включены, пигменты могут применяться в порошковых смесях в количестве 15 (массовом) от более 0 до около 40% пигмента, предпочтительно, от около 4 до около 32% и, более предпочтительно, от около 7 до около 30%. Должно быть понятно, однако, что количество пигмента, применяемое в порошковых смесях в соответствии с данным изобретением, является количеством, достаточным или эффективным для признания требуемого внешнего вида внешнему покрытию на поверхности покрытого субстрата.

20 Более того, порошковые смеси также могут включать добавочные или вспомогательные ингредиенты, обычно применяемые в пленочных покрытиях. Не ограничивающий список таких адьювантов включает поверхностно-активные вещества, добавки для суспензий, подсластители, вкусовые добавки и т.д. и их смеси.

Порошковые смеси готовят с применением стандартных методик сухого измельчения 25 или смешивания, известных специалистам в данной области техники. Например, ингредиенты отдельно взвешивают, добавляют в подходящий аппарат и смешивают в течение достаточного количества времени до получения по существу однородной смеси ингредиентов. Время, требуемое для достижения такой практической однородности, конечно, зависит от размера партии и применяемого аппарата. Добавление жидких 30 пластификаторов, таких как триглицериды со средней цепью и моно/диглицериды со средней цепью, должно проходить так, чтобы не было значительной агломерации или разделения. Это достигается постепенным добавлением жидкости к сухим ингредиентам при перемешивании. Также может применяться предварительное смешивание, где жидкие пластификаторы сначала добавляют к части сухих ингредиентов и затем 35 добавляют оставшийся сухой материал. Предварительная смесь может быть получена в большом объеме и применяется при необходимости для снижения времени смешивания, требуемого для меньших партий. Во всех случаях, когда жидкие пластификаторы добавляют к сухим ингредиентам, компоненты должны быть смешаны в течение времени, достаточного для получения гомогенности.

40 Как указано выше, размеры партий могут варьироваться при необходимости. Не ограничивающий список подходящих смешивающих устройств включает диффузные смесители, могут применяться такие смесители, как перекрестноточный, V-смеситель или узловой смеситель, доступные от Patterson-Kelly, или конвекционные смесители, такие как смесители Ruberg или CVM, доступные от Azo, Servolift и Readco, 45 соответственно. Смешивание указанных выше композиций также может проводиться обработкой ингредиентов в гранулированной форме для получения не пыльной гранулированной композиции покрытия способами, включающими, но не ограниченными ими, грануляцию влажной массы, грануляцию в псевдоожиженном

слое, грануляцию распылением и сухое прессование, вальцевание или комкование. Другие способы смешивания очевидны специалистам в данной области техники.

Некоторые предпочтительные сухие композиции пленочного покрытия в соответствии с данным изобретением включают.

Ингредиент	% массовый	Предпочтительно
	Около	Около
<i>Водорастворимый полимер(ы)</i>	5-35	10-20
<i>Гуаровая камедь</i>	3-25	4-20
<i>Мальтодекстрин</i>	0-80	5-60 (пигментированные композиции) 50-80 (не пигментированные композиции)
<i>Глиант</i>	0-30	10-20
<i>Пластификатор</i>	0-10	2,5-10
<i>Пигменты</i>	0-40	4-32
<i>Необязательные или вспомогательные ингредиенты</i>	0-20	---

Из представленной выше таблицы понятно, что предпочтительные сухие композиции пленочных покрытий включают, по крайней мере, водорастворимый полимер и гуаровую камедь, как описано здесь. Дополнительные ингредиенты, если включены, приводят к пропорциональному снижению водорастворимого полимера и гуаровой камеди, но оба компонента остаются в указанных выше интервалах так, что общее количество всех ингредиентов в сухой смеси составляет 100% массовых.

Для целей иллюстрации и без ограничений, водная дисперсия, содержащая около 20% неводных ингредиентов, может быть получена диспергированием 100 частей измельченной порошковой смеси, описанной выше, в 400 частях воды при температуре окружающей среды. Воду взвешивают в подходящем сосуде, т.е. в сосуде диаметром приблизительно равным глубине конечной суспензии. Мешалку с малыми сдвиговыми усилиями, предпочтительно, имеющую мешальную лопатку диаметром около одной третьей диаметра сосуда для смешивания, погружают в воду и поворачивают так, чтобы создать завихрение с края сосуда вниз до примерно чуть выше мешальной лопатки для предотвращения захвата воздуха. 100 частей сухой композиции пленочного покрытия добавляют в завихрение со скоростью, при которой нет избыточного накопления сухого порошка. Скорость и глубину мешальной лопатки корректируют так, чтобы избежать затягивания воздуха в суспензию, чтобы избежать вспенивания. Суспензию перемешивают с низкой скоростью, предпочтительно, 350 об/мин или менее, в течение времени, достаточного для получения гомогенной смеси. Используя указанный выше размер партии как основу, для смешивания требуется около 45 минут. Затем суспензия готова для распыления на фармацевтические субстраты и подобные. Специалист в данной области техники также поймет, что существует множество путей получения по существу гомогенной смеси твердых веществ в воде, и что объем данного изобретения никак не зависит от применяемого аппарата. Предполагается, что подходящие водные дисперсии содержат от около 5 до около 30% и, предпочтительно, от около 10 до около 20% не водных ингредиентов.

В других вариантах данного изобретения представлены перорально проглатываемые субстраты, покрытые композициями пленочного покрытия в соответствии с данным изобретением. Покрытые субстраты имеют относительно низкие коэффициенты статического и динамического трения, а также элегантный внешний вид, т.е. относительно сильный блеск и лого без механических включений.

Как описано в примерах ниже, способы включают нанесение композиций пленочного покрытия в виде водных суспензий на поверхности перорально проглатываемых

субстратов. Пленочное покрытие может наноситься как часть процесса дражирования или напыления, обычно применяемого для покрытия таких изделий. Количество наносимого покрытия зависит от нескольких факторов, включая природу и функциональность пленочного покрытия, покрываемый субстрат и аппарат,

5 применяемый для нанесения покрытия, и т.д. В некоторых формах с немедленным высвобождением, субстратами являются таблетки, и их покрывают до теоретического увеличения массы от около 0,25 до около 5,0%. Предпочтительно, теоретическое увеличение массы составляет от около 1,0 до около 4,5%, и более предпочтительно, теоретическое увеличение массы составляет от около 2,0 до около 4,0% массовых от 10 указанного субстрата. Как указано выше, растворы покрытий в соответствии с данным изобретением также могут включать вспомогательные ингредиенты в дополнение к порошковой смеси и воде. Для целей данного изобретения должно быть понятно, что "теоретическое увеличение массы" и "увеличение массы" применяют взаимозаменяемо 15 в отношении количества пленочного покрытия, наносимого на субстрат. Практика данной области промышленности включает взвешивание фиксированного количества субстратов или таблеток в установке для нанесения оболочки, нанесения дисперсии пленочного покрытия на субстраты до достижения желаемого увеличения массы для всей партии, т.е. 0,5%. Полученные субстраты индивидуально принимают как имеющие 20 увеличение массы 0,5% без измерения каждого субстрата. Такие измерения для определения количества пленочного покрытия, наносимого на субстрат, принимаются как теоретическое увеличение массы для каждого субстрата и партии.

Покрытые перорально проглатываемые субстраты, описанные выше, также могут включать подслойное пленочное покрытие между перорально проглатываемым субстратом и пленочным покрытием в соответствии с данным изобретением. Подслой 25 выбирают, предпочтительно, на основе съедобной композиции пленочного покрытия, которая сравнима с, и прилипает к перорально съедобному субстрату и покрытию в соответствии с данным изобретением. Таким образом, специалист в данной области техники может выбрать из множества фармацевтических или пищевых покрытий для 30 применения в качестве подслоев в соответствии с данным изобретением. Подслой также наносят на субстрат для получения от около 0,25 до около 5,0% увеличения массы на перорально проглатываемом субстрате.

Независимо от применяемого способа или конкретных материалов, включенных в композиции пленочного покрытия, перорально проглатываемые субстраты в соответствии с данным изобретением включают пленочное покрытие, которое содержит 35 водорастворимый полимер и достаточное количество гуаровой камеди для снижения, по крайней мере, одного из статического трения, динамического трения или обоих, предпочтительно на, по крайней мере, около 10% при сравнении с пероральными субстратами, не имеющими покрытия в соответствии с данным изобретением.

В другом аспекте изобретения, представлены способы снижения коэффициента 40 статического и/или динамического трения перорально проглатываемого субстрата, например, спрессованной таблетки. Способы включают покрытие субстрата водной дисперсией, содержащей водорастворимый полимер и улучшающее скольжение количество гуаровой камеди до тех пор, пока количество пленочного покрытия, высушенного на нем, не станет достаточным для снижения, по крайней мере, одного 45 из статического трения, динамического трения или обоих показателей субстрата. Альтернативно, способы включают нанесение дисперсии пленочного покрытия, содержащей водорастворимый полимер и гуаровую камедь, имеющей минимальную вязкость около 700 сантипуз при растворении в воде в концентрации 1% масс./масс.

в течение 2 часов, измеренную на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C, где гуаровая камедь присутствует в количестве, достаточном для получения перорально проглатываемого субстрата, покрытого указанной водной дисперсией до увеличения массы, по крайней мере, около 0,25% массовых, при снижении коэффициента 5 статического трения и/или коэффициента динамического трения покрытого перорально проглатываемого субстрата.

В предпочтительных аспектах, пленочное покрытие наносят на субстраты до тех пор, пока коэффициент статического трения для субстрата не будет составлять менее около 3, и/или до тех пор, пока коэффициент динамического трения не будет составлять 10 менее около 1,5. Во многих вариантах, водные дисперсии, содержащие от около 5 до около 30% не водного содержимого, т.е. композиции пленочного покрытия в соответствии с данным изобретением, наносят до тех пор, пока не будет достигнуто 15 увеличение массы, по крайней мере, около 0,25%. Предпочтительно, увеличение массы субстрата, вызванное нанесением дисперсии пленочного покрытия, составляет около 5% или менее.

6. Примеры

Следующие примеры служат для дальнейшего понимания изобретения, но ни в какой степени не ограничивают эффективный объем данного изобретения. Все ингредиенты даны в массовых %. Если не указано иначе, гуаровая камедь, применяемая в следующих 20 примерах, дает 1% водный раствор с вязкостью, равной около 207 сантипуз при 25°C и скоростью сдвига 80/сек, измеренной на реометре TA Instruments ARG2.

Пример 1

Предпочтительный пигментированный состав для сухой композиции покрытия в соответствии с данным изобретением, является следующим:

Компонент	массовый %
Мальтодекстрин (ДЭ=11-14)	36,5
Тальк	15,0
Гипромеллоза, сорт 5 сП	7,5
Гипромеллоза, сорт 15 сП	7,5
Гуаровая камедь	6,0
Триглицериды со средней цепью	2,5
Двуокись титана	20,0
Пигмент алюминиевый лак Blue#2	5,0
	100,0

Получение сухой композиции пленочного покрытия:

Сухую композицию пленочного покрытия получают добавлением всех сухих ингредиентов (мальтодекстрин, тальк, гипромеллоза, гуаровая камедь, двуокись титана и алюминиевый лак Blue#2) в лабораторную мешалку и перемешиванием в течение 5 минут до получения гомогенной смеси. Триглицериды со средней цепью, единственный 40 жидкий компонент, постепенно добавляют к сухой смеси, и всю смесь перемешивают в течение еще 2 минут после добавления всей жидкости.

Получение водной дисперсии:

Сухую композицию пленочного покрытия (100 частей) диспергируют в 400 частях воды при температуре окружающей среды для получения суспензии покрытия, имеющей 45 20% масс./масс. не водных ингредиентов. Воду взвешивают в сосуде диаметром приблизительно равным глубине конечной дисперсии. Мешалку с малыми сдвиговыми усилиями погружают в воду и поворачивают так, чтобы создать завихрение с края сосуда вниз до примерно чуть выше мешалкой лопатки для предотвращения захвата

воздуха. 100 частей сухой композиции пленочного покрытия добавляют в завихрение со скоростью, при которой нет избыточного накопления сухого порошка или вспенивания. Скорость и глубину мешалкой лопатки корректируют так, чтобы избежать затягивания воздуха в суспензию, чтобы избежать вспенивания. Суспензию

5 перемешивают с низкой скоростью (350 об/мин или менее) в течение 45 минут с получением гомогенной водной дисперсии, подходящей для покрытия. Вязкость полученной водной дисперсии составляет 213 сантипуаз (сП) при скорости сдвига 80/с.

Покрытие таблеток:

10 Смешанную партию 50 грамм 10-мм круглых таблеток плацебо с плоскими гранями и 950 грамм 10-мм двояковыпуклых круглых плацебо покрывают водной дисперсией из примера 1 со скоростью распыления 8 граммов/мин в Labcoat I (O'Hara Technologies Inc., Canada), оборудованном 12" полностью перфорированной чашей. Покрытие для теоретического увеличения массы 3,0% наносят на таблетки. Полученные покрытые 15 таблетки являются гладкими, не липкими, блестящими и не имеют трещин или других дефектов поверхности.

Определение коэффициентов статического и динамического трения

Характеристики скольжения во влажном состоянии каждой системы пленочного покрытия определяют через определение коэффициентов статического и динамического 20 трения на таблетках с плоскими гранями. Три таблетки, взвешенные с 0,5 N нормальным усилием, протаскивают поперек насыщенного водой субстрата (HBC) при 500 мм/мин на системе тестирования Instron (5542, Instron, USA). Коэффициентом статического трения является соотношение между силой, требуемой для начала движения таблетки и нормальным усилием. Коэффициентом динамического трения является соотношение 25 между средней силой во время движения таблетки и нормальным усилием. Средние значения статического и динамического трения (n=5) составляют 2,553 и 1,455, соответственно.

Пример 2

Предпочтительный непигментированный (прозрачный) состав для сухой композиции 30 покрытия в соответствии с данным изобретением, является следующим:

Компонент	массовый %
Мальтодекстрин (ДЭ=11-14)	61,5
Тальк	15,0
Гипромеллоза, сорт 5 сП	7,5
Гипромеллоза, сорт 15 сП	7,5
Гуаровая камедь	6,0
Триглицериды со средней цепью	2,5
	100,0

Получение сухой композиции пленочного покрытия:

40 Сухую композицию пленочного покрытия получают добавлением всех сухих ингредиентов (мальтодекстрин, тальк, гипромеллоза и гуаровая камедь) в лабораторную мешалку и перемешиванием в течение 5 минут до получения гомогенной смеси. Триглицериды со средней цепью, единственный жидкий компонент, постепенно добавляют к сухой смеси, и всю смесь перемешивают в течение еще 2 минут после 45 добавления всей жидкости.

Получение водной дисперсии:

Сухую композицию пленочного покрытия (40 частей) диспергируют в 360 частях воды при температуре окружающей среды для получения суспензии покрытия, имеющей

10% масс./масс. не водных ингредиентов способом, описанным в Примере 1. Вязкость полученной водной дисперсии составляет 23 сП при скорости сдвига 80/с.

Покрытие таблеток:

Смешанную партию 50 грамм 10-мм круглых таблеток плацебо с плоскими гранями

и 950 грамм 10-мм двояковыпуклых круглых плацебо покрывают водной дисперсией из примера 2 со скоростью распыления 8 граммов/мин в Labcoat I (O'Hara Technologies Inc., Canada), оборудованном 12" полностью перфорированной чашей. Покрытие для теоретического увеличения массы 3,0% наносят на таблетки. Полученные покрытые таблетки являются гладкими, не липкими, блестящими и не имеют трещин или других дефектов поверхности.

Определение коэффициентов статического и динамического трения

Характеристики скольжения во влажном состоянии каждой системы пленочного покрытия определяют способом из Примера 1. Средние значения статического и динамического трения (n=5) составляют 2,262 и 1,075, соответственно.

Примеры 3-4

Дополнительные не пигментированные составы в соответствии с данным изобретением получают в следующих соотношениях:

		Пример 3	Пример 4
	Компонент	массовый %	массовый %
20	Мальтодекстрин (ДЭ=5)	76,0	74,0
	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	10,0	10,0
	Гуаровая камедь	4,0	6,0
	Монокаприлокапрат глицерина	10,0	10,0
		100,0	100,0

Сравнительный пример А-В

Сравнительные не пигментированные составы получают в следующих соотношениях:

		Сравнительный пример А	Сравнительный пример В
	Компонент	массовый %	массовый %
30	Мальтодекстрин (ДЭ=5)	79,0	78,0
	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	10,0	10,0
	Гуаровая камедь	1,0	2,0
	Монокаприлокапрат глицерина	10,0	10,0
		100,0	100,0

Получение водной дисперсии и процесс нанесения покрытия проводят аналогично тому, как описано в Примере 2. Средние коэффициенты статического и динамического трения для Примеров 3-4 и Сравнительных примеров А-В суммированы в следующей таблице.

Пример	Количество гуаровой камеди (% масс.)	Коэффициент статического тре- ния	Коэффициент динамического трения
Сравнительный пример А	1	3,172	1,937
Сравнительный пример В	2	3,025	1,824
Пример 3	4	2,762	1,379
Пример 4	6	2,741	1,215

Если гуаровая камедь присутствует в количестве 4-6%, коэффициенты статического и динамического трения меньше 3 и 1,5, соответственно, что является показателем улучшенного скольжения/глотаемости. Если количество гуаровой камеди составляет 1-2%, коэффициенты статического и динамического трения больше 3 и 1,5, соответственно, что является показателем плохого скольжения/глотаемости.

Полученные покрытые таблетки из Примеров 3 и 4 также являются гладкими, не липкими, блестящими и не содержащими трещин или других дефектов поверхности.

Сравнительный пример С

Для сравнения получают следующий состав известного уровня техники:

5

Компонент	массовый %
Гидроксипропилцеллулоза	42,0
Гипромеллоза, сорт 6 сП	42,0
Двуокись титана	16,0
	100,0

10

12 частей этого сухого порошкового состава дипергируют в 88 частях воды согласно способу, описанному в Примере 1. Получают покрытые таблетки, и проводят анализы трения способами, также описанными в Примере 1. Средние значения статического и динамического трения (n=5) составляют 3,454 и 1,769, соответственно.

Сравнительный пример D

15

Для сравнения получают следующий состав известного уровня техники:

20

Компонент	массовый %
Поливиниловый спирт	45,52
Тальк	20,0
Соевый лецитин	2,00
Ксантановая камедь	0,48
Двуокись титана	32,0
	100,0

25

20 частей этого сухого порошкового состава дипергируют в 80 частях воды согласно способу, описанному в Примере 1. Получают покрытые таблетки, и проводят анализы трения способами, также описанными в Примере 1. Средние значения статического и динамического трения (n=5) составляют 3,331 и 2,793, соответственно.

30

Таким образом, составы известного уровня техники из Сравнительных примеров С и D (оба без гуаровой камеди) имеют коэффициенты статического и динамического трения более 3 и 1,5, соответственно, что является показателем относительно плохого скольжения/глотаемости.

Примеры 5-7

35

Композиции пленочного покрытия и водные дисперсии, содержащие их, получают с применением поливинилового спирта в качестве водорастворимого полимера способами, описанными в Примере 1. Таким же образом оценивают свойства водной дисперсии и покрытых таблеток.

40

Пример	5	6	7
Компонент	% масс.	% масс.	% масс.
Мальтодекстрин	36,5	32,5	27,5
Тальк	15,0	15,0	15,0
Поливиниловый спирт	15,0	15,0	15,0
Гуаровая камедь	6,0	10,0	15,0
Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5	2,5
Двуокись титана	25,0	25,0	25,0
Всего	100	100	100
Эффективность			
Вязкость водной дисперсии при 20% твердых веществ и скорости сдвига 80/с в сантипуазах	33	93	296
Эффективность процесса нанесения покрытия	Пройдено	Пройдено	Пройдено

Качественный внешний вид покрытых таблеток	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Коэффициент статического трения (покрытые таблетки)	2,32	2,22	2,06
Коэффициент динамического трения (покрытые таблетки)	1,23	1,05	0,89

Примеры 5-7 показали, что коэффициенты статического и динамического трения снижаются при повышении концентрации гуаровой камеди. Значения эффективности процесса нанесения покрытия "Пройдено" показывают, что водная дисперсия является перекачиваемой, и что покрытие наносят без засорений нагнетающего насоса, слипания таблеток или прерываний процесса. Значение качественного внешнего вида "Пройдено" означает, что покрытые таблетки были гладкими, не липкими, блестящими и не содержали трещин и других дефектов поверхности.

Примеры 8-11

Композиции пленочного покрытия и водные дисперсии, содержащие их, получают с применением привитого сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля в качестве водорастворимого полимера способами, описанными в Примере 1. Таким же образом оценивают свойства водной дисперсии и покрытых таблеток.

Пример	8	9	10	11
Компонент	% масс.	% масс.	% масс.	% масс.
Мальтодекстрин	36,5	32,5	27,5	22,5
Тальк	15,0	15,0	15,0	15,0
Привитой сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля	15,0	15,0	15,0	15,0
Гуаровая камедь	6,0	10,0	15,0	20,0
Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5	2,5	2,5
Двуокись титана	25,0	25,0	25,0	25,0
Всего	100	100	100	100
Эффективность				
Вязкость водной дисперсии при 20% твердых веществ и скорости сдвига 80/с в сантиметрах	19	36	92	222
Эффективность процесса нанесения покрытия	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Качественный внешний вид покрытых таблеток	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Коэффициент статического трения (покрытые таблетки)	2,18	2,05	1,93	1,83
Коэффициент динамического трения (покрытые таблетки)	1,24	1,17	1,00	0,95

Примеры 8-11 опять показали, что коэффициенты статического и динамического трения снижаются при повышении концентрации гуаровой камеди. Значения эффективности процесса нанесения покрытия "Пройдено" показывают, что водная дисперсия является перекачиваемой, и что покрытие наносят без засорений нагнетающего насоса, слипания таблеток или прерываний процесса. Значение качественного внешнего вида "Пройдено" означает, что покрытые таблетки были гладкими, не липкими, блестящими и не содержали трещин и других дефектов поверхности.

Примеры 12-15

Композиции пленочного покрытия и водные дисперсии, содержащие их, получают с применением привитого сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля в качестве водорастворимого полимера способами, описанными в Примере 1. Таким же образом оценивают свойства водной дисперсии и покрытых таблеток.

Пример	12	13	14	15
Компонент	% масс.	% масс.	% масс.	% масс.
Мальтодекстрин	36,5	32,5	27,5	22,5

5	Тальк	15,0	15,0	15,0	15,0
	Сополимер винилпирролидона-винилацетата (6:4)	15,0	15,0	15,0	15,0
	Гуаровая камедь	6,0	10,0	15,0	20,0
	Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5	2,5	2,5
	Двуокись титана	25,0	25,0	25,0	25,0
	Всего	100	100	100	100
	Эффективность				
10	Вязкость водной дисперсии при 20% твердых веществ и скорости сдвига 80/с в сантиметрах	19	38	150	354
	Эффективность процесса нанесения покрытия	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
	Качественный внешний вид покрытых таблеток	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
	Коэффициент статического трения (покрытые таблетки)	2,11	2,09	1,97	1,89
	Коэффициент динамического трения (покрытые таблетки)	1,20	1,13	1,04	1,00

Примеры 12-15 опять показали, что коэффициенты статического и динамического трения снижаются при повышении концентрации гуаровой камеди. Значения эффективности процесса нанесения покрытия "Пройдено" показывают, что водная дисперсия является перекачиваемой, и что покрытие наносят без засорений нагнетающего насоса, слипания таблеток или прерываний процесса. Значение качественного внешнего вида "Пройдено" означает, что покрытые таблетки были гладкими, не липкими, блестящими и не содержали трещин и других дефектов поверхности.

Примеры 16-17

Композиции пленочного покрытия и водные дисперсии, содержащие их, получают с применением гидроксигидропропилцеллюлозы и гидроксигидропропилцеллюлозы в качестве водорастворимого полимера способами, описанными в Примере 1. Таким же образом оценивают свойства водной дисперсии и покрытых таблеток.

Пример	16	17	
Компонент	% масс.	% масс.	
30	Мальтодекстрин	36,5	36,5
	Тальк	15,0	15,0
	Гидроксигидропропилцеллюлоза	15,0	
	Гидроксигидропропилцеллюлоза		15,0
	Гуаровая камедь	6,0	6,0
	Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5
35	Двуокись титана	25,0	25,0
	Всего	100	100
	Эффективность		
40	Вязкость водной дисперсии при 20% твердых веществ и скорости сдвига 80/с в сантиметрах	251	332
	Эффективность процесса нанесения покрытия	Пройдено	Пройдено
	Качественный внешний вид покрытых таблеток	Пройдено	Пройдено
	Коэффициент статического трения (покрытые таблетки)	1,86	2,16
	Коэффициент динамического трения (покрытые таблетки)	0,80	1,06

Примеры 16-17 показали, что альтернативные водорастворимые целлюлозные полимеры могут успешно применяться. Значения эффективности процесса нанесения покрытия "Пройдено" показывают, что водная дисперсия является перекачиваемой, и что покрытие наносят без засорений нагнетающего насоса, слипания таблеток или прерываний процесса. Значение качественного внешнего вида "Пройдено" означает, что покрытые таблетки были гладкими, не липкими, блестящими и не содержали трещин

и других дефектов поверхности.

Примеры 18-20 и сравнительный пример Е

Композиции пленочного покрытия и содержащие их водные дисперсии получают как описано в Примере 1. Таким же образом оценивают свойства водной дисперсии и покрытых таблеток.

Пример	18	19	20	Е
Компонент	% масс.	% масс.	% масс.	% масс.
Мальтодекстрин	63,5	12,0	9,5	61,5
Тальк	15,0	20,5	20,5	15,0
Гипромеллоза, сорт 5 сП				7,5
Гипромеллоза, сорт 6 сП	5,0	10,0	10,0	
Гипромеллоза, сорт 15 сП	10,0			7,5
Поливиниловый спирт		15,0	17,5	
Гуаровая камедь	4,0	15,0	15,0	
Гуаровая камедь (вязкость 1% водного раствора= 56 сП при 25°C и со скоростью сдвига 80/сек)				6,0
Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5	2,5	2,5
Двуокись титана		20,0	20,0	
Алюминиевый лак Yellow #6		5,0		
Алюминиевый лак Blue #2			5,0	
Всего	100	100	100	100
Эффективность				
Вязкость водной дисперсии при 20% твердых веществ и скорости сдвига 80/с в сантиметрах	*	348	339	354
Эффективность процесса нанесения покрытия	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Качественный внешний вид покрытых таблеток	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Не пройдено
Коэффициент статического трения (покрытые таблетки)	2,08	2,38	2,35	2,61
Коэффициент динамического трения (покрытые таблетки)	1,18	1,13	1,12	1,60

* Вязкость при 8% твердых веществ и скорости сдвига 80/сек составляет 13,5 сантиметров.

Примеры 18-20 показали, что коэффициенты статического и динамического трения были ниже желаемого максимума 3 и 1,5, соответственно. Значения эффективности процесса нанесения покрытия "Пройдено" показывают, что водная дисперсия является перекачиваемой, и что покрытие наносят без засорений нагнетающего насоса, слипания таблеток или прерываний процесса. Значение качественного внешнего вида "Пройдено" означает, что покрытые таблетки были гладкими, не липкими, блестящими и не содержали трещин и других дефектов поверхности. Сравнительный пример Е, содержащий гуаровую камедь с низкой вязкостью, дает покрытые таблетки, которые имеют слабый блеск и являются липкими и, поэтому, не проходят тест на внешний вид. Полученные покрытые таблетки из сравнительного примера Е также имеют коэффициент динамического трения выше желаемого максимума 1,5.

Примеры 21-22

Дополнительные композиции пленочного покрытия получают в соответствии с данным изобретением.

Пример	21	22
Компонент	% масс.	% масс.
Тальк	30	25
Гипромеллоза, сорт 6 сП	10	10
Поливиниловый спирт	17,5	17,5

Гуаровая камедь	15	15
Триглицериды со средней цепью	2,5	2,5
Двуокись титана	20	25
Алюминиевый лак Blue #2	5	5
Всего	100	100

Хотя здесь описаны варианты, которые считаются предпочтительными вариантами данного изобретения, специалист в данной области техники поймет, что изменения и модификации могут быть проведены, не выходя за суть изобретения. Предполагается заявить все такие изменения и модификации, которые попадают в истинный объем изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Композиция пленочного покрытия для покрытия перорально проглатываемых субстратов в порошковой форме, состоящая из:

водорастворимого полимера, выбранного из группы, включающей целлюлозные

полимеры, виниловые полимеры и их смеси; и

гуаровой камеди,

одного или более из глиданта, пластификатора, мальтодекстрина и пигмента,

где гуаровая камедь составляет 3-25% массовых композиции,

где указанная гуаровая камедь имеет минимальную вязкость около 700 сантипуаз

при растворении в воде в концентрации 1% масс./масс. в течение 2 часов, измеренную на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C, и указанная гуаровая камедь присутствует в количестве, достаточном для получения субстрата, покрытого водной дисперсией, содержащей композицию пленочного покрытия, до увеличения массы, по крайней мере, около 0,25% массовых с, по крайней мере, одним из

а) коэффициентом статического трения менее около 3; или

б) коэффициентом динамического трения менее около 1,5.

2. Композиция по п. 1, где гуаровая камедь составляет 4-20% массовых композиции.

3. Композиция по п. 1, где целлюлозным полимером является водорастворимый целлюлозный полимер, выбранный из группы, включающей гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия.

4. Композиция по п. 1, где виниловый полимер выбирают из группы, включающей поливиниловый спирт, привитой сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля (например, Kollicoat IR) и сополимер винилпирролидона-винилацетата 6:4 (например, Kollidon VA-64).

5. Композиция по п. 3, где полимером является гипромеллоза.

6. Композиция по п. 5, где гипромеллоза имеет вязкость водного раствора 1, 3, 5, 6, 15 или 50 сантипуаз при растворении при 2% масса/объем в воде.

7. Композиция по п. 1, где водорастворимым полимером является целлюлозный полимер, и количество гуаровой камеди составляет около 3-8% массовых.

8. Композиция по п. 1, где водорастворимым полимером является виниловый полимер, и количество гуаровой камеди составляет около 6-20% массовых.

9. Композиция по п. 1, где глидантом является тальк.

10. Композиция по п. 1, где пластификатор содержит триглицериды со средней цепью.

11. Композиция по п. 1, где мальтодекстрин составляет 0,1-80% массовых, предпочтительно 5-60% массовых, композиции пленочного покрытия.

12. Композиция по п. 1, где мальтодекстрин имеет дэкстрозный эквивалент (ДЭ) менее 20.

13. Композиция по п. 1, где мальтодекстрин имеет дэкстрозный эквивалент (ДЭ) от около 11 до около 14.

14. Композиция по п. 1, где водорастворимый полимер составляет от около 5 до около 35% массовых, предпочтительно от около 10 до около 20% массовых, сухой порошковой композиции.

15. Композиция по п. 1, содержащая:

от около 5 до около 35% масс. водорастворимого полимера;

от около 3 до около 25% масс. гуаровой камеди;

от около 0 до около 80% масс. мальтодекстрина;

от около 0 до около 30% масс. глиданта;

от около 0 до около 10% масс. пластификатора;

от около 0 до около 40% масс. пигментов и

от около 0 до около 20% масс. необязательных или вспомогательных ингредиентов, общее количество не превышает 100% масс. композиции.

16. Композиция по п. 15, содержащая:

от около 10 до около 20% масс. водорастворимого полимера;

от около 4 до около 20% масс. гуаровой камеди;

от около 5 до около 60% масс. мальтодекстрина;

от около 10 до около 20% масс. глиданта;

от около 2,5 до около 10% масс. пластификатора; и

от около 4 до около 32% масс. пигментов,

общее количество не превышает 100% масс. композиции.

17. Композиция по п. 15, содержащая:

от около 10 до около 20% масс. водорастворимого полимера;

от около 4 до около 20% масс. гуаровой камеди;

от около 50 до около 80% масс. мальтодекстрина;

от около 10 до около 20% масс. глиданта; и

от около 2,5 до около 10% масс. пластификатора,

общее количество не превышает 100% масс. композиции.

18. Водная дисперсия для покрытия перорально проглатываемых субстратов,

полученная смешиванием композиции по любому из пп. 1-17 в воде, где указанная вода не обязательно имеет температуру окружающей среды.

19. Водная дисперсия для покрытия перорально проглатываемых субстратов, содержащая композицию по любому из пп. 1-17 и воду.

20. Водная дисперсия по п. 18 или 19, имеющая вязкость менее около 450 сантипуаз.

21. Перорально проглатываемый субстрат, покрытый водной дисперсией по любому из пп. 18-20.

22. Перорально проглатываемый субстрат по п. 21, где покрытие наносят до увеличения массы от около 0,25 до около 5%, предпочтительно от около 1,0 до около 4,5%, и более предпочтительно от около 2,0 до около 4,0%.

23. Покрытый перорально проглатываемый субстрат по п. 21, имеющий коэффициент статического трения менее около 3,0 и/или коэффициент динамического трения менее около 1,5.

24. Способ снижения коэффициента статического и/или динамического трения

перорально проглатываемого субстрата, включающий:

покрытие перорально проглатываемого субстрата водной дисперсией, содержащей водорастворимый полимер, выбранный из группы, включающей целлюлозные полимеры, виниловые полимеры и их смеси и от 3 до 25% массовых композиции гуаровой

камедьи, где указанная гуаровая камедь имеет минимальную вязкость около 700 сантипуаз при растворении в воде в концентрации 1% масс./масс. в течение 2 часов, измеренную на вискозиметре Brookfield RVT при 25°C, и указанная гуаровая камедь присутствует в количестве, достаточном для получения перорально проглатываемого 5 субстрата, покрытого указанной водной дисперсией до увеличения массы на, по крайней мере, около 0,25% массовых,

где, по крайней мере, один из коэффициентов снижается

а) коэффициентом статического трения менее около 3; или

б) коэффициентом динамического трения менее около 1,5.

10 25. Способ снижения коэффициента статического и/или динамического трения перорально проглатываемого субстрата, включающий:

покрытие перорально проглатываемого субстрата водной дисперсией, содержащей композицию по п. 1, до увеличения массы на, по крайней мере, около 0,25% массовых,

в результате чего, по меньшей мере, один из коэффициентов, коэффициент

15 статического трения или коэффициент динамического трения, снижается.

20

25

30

35

40

45