



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128235** (13) **C2**  
(51) МПК (2024.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
A61P 43/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

|                                                                                               |                                  |                                                          |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Номер заявки:                                                                            | а 2021 03910                     | (72) Винахідник(и):                                      | Варум Феліпе (CH),<br>Браво Гонсалес Роберто Карлос (CH)                                                               |
| (22) Дата подання заявки:                                                                     | 05.12.2019                       | (73) Володілець (володільці):                            | ТІЛЛОТТС ФАРМА АГ,<br>Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden,<br>Switzerland (CH)                                       |
| (24) Дата, з якої є чинними<br>права інтелектуальної<br>власності:                            | 16.05.2024                       | (74) Представник:                                        | Кістерський Тимофій Арсенійович,<br>реєстр. №457                                                                       |
| (31) Номер попередньої<br>заявки відповідно до<br>Паризької конвенції:                        | 18211154.2                       | (56) Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою: | EP 0673645 A2, 27.09.1995<br>US 2006210631 A1, 21.09.2006<br>WO 9816206 A1, 23.04.1998<br>US 2007243253 A1, 18.10.2007 |
| (32) Дата подання<br>попередньої заявки<br>відповідно до<br>Паризької конвенції:              | 07.12.2018                       |                                                          |                                                                                                                        |
| (33) Код держави-учасниці<br>Паризької конвенції,<br>до якої подано<br>попередню заявку:      | EP                               |                                                          |                                                                                                                        |
| (41) Публікація відомостей<br>про заявку:                                                     | 22.09.2021, Бюл.№ 38             |                                                          |                                                                                                                        |
| (46) Публікація відомостей<br>про державну<br>реєстрацію:                                     | 15.05.2024, Бюл.№ 20             |                                                          |                                                                                                                        |
| (86) Номер та дата<br>подання міжнародної<br>заявки, поданої<br>відповідно до<br>Договору РСТ | PCT/EP2019/083909,<br>05.12.2019 |                                                          |                                                                                                                        |

## (54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ В ТОВСТУ КИШКУ

### (57) Реферат:

Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу для перорального введення для доставки лікарського засобу в товсту кишку суб'єкта. Лікарський препарат містить ядро, що містить лікарський засіб і покриття для ядра. Покриття містить зовнішній шар і внутрішній шар. Зовнішній шар містить плівкоутворювальний ентérosолубільний полімер, що має порогове значення рН приблизно рН 6 або вище, і внутрішній шар містить плівкоутворювальний неіонний полімер, який розчинний у кишковій або шлунково-кишковій рідині, і буферний агент в кількості від більше від 20 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на суху масу неіонного полімеру.

UA 128235 C2



Даний винахід відноситься до способу одержання лікарського препарату з відстроченим вивільненням лікарського засобу, з ядром, що містить лікарський засіб і покриття з відстроченим вивільненням. Зокрема, він відноситься до лікарського препарату з відстроченим вивільненням лікарського засобу для доставки лікарського засобу в товсту кишку.

Спрямована доставка лікарських засобів у кишечник добре відома більш ста років. Звичайно мішенню лікарських засобів є тонкий кишечник, хоча товсту кишку можна використовувати як засіб досягнення місцевої терапії або системного лікування. Вимоги до покриттів лікарських засобів розрізняються залежно від ділянки-мішені. Для того, щоб досягти товстої кишки, необхідно, щоб лікарські засоби пройшли через тонкий кишечник, і тому пред'являється вимога, щоб покриття з відстроченим вивільненням, призначене для вивільнення лікарського засобу в товстій кишці, не вивільняло лікарський засіб у тонкому кишечнику.

У продуктах з покриттям для вивільнення в тонкому кишечнику звичайно використовуються полімерні покриття, які розчиняються або розпадаються залежно від рН. У середовищі шлунка з низьким рН полімерне покриття нерозчинне. Однак при досягненні тонкої кишки рН підвищується до 5 і вище, і полімерне покриття розчиняється або розпадається. Звичайно використовуються покриття, що містять карбоксильні групи, що іонізуються. При більш високих рівнях рН карбоксильні групи іонізуються, у результаті чого полімерні покриття розпадаються або розчиняються. Звичайно полімери цього типу, що використовують, включають Eudragit® L і Eudragit® S.

Відомі різні способи поліпшення вивільнення в тонкому кишечнику шляхом забезпечення більш раннього вивільнення лікарського засобу. У патентній заявці США 2008/0200482, як в одному з посилань, розкрита часткова нейтралізація карбоксильних груп з метою зниження рН, при якому відбувається розпад. В W02008/135090 описана таблетка із внутрішнім покриттям із частково нейтралізованого матеріалу й зовнішнім покриттям з меншою нейтралізацією або без неї. Вважається, що це призводить до розпаду в більш ранній момент часу при перенесенні зі шлунка.

Вивільнення лікарських засобів у товстій кишці звичайно вимагає альтернативного підходу. Товста кишка сприйнятлива до ряду хворобливих станів, включаючи запальне захворювання кишечника, синдром роздратованого кишечника, запор, діарею, інфекційне захворювання й карциному. У таких умовах спрямована доставка лікарського засобу в товсту кишку повинна максимізувати терапевтичну ефективність лікування. Товсту кишку також можна використовувати в якості порталу для надходження лікарського засобу у велике коло кровообігу. Для доставки лікарського засобу в товсту кишку розроблені різні лікарські препарати, включаючи пролікарські засоби, а також готові лікарські форми, причому останні є більш популярними, оскільки одного разу доведена концепція може бути застосована до інших лікарських засобів.

Високу бактеріальну мікрофлору товстої кишки також використовували при розробці лікарських форм для доставки лікарського засобу в товсту кишку шляхом використання, у якості перетравлюваних матеріалів-носіїв, полісахаридів, що зустрічаються в природі, які складають субстрати для численних ферментів, що продукуються резидентними бактеріями товстої кишки. Ці матеріали здатні проходити через верхні відділи шлунково-кишкового тракту в незмінному вигляді, але переварюються при попаданні в товсту кишку. Приклади включають крохмаль, амілозу, амілопектин, пектин, хітозан, галактоманнан і гуарову камедь.

Одним з основних переваг використання полісахаридів у цьому підході з бактеріальними ферментами до доставки лікарського засобу в товсту кишку є те, що використовувані матеріали є харчовими й тому безпечні для використання людьми. Їх звичайно наносять у вигляді покриттів або включають у матеріал ядра у якості носія матриці, і їх переварювання при попаданні в товсту кишку бактеріальними ферментами товстої кишки призводить до вивільнення лікарського навантаження. Приклад такого складу, у якому використовується покриття з амілози, розкритий в EP0343993A (BTG International Limited).

Однак основним обмеженням цих природних матеріалів є те, що вони надмірно набухають у водному середовищі, що призводить до вимивання лікарського навантаження у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Щоб уникнути цієї проблеми, природні матеріали були використані в суміші з різними непроникними матеріалами.

В EP0502032A (British Technology Group Ltd) описане використання зовнішнього покриття, що містить плівкоутворювальний целюлозний або акрилатний полімерний матеріал і аморфну амілозу для таблетки, що містить активну сполуку. Використовуваний полімерний матеріал є полімерним матеріалом рН-незалежного вивільнення.

У статті в Journal of Controlled Release (Milojevic et al., 38; (1996); 75-84) повідомляється про результати досліджень, що стосуються введення ряду нерозчинних полімерів у покриття з

амілози з метою регулювання набрякання амілози. Оцінюється ряд співполімерів на основі целюлози й акрилату, і виявлено, що комерційно доступна етилцелюлоза (Ethocel®) найбільш ефективно регулює набрякання. Використовується й pH-залежне розчинне покриття Eudragit® L100, але тільки в багатошаровій системі, що включає біоактивне покриття із внутрішнім покриттям з амілози, і із зовнішнім покриттям з Eudragit® L 100.

Ще одна композиція покриття на основі амілози розкрита в WO99/21536A (BTG International Limited). Композиція покриття включає суміш амілози й водонерозчинного pH-незалежного плівкоутворювального полімеру, що утворений з водонерозчинного целюлозного або акрилатного полімерного матеріалу.

В WO99/25325A (BTG International Limited) також описане покриття з відстроченим вивільненням, що містить амілозу й (переважно) етилцелюлозу або, альтернативно, нерозчинний акрилатний полімер. Композиція покриття також включає пластифікатор, і спосіб знаходить особливе застосування при одержанні лікарських форм, що містять активні матеріали, які нестабільні при температурах вище 60 °C, оскільки композиція утворюється при більш низьких температурах, чим зазначена.

В WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) розкрито спеціальне покриття з відстроченим вивільненням для біоактивного преднізолону метасульфобензоата натрію, що містить склоподібну амілозу, етилцелюлозу й дибутилсебацінат.

Використання полісахаридів, відмінних від аморфної амілози, у покритті з відстроченим вивільненням розкрито в GB2367002 (British Sugar PLC). Приклади включають гуарову камедь, камедь карайї, трагакантову камедь і ксантанову камедь. Мікрочастинки цих полісахаридів дисперговані у водонерозчинній плівкоутворювальній полімерній матриці, що утворена, наприклад, з похідного целюлози, акрилового полімеру або лігніну.

В WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) розкритий пероральний фармацевтичний препарат, що містить лікарський засіб і хітозан (полісахарид, отриманий з хітину) для контролю його вивільнення. Лікарський засіб і хітозан змішують в однорідну механічну порошкову суміш, яку гранулюють і потім, при необхідності, таблетують. Гранулювання може бути виконане з ентросолубільним полімером (наприклад, співполімером метакрилової кислоти), або на гранули може бути нанесене пористе ентросолубільне покриття.

В WO2004/052339A (Salvona LLC) описана pH-залежна система вивільнення лікарського засобу, яка є сипучим порошком твердих гідрофобних наносфер, що містять лікарський засіб, інкапсульований в pH-чутливу мікросферу. Наносфери формуються з лікарського засобу в комбінації з восковим матеріалом, а pH-чутливі мікросфери формуються із pH-чутливого полімеру (такого як полімер Eudragit®) у комбінації із чутливим до води матеріалом, таким як полісахарид.

У статті в European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al.; 28; March 2006; 307-314) повідомляється про результати досліджень, що стосуються використання визначених поліметакрилатних полімерів для, серед іншого, контролю набрякання інуліну. Випробуваними поліметакрилатними полімерами були Eudragit® RS; Eudragit® RL; 1:1 суміші з Eudragit® RS і Eudragit® RL; Eudragit® FS; і суміші 1:1 з Eudragit® RS і Eudragit® S.

В US5422121 (Rohm GmbH) описана пероральна лікарська форма, що має ядро, що містить, щонайменше, один активний інгредієнт, поміщений у матеріал оболонки, який включає полісахарид, що розкладається в товстій кишці в суміші із плівкоутворювальним полімером. Вагове співвідношення полісахариду до плівкоутворювального полімеру складає від 1:2 до 5:1, переважно від 1:1 до 4:1. Передчасна дифузія активного інгредієнта з ядра може бути подавлена за допомогою ізолюючого шару, стійкого в шлунку. У посиланні наведені приклади таблеток, серед іншого, що мають внутрішній ізолюючий шар Eudragit® L30D із зовнішнім шаром, що містить Eudragit® L30D і гуарову камедь (Приклад 2).

В WO96/36321A розкрита пероральна лікарська форма, яка включає ядро, що містить бісакодил, і ентросолубільне полімерне покриття для ядра, причому покриття включає, щонайменше, один внутрішній шар покриття й зовнішній шар покриття. Внутрішній шар (шари) покриття або кожний з них є ентросолубільним полімером, який починає розчинятися у водному середовищі при pH від приблизно 5 до приблизно 6,3, а зовнішній шар покриття є ентросолубільним полімером, який починає розчинятися у водному середовищі при pH від приблизно 6,8 до приблизно 7,2. Матеріали ентросолубільного полімерного покриття для внутрішнього шару (шарів) обрані із групи, що складається із фталату ацетилцелюлози; тримелітату ацетилцелюлози; фталату гідроксипропілметилцелюлози; ацетат-сукцинату гідроксипропілметилцелюлози; полівінілацетатфталату; полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:1; полі (метакрилової кислоти, етилакрилату) 1:1; і їх сумісних сумішей.

В WO2007/122374A розкритий лікарський препарат для доставки в товсту кишку, у якому

використовується суміш рН-залежного плівкоутворювального матеріалу й полісахариду, такого як крохмаль. Хоча відомо, що цей препарат показує відстрочене вивільнення з наступним швидким вивільненням лікарського засобу, було б переважно, якби вивільнення лікарського засобу відбувалося швидше в товстій кишці.

В обох патентних заявках - WO2013/164315A і WO2013/164316A розкриті лікарські препарати для доставки лікарського засобу в товсту кишку, у яких суміш рН-залежного плівкоутворювального полімерного матеріалу й полісахариду, такого як крохмаль, використовується в якості зовнішнього шару. Внутрішній шар, що використовується, що розчинний у кишковій рідині або шлунково-кишковій рідині, обраний з полімеру полікарбонатової кислоти, що є частково нейтралізованою, і неіонного полімеру. Внутрішній шар, що містить неіонний полімер, додатково містить буферний агент і/або основу.

Відповідно до першого аспекту даного винаходу пропонується лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу для перорального введення для доставки лікарського засобу в товсту кишку суб'єкта, при цьому зазначений лікарський препарат містить:

ядро й покриття для ядра, при цьому ядро містить лікарський засіб і покриття містить зовнішній шар і внутрішній шар,

при цьому зовнішній шар містить плівкоутворювальний ентєросолюбильний полімер, що має порогове значення рН приблизно рН 6 або вище, і

при цьому внутрішній шар містить плівкоутворювальний неіонний полімер, який розчинний у кишковій або шлунково-кишковій рідині, і буферний агент у кількості від більше 20 мас. % до приблизно 60 мас. % в розрахунку на суху масу неіонного полімеру.

Несподівано було виявлено, що лікарські препарати з відстроченим вивільненням по даному винаходу переважно демонструють незмінний профіль вивільнення в буфері Кребса (рН 7,4) не тільки тоді, коли препарат попередньо піддавали впливу середовищ, що моделюють шлункову рідину в стані натщесерце (FaSSGF), але також, коли препарат піддавали впливу середовищ, що моделюють шлункову рідину в стані після їжі (FSSGF). Це є перевагою, оскільки вивільнення лікарського засобу з використанням препаратів по даному винаходу є відносно постійним, незалежно від часу прийому лікарського препарату або дієти користувача. Крім того, механізм прискореного вивільнення лікарського засобу не залежить від стану шлунка, тобто від того, чи знаходиться шлунок у стані "після їжі" або в стані "натщесерце".

Додатковою перевагою є те, що препарати по даному винаходу не містять проміжного шару, який містить ентєросолюбильний матеріал. Ентєросолюбильні матеріали відносно дорого коштують, і тому відсутність проміжного шару, який містить такий матеріал, при збереженні робочих характеристик, знизить вартість виробництва препарату з відстроченим вивільненням. Крім того, ентєросолюбильні полімери, нейтралізовані для утворення водної композиції покриття, вимагають великої кількості пластифікатору, щоб забезпечити гарне плівкоутворення й уникнути крихкості.

Ще одна технічна перевага даного винаходу (у порівнянні, наприклад, із препаратом, описаним в WO01/76562A) складається в тому, що практично ніякі ліки не вивільняються протягом тривалого періоду (тобто поки покриття розчиняється), після чого ліки вивільняються відносно швидко. У цьому його відмінність від матричних таблеток із тривалим вивільненням, описаних в WO01/76562A, у яких профіль вивільнення лікарського засобу спочатку поступовий, а не відстрочений, а потім пульсуючий.

Зовнішній шар

Зовнішній шар містить плівкоутворювальний ентєросолюбильний полімер, що має порогове значення рН приблизно рН 6 або вище. У переважних варіантах втілення винаходу зовнішній шар містить суміш ентєросолюбильного полімеру й полімеру, що ферментативно розкладається, що розкладається ферментами товстої кишки. Виявлено, що суміш двох підходящих полімерів у відповідному співвідношенні, нанесена у вигляді плівкового покриття на ядро, щонайменше, мінімізує й може суттєво виключити вивільнення лікарського засобу в шлунку й тонкій кишці. Вважають, що наступне вивільнення лікарського засобу в товстій кишці відбувається за рахунок комбінованих активних фізіологічних ініціаторів: тобто шляхом розчинення другого матеріалу, зокрема Eudragit® S, і переварювання першого матеріалу, наприклад, крохмалю або амілози.

Співвідношення полімеру, що ферментативно розкладається, до плівкоутворювального ентєросолюбильного полімеру звичайно складає, щонайменше, 1:99, наприклад, щонайменше, 10:90 і переважно, щонайменше, 25:75. Співвідношення звичайне складає не більш 99:1, наприклад, не більш 75:25 і переважно не більш 60:40. У деяких варіантах втілення винаходу співвідношення може бути не більш 35:65. У деяких переважних варіантах втілення винаходу співвідношення знаходиться в діапазоні від 10:90 до 75:25, наприклад, від 10:90 до 60:40 і переважно від 25:75 до 60:40. У деяких особливо переважних варіантах втілення винаходу

співвідношення знаходиться в діапазоні від 15:85 до 35:65, наприклад, від 25:75 до 35:65 і переважно складає приблизно 30:70. В інших особливо переважних варіантах втілення винаходу співвідношення знаходиться в діапазоні від 40:60 до приблизно 60:40, наприклад, складає приблизно 50:50.

5 Товщина зовнішнього шару покриття ядра звичайно знаходиться в діапазоні від приблизно 10 мкм до приблизно 300 мкм. Однак, товщина конкретного покриття буде залежати від композиції покриття й від розміру ядра. Наприклад, товщина покриття прямо пропорційна кількості полісахариду в покритті.

10 Таким чином, у варіантах втілення винаходу, у яких зовнішній шар покриття містить високоамілозний крохмаль і Eudragit® S у співвідношенні приблизно 30:70, товщина покриття може бути від приблизно 70 мкм до приблизно 300 мкм, і переважно від приблизно 150 мкм до приблизно 250 мкм. Товщина (у мкм) для даної композиції покриття залежить від розміру ядра.

Кількість ентросолюбільного полімеру в зовнішньому шарі не пов'язана з розміром ядра. Зовнішнє покриття звичайно має кількість ентросолюбільного полімеру в покритті від 15 приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 10 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 3 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 4 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 5 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 6 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 7 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, 20 приблизно 7,5 мг/см<sup>2</sup>. Це застосовне, коли зовнішнє покриття містить тільки плівкоутворювальний ентросолюбільний полімер і коли зовнішній шар включає суміш плівкоутворювального ентросолюбільного полімеру й полімеру, що ферментативно розкладається. Типове ядро має діаметр від приблизно  $5 \times 10^{-4}$  м до приблизно 25 мм.

Заява, що зовнішнє покриття включає суміш полісахариду й ентросолюбільного полімеру, передбачає виключення відомої багатошарової лікарської дозованої форми (що розкрита, 25 наприклад, в Milojevic et al., що описана вище), у якій активне ядро спочатку покривають внутрішнім покриттям з амілози, а потім зовнішнім покриттям з Eudragit® L 100. У контексті даного винаходу така багатошарова лікарська форма не включає суміш крохмалю й Eudragit® L 100.

Зовнішнє покриття переважно є одинарним покриттям із суміші полісахариду й 30 ентросолюбільного полімеру, переважно, з гомогенної суміші.

Зовнішній шар може, необов'язково, містити одне або більш звичайних допоміжних речовин для полімерних плівок, таких як пластифікатори для утворення плівок (наприклад, триетилцитрат (ТЕЦ)), поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбат 80), агенти, що перешкоджають прилипанню (наприклад, гліцерилмоностеарат) і пігменти (наприклад, оксид 35 заліза червоний або оксид заліза жовтий). Ці необов'язкові допоміжні речовини можуть бути включені в кількостях навіть до 30 мас. % готової композиції полімерного препарату для покриття.

Плівкоутворювальний ентросолюбільний полімер

Зовнішній шар містить плівкоутворювальний ентросолюбільний полімер, що має порогове 40 значення рН, приблизно рН 6 або вище. Плівкоутворювальний ентросолюбільний полімер є рН-чутливим і має порогове значення рН, приблизно рН 6 або вище. "Порогове значення рН" означає значення рН, нижче якого полімер є нерозчинним і при якому, або вище якого, він є розчинним. Тому рН навколишнього середовища викликає розчинення полімерного матеріалу. Таким чином, ніякий (або практично ніякий) ентросолюбільний полімер не розчиняється нижче 45 порогового значення рН. Коли рН навколишнього середовища досягає (або перевищує) порогове значення рН, другий матеріал стає розчинним.

"Нерозчинний" означає, що 1 г другого матеріалу вимагає більше 10 000 мл розчинника (навколишнього середовища) для розчинення при даному рН.

"Розчинний" означає, що 1 г другого матеріалу вимагає менше 10 000 мл, переважно менше 50 5 000 мл, більш переважно, менше ніж 1000 мл, навіть більш переважно, менше 100 мл або 10 мл розчинника для розчинення при даному рН.

"Навколишнє середовище" переважно означає середовище в шлунково-кишковому тракті, таке як шлунковий сік або кишковий сік. Альтернативно, навколишнє середовище може бути in vitro еквівалентом середовища в шлунково-кишковому тракті.

55 Нормальне значення рН шлункового соку звичайно знаходиться в діапазоні від 1 до 3. Ентросолюбільний полімер є нерозчинним при рН нижче 6, і розчинним при рН, приблизно рівним або вище 6 і, таким чином, він звичайно нерозчинний у шлунковому соці.

Значення рН кишкового соку поступово підвищується від приблизно 6 у дванадцятипалій кишці до приблизно 7-8 у дистальних відділах тонкої кишки. Ентросолюбільний полімер 60 переважно не розчиняється при рН нижче 6,5 (і розчиняється при рН приблизно 6,5 або вище) і,

більш переважно не розчиняється при рН нижче 7 (і розчиняється при рН приблизно 7 або вище).

Порогове значення рН, при якому матеріал стає розчинним, можна визначити шляхом простого титрування, яке є частиною загальновідомих знань для фахівця в даній галузі техніки.

5 Приклади підходящих плівкоутворювальних ентеросолюбільних полімерів включають акрилатний полімер, целюлозний полімер або полімер на основі полівінілового спирту. Приклади підходящих целюлозних полімерів, що мають порогове значення рН, рівне 6 або вище, включають фталат ацетилцелюлози (ФАЦ) і ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози.

10 Плівкоутворювальний ентеросолюбільний полімер переважно є співполімером (мет)акрилової кислоти й алкілового C1-4 складного ефіру (мет)акрилової кислоти, наприклад, співполімером метакрилової кислоти й метиловим складним ефіром метакрилової кислоти. Такий полімер відомий як співполімер полі(метакрилової кислоти/метилметакрилату). Підходящі приклади таких співполімерів звичайно є аніонними поліметакрилатами з нетривалим вивільненням. Співвідношення вільних груп карбонової кислоти до метилових складнооефірних груп ("співвідношення кислота:складний ефір") у цих співполімерах визначає значення рН, при якому співполімер є розчинним. Співвідношення кислота: складний ефір може бути від приблизно 2:1 до приблизно 1:3, наприклад, приблизно 1:1, або, переважно, приблизно 1:2. Молекулярна маса (MW) переважних аніонних співполімерів звичайно знаходиться в діапазоні від приблизно 120000 до 150000, переважно приблизно 135000.

20 Переважні аніонні співполімери полі(метакрилової кислоти/метилметакрилату) включають Eudragit® L (співвідношення кислота:складний ефір приблизно 1:1; MW приблизно 135000; порогове значення рН приблизно 6); Eudragit® S 100 (співвідношення кислота:складний ефір приблизно 1:2; MW приблизно 135000; порогове значення рН приблизно 7); і Eudragit® FS (полі(метил акрилат/метилметакрилат/метакрилова кислота); співвідношення кислота:складний ефір приблизно 1:10; MW приблизно 220000; порогове значення рН приблизно 7).

30 Плівкоутворювальний ентеросолюбільний полімер може бути співполімером метакрилової кислоти й етилакрилату. Eudragit® L100-55 полі(метакрилова кислота/етилакрилат); співвідношення кислота:складний ефір приблизно 1:1; MW приблизно 250000; порогове значення рН приблизно 6. Співполімери Eudragit® виробляються й/або розповсюджуються компанією Evonik, Дармштадт, Німеччина.

35 При необхідності можна використовувати суміші плівкоутворювальних ентеросолюбільних полімерів. Приклад підходящої суміші міг би включати, наприклад, суміш 1:1 з Eudragit® L і Eudragit® S 100. Однак, переважне використання одного обумовленого плівкоутворювального полімерного матеріалу, наприклад, співполімеру полі(метакрилової кислоти/метилметакрилату).

Використання тільки Eudragit® S 100 у якості плівкоутворювального ентеросолюбільного полімеру є особливо переважним.

40 Переважно типові полімери використовуються в якості плівкоутворювального ентеросолюбільного полімеру, щонайменше, у частково нейтралізованій формі, тобто щонайменше частина, наприклад, щонайменше, 10 %, переважно від 15 % до 20 % (на молярній основі), більш переважно, щонайменше, 50 % і переважніше всього щонайменше, 90 % груп карбонової кислоти знаходяться у формі карбоксилат-аніонів.

Полімер, що ферментативно розкладається

45 Як описано вище, зовнішній шар може містити суміш плівкоутворювального ентеросолюбільного полімеру й полімеру, що ферментативно розкладається, що розкладається під дією ферментів товстої кишки. Полімер, що ферментативно розкладається, розпадається під дією одного або більш бактеріальних ферментів, які знаходяться у товстій кишці суб'єкта (бактеріальні ферменти товстої кишки). Такі ферменти утворюються під дією бактерій товстої кишки й включають амілази, такі як альфа-амілази, бета-амілази й ізо-амілази; амілопуллуназу, 50 глюкоамілазу, альфа-глюкозидазу, мальтогенну амілазу, глюкозилтрансферази й аміломальтазу.

55 Фахівець у даній галузі техніки здатний визначити, чи схильний матеріал атаці бактеріальними ферментами товстої кишки, використовуючи методики, що включають частину загальновідомих знань. Наприклад, заздалегідь певну кількість даного матеріалу можна піддати аналізу, який включає фермент із бактерії, виявленої в товстій кишці, і можна виміряти зміну ваги матеріалу протягом часу. Альтернативно, можна виміряти кількість продукту розкладання, що утворюється в результаті дії бактеріальних ферментів товстої кишки.

60 Полімер, що ферментативно розкладається, є переважно полісахаридом. Підходящі полісахариди обрані із групи, що складається із крохмалю; амілози; амілопектину; хітозану; хондроїтин сульфату; циклодекстрину; декстрану; пуллулану; каррагенану; склероглюкану;

хітину; курдулану, левану. Полісахаридом переважно є крохмаль. Крохмалі звичайно виділяють із природних джерел, таких як злаки; бобові; і бульби. Підходящі крохмалі для використання в даному винаході звичайно є крохмалю харчової якості й включають рисовий крохмаль; пшеничний крохмаль; кукурудзяний (або маїсовий) крохмаль; гороховий крохмаль; картопляний крохмаль; крохмаль із батату; крохмаль тапіоки; крохмаль із сорго; саговий крохмаль; і крохмаль арроруту. Приклади використання кукурудзяного крохмалю наведені нижче.

Крохмаль звичайно є сумішшю двох різних полісахаридів, а саме амілози й амілопектину. Різні крохмалі можуть містити ці полісахариди в різних співвідношеннях. Більшість натуральних (немодифікованих) кукурудзяних крохмалів містять від приблизно 20 мас. % до приблизно 30 мас. % амілози, а інша частина, щонайменше, в основному складається з амілопектину.

Підходящі крохмалі включають "високоамілозний" і "низькоамілозний" крохмалі. Високоамілозні крохмалі особливо переважні.

"Високоамілозні" крохмалі є крохмалю, які містять, щонайменше, 50 мас. % амілози. Особливо підходять крохмалі, що містять від приблизно 50 мас. % до приблизно 75 мас. % амілози, переважно від приблизно 50 мас. % до приблизно 70 мас. %, більш переважно від приблизно 50 мас. % до приблизно 65 мас. %, і переважніше всього від приблизно 50 мас. % до приблизно 60 мас. %, наприклад, приблизно 55 мас. %.

"Низькоамілозні" крохмалі є крохмалю, які містять менше 50 мас. % амілози й, щонайменше, 50 мас. % амілопектину, наприклад, аж до 75 мас. % амілопектину й навіть аж до 99 мас. % амілопектину.

Крохмалі, що підходять для використання в даному винаході, звичайно мають, щонайменше, 0,1 мас. %, наприклад, щонайменше, 10 мас. % або 15 мас. %, переважно, щонайменше, 35 мас. % амілози. Такі крохмалі мають не більше 99,9 мас. %, наприклад, не більше чим 90 мас. % або 85 мас. %, переважно не більше 65 мас. % амілопектину. Такі крохмалі можуть мати аж до приблизно 99 мас. % амілози й не менше 1 мас. % амілопектину.

Крохмалі, що підходять для використання в даному винаході, можуть мати аж до 100 мас. % амілопектину, більш типово від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 99,9 мас. % амілопектину. Крохмаль може бути, наприклад, немодифікованим крохмалем з воскової кукурудзи. Звичайно він містить приблизно 100 мас. % амілопектину.

Переважні крохмалі мають не більше 50 мас. % амілопектину. Особливо підходящі крохмалі мають від приблизно 25 мас. % до приблизно 35 мас. % амілопектину, наприклад, приблизно 30 мас. % амілопектину.

Фахівець у даній галузі техніки здатний визначити відносні співвідношення амілози й амілопектину в будь-якому даному крохмалі. Наприклад, спектроскопію в близькій інфрачервоній області (БІЧ-спектроскопію) можна використовувати для визначення вмісту амілози й амілопектину в крохмалі, використовуючи калібровані криві, отримані БІЧ-спектроскопією на лабораторних сумішах відомих кількостей цих двох компонентів. Крім того, крохмаль можна гідролізувати до глюкози, використовуючи амілоглюкозидазу. Серія реакції фосфорилування й окислення, що каталізуються ферментами, призводить до утворення відновленого нікотинамідаденіндинуклеотид фосфату (НАДФ-Н). НАДФ-Н утворюється в стехіометричній кількості щодо вихідного вмісту глюкози. Доступні підходящі тест-комплекти для цієї процедури (наприклад, від R-Biopharm GmbH, Німеччина). В іншому способі, який можна використовувати, покриття піддають переварюванню бактеріальними ферментами, наприклад,  $\alpha$ -амілазою, щоб отримати коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які можна кількісно визначити газо-рідинною хроматографією, використовуючи капілярну колонку.

Переважні крохмалі є крохмалю, "що випускаються промисловістю", тобто крохмалю, які не вимагають обробки перед використанням у контексті даного винаходу. Приклади особливо підходящих "високоамілозних" крохмалів включають Eurylon®6 (або VI) і Amylo N-400 (Roquette, Лестрем, Франція) або Amylogel 03003 (Cargill, Міннеаполіс, США), всі з яких є прикладами кукурудзяного крохмалю зі вмістом амілози приблизно 50-70 мас. %.

#### Внутрішній шар

Внутрішній шар містить плівкоутворювальний неіонний полімер, який розчинний у шлунково-кишковій рідині (в обох рідинах – шлунковій й кишковій), і буферний агент у кількості від більше приблизно 20 мас. % до приблизно 60 мас. % в розрахунку на суху масу неіонного полімеру.

Як і у випадку із зовнішнім шаром, кількість полімеру у внутрішньому шарі не пов'язана з розміром ядра. Внутрішній шар звичайно має кількість покриття з неіонного полімеру від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 5 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 3 мг/см<sup>2</sup>, в розрахунку на суху масу неіонного полімеру.

Внутрішній шар, необов'язково, може містити одну або більш звичайних допоміжних речовин для полімерних плівок, таких як пластифікатори для плівкоутворення (наприклад,

триетилцитрат), поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбат 80) і агенти, що перешкоджають прилипанню (наприклад, гліцерилмоностеарат).

Плівкоутворювальний неіонний полімер

Плівкоутворювальний неіонний полімер внутрішнього шару розчинний у кишковій рідині або в шлунково-кишковій рідині (в обох рідинах – шлунковій й кишковій).

Під "шлунковою рідиною" автори винаходу мають на увазі водянисту рідину в шлунку ссавця, зокрема, людини. Рідина містить аж до приблизно 0,1 Н хлороводневої кислоти й значну кількість хлориду калію й хлориду натрію, і відіграє ключову роль у травленні, активуючи травні ферменти й денатуруючи проковтнутий білок. Кислота шлункового соку виробляється клітинами, що вистилають шлунок, а інші клітини виробляють бікарбонат, який діє як буфер, що запобігає надмірну кислотність шлункового соку.

Під "кишковою рідиною" автори винаходу мають на увазі рідину в просвіті кишечника ссавця, зокрема людини. Кишкова рідина є блідо-жовтою водянистою рідиною, що виділяється залозами, які вистилають стінки кишечника. Кишкова рідина включає рідину, виявлену в тонкому кишечнику, тобто рідину, виявлену у дванадцятипалій кишці (або "рідину дванадцятипалої кишки"), рідину, виявлену в порожній кишці (або "рідина порожньої кишки"), і рідину, виявлену в клубовій кишці (або "рідина клубової кишки"), і рідину, виявлену в товстому кишечнику, наприклад, "рідину товстої кишки".

Фахівець у даній галузі техніки легко може визначити, чи є полімер розчинним у шлунковій рідині й/або кишковій рідині. Якщо полімер розчинний у воді (або у водяному розчині, наприклад, у буферному розчині), при рН від 1 до 3, то цей полімер звичайно буде розчинний у шлунковій рідині. Аналогічно, якщо полімер розчинний у воді (або у водяному розчині, наприклад, у буферному розчині) при рН від 5 до 8, то цей полімер звичайно буде розчинний у кишковій рідині. Альтернативно, склади шлункової рідини й кишкової рідини відомі й можуть бути відтворені *in vitro*. Якщо полімер розчинний у штучній шлунковій рідині або кишковій рідині *in vitro*, то він звичайно буде розчинний у шлунковій рідині або кишковій рідині відповідно *in vivo*.

Плівкоутворювальний неіонний полімер може бути розчинний, щонайменше, в одній рідині, що обрана зі шлункової рідини, рідини дванадцятипалої кишки, рідини порожньої кишки й рідини клубової кишки. Однак, у переважних варіантах втілення винаходу розчинність плівкоутворювального неіонного полімеру у воді не залежить від рН; щонайменше, не знаходиться в діапазоні рН, що має місце в кишечнику. У переважних варіантах втілення винаходу плівкоутворювальний неіонний полімер розчинний у рідині в будь-якій точці в шлунку й у кишечнику, тобто в шлунково-кишковій рідині.

Переважно, коли неіонний полімер внутрішнього шару є неіонним полімером на основі целюлози. Приклади підходящих неіонних полімерів на основі целюлози включають метилцелюлозу (МЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ). Особливо переважним неіонним полімером на основі целюлози є ГПМЦ. Також переважним нецелюлозним полімером, такі як щеплений співполімер полі(етиленоксид)-полівініловий спирт, полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ), щеплений співполімер ПВП-ПЕГ і полівініловий спирт (ПВС). Також можна використовувати суміші неіонних полімерів. Особливо переважною є суміш ГПМЦ і ПЕГ.

Основа

У переважних варіантах втілення винаходу внутрішній шар містить, щонайменше, одну основу. Основа призначена для створення лужного середовища на нижній стороні зовнішнього шару, коли кишкова рідина починає проникати в зовнішній шар. Не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, автори винаходу вважають, що лужне середовище сприяє розчиненню й, таким чином, також розпаду зовнішнього шару, оскільки рН лужного середовища вище порогового значення рН другого полімерного матеріалу, тим самим прискорюючи вивільнення лікарського засобу з лікарського препарату після розчинення й/або розпаду зовнішнього покриття.

В принципі, можна використовувати будь-яку фармакологічно прийнятну основу. Основа звичайно є не полімерною сполукою. Підходящі основи включають неорганічні основи, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид амонію, і органічні основи, такі як триетаноламін, бікарбонат натрію, карбонат калію, тринатрійфосфат, тринатрійцитрат або фізіологічно переносимі аміни, такі як триетиламін.

Основа переважно обрана із групи, що складається з гідроксидних основ, бікарбонатів лужних металів, карбонатів лужних металів, фосфатів лужних металів, цитратів лужних металів або фізіологічно переносимих амінів. Більш переважна основа є гідроксидною основою й особливо переважно гідроксидом натрію.

Кількість основи, що присутня у внутрішньому шарі, буде залежати, щонайменше, частково,

від кінцевого значення рН препарату для внутрішнього покриття перед нанесенням покриття на ядра даної партії; кількості ядер, призначених для нанесення покриття в партії; кількості препарату для внутрішнього шару покриття, що використовується в процесі нанесення покриття в партії.

#### 5 Буферний агент

Внутрішній шар переважно містить, щонайменше, один буферний агент. Буферний агент призначений для забезпечення або збільшення буферної ємності на нижній стороні зовнішнього шару, коли кишкова рідина починає проникати в зовнішній шар. Не бажаючи обмежуватися якою-небудь конкретною теорією, автори винаходу вважають, що буферний агент збільшує

10 буферну ємність при розчиненні внутрішнього шару й сприяє іонізації й розчиненню полімеру в зовнішньому шарі. При заданому рН, чим вище буферна ємність, тим вище швидкість розчинення полімеру.

У варіантах втілення винаходу, у яких основа присутня у внутрішньому шарі, буферний агент сприяє підтримці лужного середовища під зовнішнім шаром, коли кишкова рідина починає

15 проникати в зовнішній шар.

Буферний агент(-и) є присутнім(-и) у внутрішньому шарі в кількості від більше 20 мас. % до приблизно 60 мас. %. Переважно, буферний агент присутній у внутрішньому шарі в кількості більше від приблизно 20 мас. % до приблизно 50 мас. %, або від приблизно 25 мас. % до

20 приблизно 40 мас. %, наприклад, приблизно 30 мас. % в розрахунку на суху масу неіонного полімеру у внутрішньому шарі.

Буферним агентом може бути будь-який підходящий буферний агент, відомий фахівцеві в даній галузі техніки. Буферним агентом може бути органічна кислота, така як фармакологічно прийнятна не полімерна карбонова кислота, наприклад, карбонова кислота, що має від 1 до 16, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю. Підходящі карбонові кислоти розкриті в WO2008/135090A.

25 Лимонна кислота являє собою приклад такої карбонової кислоти. Карбонові кислоти можна використовувати у формі карбоксилатної солі, а також можна використовувати суміші карбонових кислот, карбоксилатних солей або того й іншого.

Буферний агент також може бути неорганічною сіллю, такою як сіль лужного металу, сіль лужноземельного металу, сіль амонію й розчинна сіль металу. У якості металів для розчинних солей металів можна згадати марганець, залізо, мідь, цинк і молібден. Крім того, переважно, що

30 неорганічна сіль є обраною із хлориду, фториду, бромиду, йодиду, фосфату, нітрату, нітриту, сульфату й борату. Фосфати, такі як дигідрофосфат калію, є переважними в порівнянні з іншими неорганічними буферними солями й буферами органічних кислот через їх більшу буферну ємність при рН розчину покриття, наприклад, рН 8.

В іншому переважному варіанті втілення винаходу буферний агент може бути об'єднаний з основою у формі сольового комплексу. Основа переважно обрана з групи, що складається з гідроксидних основ, бікарбонатів лужних металів, карбонатів лужних металів, фосфатів лужних металів, цитратів лужних металів або фізіологічно переносимих амінів. Більш переважно основа є гідроксидною основою й особливо переважно гідроксидом натрію.

35

#### 40 Необов'язкові додаткові шари

Внутрішній шар знаходиться в прямому контакті з поверхнею ядра, тобто внутрішній шар знаходиться в прямому контакті із самим лікарським засобом, або із сумішшю лікарського засобу й одного або більш допоміжних речовин, що утворюють ядро без покриття, або з

45 поверхнею ізолюваного ядра, тобто ядра, покритого ізолюючим шаром. Таким чином, лікарський препарат по даному винаходу може мати додатковий ізолюючий шар як частину ядра, тобто між поверхнею активного ядра й внутрішнім шаром.

Ізолюючий шар може бути бажаним, коли сполука ядра є несумісною з покриттям з відстроченим вивільненням. Наприклад, даний винахід включає варіанти втілення винаходу, у яких внутрішній шар забезпечує лужне середовище, яке, як вважається, сприяє розчиненню й

50 руйнуванню зовнішнього шару. Однак, якщо ядро містить лікарський засіб, що має кислотні групи, то внутрішній шар може бути несумісним з ядром. Прикладом лікарського засобу, що має кислотну групу, може бути 5-АСК (5-аміносаліцилова кислота). У таких випадках звичайно доцільно включити ізолюючий шар.

Можна використовувати будь-який підходящий ізолюючий шар, відомий фахівцеві в даній галузі техніки. В одному переважному варіанті втілення винаходу ізолюючий шар містить неіонний полімер. Підходящі неіонні полімери включають метилцелюлозу (МЦ); гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ); гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ); щеплений співполімер полі(етиленоксид)-полівініловий спирт; полівінілпірролідон (ПВП); поліетиленгліколь (ПЕГ); й

60 полівініловий спирт (ПВС). ГПМЦ або ПВС є переважними. Також можна використовувати суміші неіонних полімерів. Особливо переважною є суміш ГПМЦ і ПЕГ. Ізолюючий шар може

додатково містити пластифікатор. Підходящі пластифікатори включають, але не обмежуються ними, поліетиленгліколь, триетилцитрат (ТЕЦ), триацетин і ацетилтриетилцитрат.

Також можливо мати проміжний шар між зовнішнім і внутрішнім шарами за умови, що проміжний шар не впливає негативно на характеристики вивільнення лікарського препарату. Однак зовнішній шар звичайно знаходиться в контакті із внутрішнім шаром, тобто зовнішній шар звичайно наноситься безпосередньо на внутрішній шар, тобто звичайно немає проміжного шару, що розділяє внутрішній і зовнішній шари.

Препарат може, необов'язково, мати зовнішній шар, що покриває шар композиції з уповільненим вивільненням по даному винаходу. Наприклад, якщо шар композиції з уповільненим вивільненням включає суміш Eudragit® L і крохмалю, додавання зовнішнього шару з матеріалу покриття із рН-залежним вивільненням, що має порогове значення рН приблизно 7, наприклад, Eudragit® S, може бути переважним. Покриття з відстроченим вивільненням по даному винаходу переважно є зовнішнім покриттям лікарського препарату. Переважно було виявлено, що додатковий зовнішній шар не потрібний, щоб гарантувати, що композиція є композицією з відстроченим вивільненням.

#### Ядро

"Ядро" є твердим тілом, на яке нанесено покриття. Ядро може бути в будь-якій підходящій дозованій лікарській формі, наприклад, у формі таблетки, пелета, гранули, мікрочастинки, твердої або м'якої капсули, або мікрокапсули. У переважних варіантах втілення винаходу ядро є таблеткою або капсулою.

Ядро містить лікарський засіб(-оби). Лікарський засіб(-оби) може(-уть) перебувати в тілі ядра, наприклад, у матриці таблетки або пелета, або у вмісті, вкладеному в капсулу. Альтернативно, лікарський засіб може бути в покритті, нанесеному на ядро, наприклад, якщо ядро є кулькою з їстівного матеріалу, такого як цукор, наприклад, де ядро знаходиться у формі цукрової крупки або драже.

Ядро може складатися тільки з лікарського засобу(-ів) або, що буває частіше, може складатися з лікарського засобу(-ів) і, щонайменше, одної фармакологічно прийнятної допоміжної речовини. У цьому зв'язку ядро звичайно є таблеткою або пелетом і у випадку таблетки звичайно складається із суміші лікарського засобу(-ів) з одним або більш допоміжними речовинами, обраними з матеріалу наповнювача або розріджувача, наприклад, лактози або целюлозного матеріалу, такого як мікрокристалічна целюлоза; зв'язуючого, наприклад, полівінілпірролідону (ПВП) або гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ); розпушувача, наприклад, кроскармелози натрію (наприклад, Ac-Di-Sol™) і натрію гліколят крохмалю (наприклад, Explotab™); і/або змащувальної речовини, наприклад, стеарата магнію й тальку. Ядро може бути пресованим гранулятом, що містить, щонайменше, деякі із цих матеріалів. Ядро може бути без покриття або, як зазначено вище, ядро саме може містити шар покриття, такий як ізолюючий шар, на який нанесені внутрішній шар і потім зовнішній шар покриття.

Мінімальний діаметр кожного ядра зазвичай дорівнює, щонайменше, приблизно 10-4 м, зазвичай, щонайменше, приблизно  $5 \times 10^{-4}$  м і, переважно, щонайменше, приблизно 10-3 м. Максимальний діаметр зазвичай складає не більше 30 мм, зазвичай не більше 25 мм і, переважно, не більше 20 мм. У переважних варіантах втілення винаходу ядро має діаметр від приблизно 0,2 мм до приблизно 25 мм, і переважно від приблизно 0,2 мм до приблизно 4 мм (наприклад, для пелетів або міні-таблеток) або від приблизно 5 мм до приблизно 25 мм (наприклад, для зазначених таблеток або капсул). Термін "діаметр" відноситься до найбільшого лінійного виміру ядра.

Лікарський препарат може містити безліч покритих ядер, щоб забезпечити одну дозу лікарського засобу(-ів), особливо у варіантах втілення винаходу, у яких ядро є "маленьким", наприклад, має діаметр менше 5 мм. Переважні багатокомпонентні лікарські форми, що містять частки діаметром менше 3 мм.

Даний винахід знаходить застосування в лікарському препараті багатофазного вивільнення лікарського засобу, що містить щонайменше дві множини часток, наприклад, пелетів з покриттям, у тій же лікарській формі, наприклад, капсулі, у якій частки одної множини відрізняються покриттям від часток іншої або кожної іншої множини. Покриття можуть різнитися від одної множини до іншої по товщині або складу покриття, наприклад, співвідношенням і/або ідентичністю компонентів. Склади з багатофазним вивільненням лікарського засобу будуть особливо підходящими для людей, які страждають хворобою Крона, що вражає різні області кишечника.

Вивільнення з лікарських препаратів, згідно з даним винаходом, затримується до кишечника й, переважно, до товстої кишки. Вивільнення з певних лікарських препаратів також може бути тривалим. Однак у переважних складах вивільнення є пульсуючим.

Час між первинним впливом умов, що підходять для вивільнення лікарського засобу, і початком вивільнення лікарського засобу відомий, як "час затримки". "Час затримки" залежить від ряду факторів, включаючи товщину й склад покриття. Лікарські препарати, згідно з даним винаходом, звичайно показують час затримки в умовах товстої кишки, щонайменше, 30 хвилин.

У більшості варіантів втілення даного винаходу час затримки складає від приблизно 30 хвилин до приблизно 3 годин і в переважних препаратах час затримки переважно складає від приблизно 45 хвилин до приблизно 2 годин.

Лікарський препарат звичайно визначається як стійкий до шлункового середовища, якщо через 2 години вивільнення лікарського засобу в кислому середовищі складає менш 10 мас. %. Лікарські препарати згідно з даним винаходом звичайно показують вивільнення лікарського засобу в кислому середовищі набагато менше 10 мас. % і можуть вважатися стійкими до шлункового середовища. Лікарські препарати звичайно показують вивільнення лікарського засобу менш 1 мас. % у кислому середовищі й, звичайно показують практично відсутнє вивільнення лікарського засобу в кислому середовищі. Коли крохмаль поєднують з акрилатним плівкоутворювальним матеріалом для утворення покриття ядра, то вивільнення лікарського засобу звичайно складає менш 5 % протягом 6 годин в умовах, що моделюють шлунок й тонкий кишечник. Об'єднання крохмалю із целюлозним плівкоутворювальним матеріалом для покриття ядра призводить до вивільнення лікарського засобу, звичайно менш 10 % протягом 5 годин в умовах, що моделюють шлунок й тонкий кишечник.

Час між первинним впливом умов, що підходять для вивільнення лікарського засобу, і повним вивільнення лікарського засобу залежить від ряду факторів, включаючи склад й природу лікарського засобу. У більшості варіантів втілення даного винаходу цей час звичайно не більше 5 годин. У переважних варіантах втілення винаходу цей час звичайно складає не більше 4 годин.

#### Спосіб

Згідно із другим аспектом даного винаходу пропонується спосіб одержання лікарського препарату з відстроченим вивільненням лікарського засобу згідно з першим аспектом, при цьому зазначений спосіб включає:

формування ядра, що містить лікарський засіб;

розчинення плівкоутворювального неіонного полімеру, який розчинний у шлунковій або шлунково-кишковій рідині, у водному розчиннику з буферним агентом у кількості більше від 20 мас. % до приблизно 60 мас. % в розрахунку на суху масу неіонного полімеру, для одержання препарату для внутрішнього шару покриття, що має рН більш рН 7;

нанесення на ядро препарату для внутрішнього шару покриття з формуванням ядра, покритого внутрішнім шаром; і

нанесення на ядро, покрите внутрішнім шаром, препарату для зовнішнього шару покриття, що містить плівкоутворювальний ентросолюбільний полімер, що має порогове значення рН приблизно рН 6 або вище, у системі розчинника, для формування ядра із зовнішнім покриттям.

Спосіб переважно включає первинне нанесення на ядро препарату для ізолюючого шару покриття, що містить плівкоутворювальний неіонний полімер у розчиннику, з формуванням ядра з ізолюючим покриттям для нанесення препарату для внутрішнього шару покриття. Крім того, переважно, що ідентифікація неіонного полімеру в препараті для ізолюючого шару покриття така ж сама, як для неіонного полімеру в препараті для внутрішнього шару покриття. Переважні плівкоутворювальні неіонні полімери є такими, як докладно описане вище.

У деяких варіантах втілення винаходу кількість буферного агента, що присутній у водному розчиннику, недостатня для досягнення заданого рН препарату для внутрішнього шару покриття. В цих варіантах втілення винаходу до препарату для внутрішнього шару покриття додають основу у кількості, достатній для збільшення рН до необхідного рівня. Крім того, переважно, якщо кількість основи, доданої до препарату для внутрішнього шару покриття, є достатньою для підвищення рН препарату для внутрішнього шару покриття до діапазону від приблизно рН 7,5 до приблизно рН 10, більш переважно в діапазоні від приблизно рН 7,5 до приблизно рН 8,5, і переважніше всього приблизно рН 8.

Переважні основи докладно описані вище.

Переважно, коли ядро покривають препаратом для внутрішнього шару покриття доти, поки кількість неіонного полімеру, що покриває ядро, буде перебувати в діапазоні від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 5 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 3 мг/см<sup>2</sup> в розрахунку на суху масу неіонного полімеру.

Буферний агент переважно присутній у препараті для внутрішнього шару покриття в кількості більше від приблизно 20 мас. % до приблизно 50 мас. %, або від приблизно 25 мас. % до приблизно 40 мас. %, наприклад, приблизно 30 мас. % в розрахунку на суху масу неіонного

полімеру. Переважні буферні агенти докладно описані вище.

Переважно, коли препарат для зовнішнього шару покриття містить суміш ентросоліюбильного полімеру й полімеру, що ферментативно розкладається, який сприйнятливий до атаки ферментами товстої кишки. Крім того, переважно, що коли полімер, що ферментативно розкладається і ентросоліюбильний полімер присутні в препараті для зовнішнього шару покриття, то вони присутні в співвідношенні більше ніж від 10:90 до 80:20, наприклад, від 10:90 до 60:40 і переважно від 25:75 до 60:40. У деяких особливо переважних варіантах втілення винаходу співвідношення знаходиться в діапазоні від 15:85 до 35:65, наприклад, від 25:75 до 35:65 і переважно складає приблизно 30:70. В інших особливо переважних варіантах втілення винаходу співвідношення знаходиться в діапазоні від 40:60 до приблизно 60:40, наприклад, складає приблизно 50:50.

Переважні полімери, що ферментативно розкладаються й ентросоліюбильні полімери, придатні для використання в зовнішньому шарі, докладно описані вище.

Переважно, ядро із внутрішнім покриттям покривають препаратом для зовнішнього шару покриття доти, щоб кількість ентросоліюбильного полімеру, нанесеного на ядро із внутрішнім покриттям складала від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 10 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 4 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 5 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 6 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, або від приблизно 7 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 7,5 мг/см<sup>2</sup>.

У варіантах втілення винаходу, у яких препарат для зовнішнього шару покриття містить суміш ентросоліюбильного полімеру й полімеру, що ферментативно розкладається, спосіб одержання препарату для зовнішнього покриття включає наступні етапи:

приготування органічного розчину водної дисперсії, що містить ентросоліюбильний полімер;

приготування спиртового або водного розчину, що містить полімер, що ферментативно розкладається; і

додавання, переважно, по краплях, щонайменше, частини спиртового або водного розчину, що містить полімер, що ферментативно розкладається, до органічного розчину або водної дисперсії, що містить ентросоліюбильний полімер, з отриманням препарату для зовнішнього шару покриття.

У варіантах втілення винаходу, у яких полімером, що ферментативно розкладається, є крохмаль, його переважно диспергують, щонайменше, в одному спирті, переважно в спирті від C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub>, наприклад, у метанолі; етанолі; пропан-1-олі; пропан-2-олі; бутан-1-олі; бутан-2-олі; або в сумішах з них, зокрема, тільки в бутан-1-олі, і потім звичайно поступово додають воду при гарному перемішуванні. Отриману водну дисперсію звичайно нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником і потім прохолоджують при перемішуванні протягом ночі. Призначення спирту(-ів) полягає в сольватуванні першого матеріалу, готового до утворення водної дисперсії. Альтернативно, матеріал можна диспергувати безпосередньо у воді.

Ентросоліюбильний полімер звичайно розчиняють, щонайменше, в одному розчиннику, наприклад, у воді або в органічному розчиннику. Органічним розчинником може бути спирт, наприклад, метанол; етанол, пропан-2-ол; метилгліколь, бутилгліколь; ацетон; ацетат метилгліколю; і суміші з них, наприклад, ацетон і ізопропіловий спирт (наприклад, у співвідношенні приблизно 2:3). Ентросоліюбильний полімер переважно розчиняється в етанолі (переважно від 85 до 98 %) при перемішуванні з високою швидкістю.

Препарат для зовнішнього покриття переважно одержують шляхом додавання по краплях і при швидкому перемішуванні відповідної кількості спиртового або водного розчину або дисперсії, що містить полімер, що ферментативно розкладається, до органічного розчину або водної дисперсії, що містить ентросоліюбильний полімер. Додаткову допоміжну речовину(-и), таку як пластифікатор (наприклад, триетилцитрат (ТЕЦ)) і/або змащувальну речовину (гліцерилмоностеарат) звичайно додають до препарату при перемішуванні.

Різні аспекти

У додатковому аспекті пропонується лікарський препарат згідно з першим аспектом для використання в способі лікування організму людини або тварини шляхом терапії.

Ядро містить, щонайменше, один лікарський засіб. Препарат звичайно використовують для введення одного лікарського засобу в якості єдиного терапевтично активного компонента. Однак, можна вводити більш одного лікарського засобу в одному препараті.

Лікарський препарат по даному винаходу може містити ядро будь-якого розміру. У деяких варіантах втілення винаходу лікарський засіб може бути присутнім у ядрі препарату в кількості від приблизно 50 мг до приблизно 1650 мг, або від приблизно 100 мг до приблизно 1550 мг, або від приблизно 150 мг до приблизно 1500 мг, або від приблизно 200 мг до приблизно 1450 мг, або від приблизно 250 мг до приблизно 1400 мг, або від приблизно 300 мг до приблизно 1350

мг, або від приблизно 350 мг до приблизно 1300 мг, або від приблизно 400 мг до приблизно 1250 мг, або від приблизно 450 мг до приблизно 1200 мг, або від приблизно 500 мг до приблизно 1150 мг, або від приблизно 550 мг до приблизно 1100 мг, або від приблизно 600 мг до приблизно 1050 мг, або від приблизно 650 мг до приблизно 1000 мг, або від приблизно 700 мг до приблизно 950 мг, або від приблизно 800 мг до приблизно 1600 мг, або від приблизно 850 мг до приблизно 1600 мг, або від приблизно 900 мг до приблизно 1500 мг, або від приблизно 950 мг до приблизно 1400 мг або від приблизно 1000 мг до приблизно 1300 мг, або від приблизно 1150 мг до приблизно 1200 мг.

Переважно, лікарський засіб є присутнім у ядрі в кількості, що обрана з приблизно 400 мг, приблизно 800 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1500 мг або приблизно 1600 мг.

Лікарський препарат по даному винаходу призначений для введення широкого ряду лікарських засобів. Підходящі лікарські засоби включають ті лікарські засоби, які відомі для кишкового введення з використанням відомих пероральних лікарських препаратів з відстроченим вивільненням лікарського засобу. Даний винахід можна використовувати для введення лікарських засобів, що надають місцевий або системний ефект.

Лікарський препарат по даному винаходу має особливе застосування при кишковому введенні лікарського засобу, що містить, щонайменше, одну кислотну групу, таку як група карбонової кислоти. Такі лікарські засоби можуть бути кислими лікарськими засобами або цвіттеріонними лікарськими засобами. Прикладом такого лікарського засобу є 5-аміносаліцилова кислота (5-АСК).

Ідентифікація лікарського засобу(-ів) у лікарському препараті, очевидно, залежить від стану, що підлягає лікуванню. У цьому зв'язку препарат має особливе застосування при лікуванні ЗЗК (запального захворювання кишечника) (включаючи хворобу Крона й виразковий коліт); СРК (синдрому роздратованого кишечника); запору; діареї; інфекційного захворювання; і карциноми, особливо раку товстої кишки або колоректального раку.

Для лікування або профілактики ЗЗК лікарський препарат може містити, щонайменше, один лікарський засіб, обраний із групи, що складається із протизапальних агентів (наприклад, 5-АСК, 4-АСК, сульфасалазину й балсалазиду); нестероїдних протизапальних агентів (наприклад, ібупрофену й диклофенаку); стероїдів (наприклад, преднізолону; будесоніду або флутиказону); імунодепресантів (наприклад, азатіоприну; циклоспорину; і метотрексату); антибіотиків; і біологічних агентів, включаючи пептиди, протеїни й фрагменти антитіл. Підходящі приклади біологічних агентів включають лужну фосфатазу й антитіла до TNF (ФНП, фактор некрозу пухлини), такі як інфліксимаб, адаліумаб, цертулізумаба пегол, голіумаб й устекинумаб.

Для лікування або профілактики раку препарат може містити, щонайменше, один протипухлинний засіб. Підходящі протипухлинні засоби включають фторурацил; метотрексат; дактиноміцин; блеоміцин; етопозид; таксол; вінкрестин; доксорубіцин; цисплатин; даунорубіцин; VP-16; ралтітрексед; оксаліплатин; і їх фармакологічно прийнятні похідні й солі. Для профілактики раку товстої кишки або колоректального раку, у першу чергу в пацієнтів, що страждають колітом, склад може містити протизапальні агенти 5-АСК, суліндак, целекоксиб і/або ефлорнітин (дифторметилорнітин, ДФМО).

Для лікування або профілактики СРК, запору, діареї або інфекційного захворювання препарат може містити, щонайменше, один активний агент, що підходить для лікування або профілактики цих станів.

Фармакологічно прийнятні похідні й/або солі лікарських засобів також можна використовувати в лікарському препараті. Прикладом підходящої солі преднізолону є метилпреднізолону натрію сукцинат. Ще одним прикладом є флутиказону пропіонат.

Даний винахід має особливе застосування або для лікування ЗЗК (зокрема, виразкового коліту), або для профілактики раку товстої кишки або колоректального раку (у першу чергу в пацієнтів з колітом), в обох випадках використовується 5-АСК. Він також використовується в якості порталу для входу лікарського засобу в системний кровоток через товсту кишку. Це особливо корисно для пептидних і білкових лікарських засобів, які нестабільні у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Даний винахід також можна використовувати для хронотерапії.

У третьому аспекті винаходу пропонується спосіб спрямованої доставки лікарського засобу в товсту кишку, що включає введення пацієнтові лікарського препарату, визначеного вище.

У четвертому аспекті винаходу пропонується використання лікарського препарату, визначеного вище, у виробленні медичного препарату для лікування або профілактики ЗЗК (особливо виразкового коліту); СРК; запору; діареї; інфекційного захворювання; і раку.

Також пропонується використання, щонайменше, одного лікарського засобу, обраного із протизапальних агентів і стероїдів у виробленні медичного препарату, що містить лікарський препарат, визначений вище для використання в лікуванні ЗЗК. Крім того, також пропонується

використання, щонайменше, одного протипухлинного агента у виробленні медичного препарату, що містить лікарський препарат, визначений вище, для використання в лікуванні карциноми. Крім того, також пропонується використання 5-АСК у виробленні медичного препарату, що містить лікарський препарат, визначений вище, для профілактики раку товстої кишки або колоректального раку.

Згідно з п'ятим аспектом винаходу пропонується спосіб медичного лікування або профілактики ЗЗК або карциноми, який включає введення пацієнтові терапевтичної кількості лікарського препарату, визначеної вище.

Лікарський препарат звичайно містить терапевтично ефективну кількість кожного лікарського засобу, яка може бути від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 99 мас. %, в розрахунку на загальну масу препарату. Фахівець у даній галузі техніки може визначити фактичну дозу, використовуючи загальновідомі знання. Однак, як приклад, препарати з "низькими" дозами звичайно містять не більше приблизно 20 мас. % лікарського засобу й переважно містять від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, наприклад, приблизно 5 мас. % лікарського засобу. Препарати з "високими" дозами звичайно містять, щонайменше, 40 мас. % лікарського засобу й переважно від приблизно 45 мас. % до приблизно 85 мас. %, наприклад, приблизно 50 мас. % або приблизно 80 мас. %.

#### Ефект їжі

Профіль вивільнення лікарського засобу у звичайній лікарській дозованій формі з відстроченим вивільненням лікарського засобу часто залежить від стану шлунка, тобто чи знаходиться шлунок у стані "після їжі" або в стані "натщесерце". Коротко, "стан після їжі" призводить до збільшення часу перебування в шлунку, яке може впливати на  $t_{lag}$ , тобто час перед первинним вивільненням лікарського засобу з лікарської дозованої форми. Крім того, швидке розчинення *in vivo* після виходу зі шлунка може призвести до збільшення  $C_{max}$  або максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі крові.

Залежність вивільнення лікарського засобу від стану шлунка відома в розмовній мові як "ефект їжі" і вона є причиною, чому звичайні лікарські форми часто необхідно вводити або на порожній шлунку або відразу ж після їжі. Очевидно, що значний ефект їжі небажаний, оскільки він диктує, коли можна вводити пероральну лікарську форму, що може негативно позначитися на безпеці пацієнта й ефективності лікування через передчасне вивільнення лікарського засобу.

Стан "натщесерце" і "після їжі" можна моделювати *in vitro*, якщо піддати лікарські форми впливу спочатку або 0,1 N HCl протягом 2 годин (стан натщесерце) або дії модельованої шлункової рідини в стані після їжі (Fed State Simulated Gastric Fluid, FeSSGF), наприклад, при pH 5 протягом 4 годин. Після впливу модельованої шлункової рідини в стані натщесерце або після їжі, таблетки додатково піддають дії буфера Кребса при pH 7,4 протягом, щонайменше, 4 годин, які моделюють умови в клубово-ободовій області. Якщо таблетки піддавати впливу довше, чим 4 години, наприклад, протягом 10 годин у буфері Хенкса при pH 6,8, як у прикладах, описаних нижче, то можна одержати підтвердження "стійкості" таблеток у модельованих умовах верхнього відділу тонкої кишки.

Приклад FeSSGF описаний Jantratid et al (2008) "Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update." (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). Стисло, цей приклад середовища FeSSGF складається із суміші (50:50) молока й буфера оцтової кислоти/ацетату натрію й хлориду натрію.

Як приклад автори винаходу спостерігали, що 800 мг покриті таблетки 5-АСК (покриті одинарним покриттям з Eudragit® S) показують більш короткий час  $t_{lag}$ , коли їх піддають впливу *in vitro* модельованих умов стану після їжі в порівнянні з модельованими умовами стану натщесерце. Більш раннє первинне вивільнення 5-АСК може призводити до поглинання лікарського засобу в тонкому кишечнику, що може викликати посилення системних побічних ефектів. Аналогічний ефект також спостерігався як *in vitro* так і *in vivo* для Lialda®/Mezavant®, 1200 мг таблеток 5-АСК, лікарського препарату від Cosmo Pharmaceuticals/Shire, які призначені для локального специфічного вивільнення 5-АСК у товстій кишці.

#### Приклади

Ряд переважних варіантів втілення даного винаходу буде описаний з посиланням на Фігури, на яких:

На Фіг. 1 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від часу для покритих таблеток 5-АСК у відповідності з Порівняльним Прикладом 1, при дії (а) FeSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (pH 7,4) протягом 10 годин; і (б) FeSSGF протягом 4 годин і потім буфера Кребса (pH 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, pH 7,4.

На Фіг. 2 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від

часу для покритих таблеток 5-АСК у відповідності з Порівняльними Прикладами 2 і 3 і Прикладами 1-3 при дії FaSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, рН 7,4.

На Фіг. 3 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від часу для покритих таблеток 5-АСК у відповідності з Порівняльним Прикладом 3, при дії (а) FaSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин; і (б) FeSSGF протягом 4 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, рН 7,4.

На Фіг. 4 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від часу для покритих таблеток 5-АСК відповідно до Прикладу 1, при дії (а) FaSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин; і (б) FeSSGF протягом 4 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, рН 7,4.

На Фіг. 5 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від часу для покритих таблеток 5-АСК відповідно до Прикладу 2, при дії (а) FaSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин; і (б) FeSSGF протягом 4 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, рН 7,4.

На Фіг. 6 наведений для порівняння графік вивільнення лікарського засобу як функції від часу для покритих таблеток 5-АСК відповідно до Прикладу 3, при дії (а) FaSSGF протягом 2 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин; і (б) FeSSGF протягом 4 годин і потім буфера Кребса (рН 7,4) протягом 10 годин. Представлені тільки дані для буфера Кребса, рН 7,4.

#### Матеріали

Eudragit® S 100 був придбаний у компанії Evonik GmbH, Дармштадт, Німеччина. Кукурудзяний крохмаль (Eurylon® 6) був придбаний в Roquette, Лестрем, Франція. Полісорбат 80 (Tween 80), бутан-1-ол, триетилцитрат (ТЕЦ), етанол 95 %, бутанол, одноосновний фосфат калію ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), дигідрат двоосновного дифосфату натрію ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), і гідроксид натрію були всі придбані в компанії Sigma-Aldrich, Buchs, Швейцарія. ГПМЦ (Pharmacoat 603) була придбана в Shin-Etsu. Opadry® AMB був придбаний в Colorcon. Гліцерилмоностеарат (ГМС) був придбаний в Cognis. Поліетиленгліколь (PEG 6000) був придбаний в Aldrich. Оксид заліза червоний і оксид заліза жовтий (Sicovit) були придбані у BASF.

#### Ядра таблеток

У наявності були ядра таблеток, що містять 800 мг 5-АСК (Приклади 1-3 і Порівняльні Приклади 2 і 3, що містять 1200 мг 5-АСК (Порівняльний Приклад 1).

Ядра таблеток Порівняльних Прикладів 1-3 і Прикладу 1 покривали ізолюючим шаром гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), а ядра таблеток Прикладів 2 і 3 покривали ізолюючим шаром Opadry® AMB, матеріалом для покриття на основі полівінілового спирту (ПВС).

#### Нанесення покриття на ядра таблеток

ПОРІВНЯЛЬНІ ПРИКЛАДИ 1 і 2 (ядра таблеток 5-АСК, покриті ізолюючим шаром ГПМЦ/внутрішнім шаром з нейтралізованого Eudragit® S 100 з буфером і основним/зовнішнім шаром із суміші Eudragit® S 100 і високоамілозного крохмалю в співвідношенні 50:50 (Порівняльний Приклад 1) або 70:30 (Порівняльний Приклад 2).

#### Ізолюючий шар

Ізолюючий шар наносили з водної суміші ГПМЦ і 20 % PEG 6000 у наступних кількостях:

Таблиця 1

| Компонент | мг/см <sup>2</sup> |
|-----------|--------------------|
| ГПМЦ      | 3                  |
| PEG 6000  | 0,6                |

ГПМЦ розчиняли у воді при перемішуванні на магнітній мішалці й потім додавали PEG 6000 з отриманням препарату для ізолюючого шару покриття.

Препарат для ізолюючого шару покриття розпорошували на ядра 5-АСК, використовуючи пристрій для нанесення покриттів з 0,8 л барабаном при розмірі партії 400 г до досягнення в покритті маси ГПМЦ 3 мг полімеру/см<sup>2</sup>, щоб сформувати ядра, покриті ізолюючим шаром. Параметри розпилення були наступними:

Таблица 2

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Швидкість барабана (об/хв)         | 10-15 |
| Діаметр сопла (мм)                 | 0,8   |
| Швидкість розпилення (г/хв)        | 3-5,2 |
| Тиск розпилення (бар)              | 0,7   |
| Контурний тиск (бар)               | 1,0   |
| Витрата повітря, м³/година         | 30    |
| Температура вхідного повітря (°C)  | 65-70 |
| Температура вихідного повітря (°C) | 40-43 |
| Температура продукту (°C)          | 33-34 |

#### Внутрішній шар

- Внутрішній шар наносили з водного препарату Eudragit® S 100, де pH скорегували до pH 8.
- 5 Композиція внутрішнього шару також включала 70 % ТЕЦ (в розрахунку на суху масу полімеру), 1 %  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (в розрахунку на суху масу полімеру), 10 % ГМС (в розрахунку на суху масу полімеру) і 40 % полісорбату 80 (в розрахунку на масу ГМС). Значення pH скорегували до pH 8, використовуючи 1M NaOH.

Таблица 3

|                          | Порівняльний Приклад 1              | Порівняльний Приклад 2 |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                          | мг/см²                              |                        |
| Eudragit® S              | 5                                   | 5                      |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 0,05                                | 0,05                   |
| Гліцерилмоностеарат      | 0,5                                 | 0,5                    |
| Полісорбат 80            | 0,2                                 | 0,2                    |
| Триетилцитрат            | 3,5                                 | 3,5                    |
| 1M NaOH                  | Скільки потрібно до досягнення pH 8 |                        |

10 Препарат для внутрішнього шару покриття одержували розчиненням необхідних кількостей  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і ТЕЦ у дистильованій воді з наступним диспергуванням Eudragit® S 100 при механічному перемішуванні. Потім значення pH скорегували до pH 8 додаванням 1M NaOH і потім перемішували 1 годину з отриманням нейтралізованого розчину Eudragit® S.

15 Емульсію ГМС одержували з концентрацією 10 % маса/маса. Полісорбат 80 (40 % в розрахунку на масу ГМС) розчиняли в дистильованій воді з наступним диспергуванням ГМС. Цей препарат потім нагрівали до 75 °C протягом 15 хвилин при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці з утворенням емульсії. Емульсію охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні.

20 Емульсію ГМС додавали до нейтралізованого розчину Eudragit® S і готовий внутрішній шар покриття розпорошували на таблетки, покриті ізолюючим шаром, використовуючи перфорований пристрій для нанесення покриттів до досягнення в покритті маси Eudragit® S 100 5 мг полімеру/см², щоб сформувати ядра, покриті внутрішнім шаром. Параметри розпилення були наступними:

Таблица 4

|                                    | Порівняльний Приклад 1 | Порівняльний Приклад 2 |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Швидкість барабана (об/хв)         | 12-16                  | 12                     |
| Діаметр сопла (мм)                 | 0,8                    | 0,8                    |
| Швидкість розпилення (г/хв)        | 3,1                    | 6,8-7,2                |
| Тиск розпилення (бар)              | 0,4                    | 0,7                    |
| Контурний тиск (бар)               | 0,5                    | 1,0                    |
| Витрата повітря (м³/година)        | 30                     | 30                     |
| Температура вхідного повітря (°C)  | 58-65                  | 70                     |
| Температура вихідного повітря (°C) | 37,6-38,0              | 34,1-37,8              |
| Температура продукту (°C)          | 24,5-25,5              | 25,5-31,5              |

# Зовнішній шар

На ядра таблеток, покриті внутрішнім шаром, наносили зовнішнє покриття, отримане з 50 % Eudragit® S 100 і 50 % високоамілозного крохмалю (Порівняльний Приклад 1) або зовнішній шар, отриманий з 70 % Eudragit® S 100 і 30 % високоамілозного крохмалю

(Порівняльний Приклад 2).

Зовнішній шар покриття наносили із суміші водної дисперсії крохмалю й етанольного розчину Eudragit® S 100 у наступних кількостях (в розрахунку на суху масу полімеру Eudragit® S 100):

Таблиця 5

|                       | Порівняльний Приклад 1 | Порівняльний Приклад 2 |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
|                       | мг/см <sup>2</sup>     |                        |
| Крохмаль (сирий)      | 5,71                   | 2,45                   |
| Гліцерилмоностеарат   | 0,5                    | 0,36                   |
| Полісорбат 80         | 0,2                    | 0,14                   |
| Оксид заліза жовтий   | 0,11                   | 0,11                   |
| Оксид заліза червоний | 0,66                   | 0,66                   |
| Eudragit® S 100       | 5                      | 5,00                   |
| Триетилцитрат         | 2                      | 2                      |

Водну дисперсію крохмалю одержували шляхом диспергування високоамілозного кукурудзяного крохмалю (Eurylon® 6 також відомого як Amylo N-400) у бутан-1-олі, а потім у воді при перемішуванні на магнітній мішалці. Отриману дисперсію нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і потім охолоджували при перемішуванні протягом ночі.

Розчин Eudragit® S 100 одержували диспергуванням Eudragit® S 100 в 96 % етанолі при перемішуванні з високою швидкістю.

Водну дисперсію крохмалю додавали по краплях до розчину Eudragit® S 100 при перемішуванні, щоб одержати співвідношення Eudragit® S 100:крохмаль, рівне 50:50, (Порівняльний Приклад 1) або 70:30 (Порівняльний Приклад 2). Суміш перемішували 1 годину й додавали триетилцитрат і емульсію ГМС (попередньо отриману з Полісорбат 80) і перемішували ще 30 хвилин. Потім додавали суспензію оксиду заліза червоного й оксиду заліза жовтого й суміш перемішували ще 10 хвилин.

Емульсію ГМС одержували з концентрацією 5 % мас./мас. Полісорбат 80 (Tween®, 40 % в розрахунку на масу ГМС) розчиняли в дистильованій воді з наступним диспергуванням ГМС. Дисперсію нагрівали при 75 °C протягом 15 хвилин при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці з утворенням емульсії. Емульсію охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні.

Суспензію пігменту одержували суспендуванням червоного й жовтого залізооксидних пігментів в 96 % етанолі протягом 10 хвилин до однорідного стану.

Готовий препарат для зовнішнього шару покриття розпорошували на ядра, покриті внутрішнім шаром, використовуючи такий ж пристрій для нанесення покриттів, як при нанесенні ізолюючого шару, з 0,8 л барабаном при розмірі партії 400 г до досягнення в покритті маси Eudragit® S 100 5 мг полімеру/см<sup>2</sup>. Параметри розпилення були наступними:

Таблиця 6

|                                         | Порівняльний Приклад 1 | Порівняльний Приклад 2 |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Швидкість барабана (об/хв)              | 12                     | 12                     |
| Діаметр сопла (мм)                      | 1,0                    | 0,8                    |
| Швидкість розпилення (г/хв)             | 2,95                   | 3,2                    |
| Тиск розпилення (бар)                   | 0,4                    | 0,4                    |
| Контурний тиск (бар)                    | 0,5                    | 0,5                    |
| Витрата повітря, м <sup>3</sup> /година | 40                     | 40                     |
| Температура вхідного повітря (°C)       | 53-55                  | 52-55                  |
| Температура вихідного повітря (°C)      | 40,5-41,6              | 40,9-42,6              |
| Температура продукту (°C)               | 34,5-36,5              | 34,5-36,5              |

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ПРИКЛАД 3 і ПРИКЛАД 1 (ядра таблеток 5-АСК, покриті ізолюючим шаром ГПМЦ/внутрішнім шаром ГПМЦ із 10 мас. % буферної солі (Порівняльний Приклад 3) або 30 мас. % буферної солі (Приклад 1) і основним/зовнішнім шаром із суміші 70:30 Eudragit® S 100 і високоамілозного крохмалю).

Ізолюючий шар наносили, як описано для Порівняльного Прикладу 1 і 2.

Внутрішній шар наносили із суміші ГПМЦ, 20 % PEG 6000 (в розрахунку на суху масу ГПМЦ) і буферного агента  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  у наступних кількостях:

Таблиця 7

|                          | Порівняльний Приклад 1              | Приклад 1 |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------|
|                          | мг/см <sup>2</sup>                  |           |
| ГПМЦ                     | 3                                   |           |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 0,3                                 | 0,9       |
| PEG 6000                 | 0,6                                 |           |
| 1M NaOH                  | Скільки потрібно до досягнення pH 8 |           |

Внутрішній шар покриття одержували розчиненням необхідних кількостей  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і PEG 6000 у воді при перемішуванні на магнітній мішалці. Потім повільно додавали ГПМЦ і перемішували до повного розчинення. Значення pH розчину скорегували до pH 8 додаванням аліквотних кількостей 1M NaOH.

Препарат для внутрішнього шару покриття розпорошували на ядра, покриті ізолюючим шаром, використовуючи такий ж пристрій для нанесення покриттів, як для ізолюючого шару, до досягнення в покритті маси ГПМЦ 3 мг полімеру/см<sup>2</sup>, щоб сформувати на ядрах внутрішній шар покриття. Параметри розпилення були наступними:

Таблиця 8

|                                          | Порівняльний Приклад 3 і Приклад 1 |
|------------------------------------------|------------------------------------|
| Швидкість барабана (об/хв)               | 10-12                              |
| Діаметр сопла (мм)                       | 0,8                                |
| Швидкість розпилення (г/хв)              | 2,5                                |
| Тиск розпилення (бар)                    | 0,6                                |
| Контурний тиск (бар)                     | 0,8                                |
| Витрата повітря (м <sup>3</sup> /година) | 30                                 |
| Температура вхідного повітря (°C)        | 62-70                              |
| Температура вихідного повітря (°C)       | 40,6-40,9                          |
| Температура продукту (°C)                | 30,5-31                            |

Зовнішній шар

На ядра таблеток, покритих внутрішнім шаром, наносили зовнішнє покриття, отримане з 30 % Eudragit® S 100 і 70 % високоамілозного крохмалю.

Зовнішнє покриття наносили із суміші водної дисперсії крохмалю й етанольного розчину Eudragit® S 100 у підходящих кількостях (в розрахунку на суху масу полімеру Eudragit® S 100):

Таблиця 9

|                       | Порівняльний Приклад 3 і Приклад 1 |
|-----------------------|------------------------------------|
|                       | мг/см <sup>2</sup>                 |
| Крохмаль (сирий)      | 2,45                               |
| Гліцерилмоностеарат   | 0,36                               |
| Полісорбат 80         | 0,14                               |
| Оксид заліза жовтий   | 0,11                               |
| Оксид заліза червоний | 0,66                               |
| Eudragit® S 100       | 5                                  |
| Триетилцитрат         | 1,43                               |

Водну дисперсію крохмалю одержували шляхом диспергування високоамілозного кукурудзяного крохмалю (Eurylon® 6 також відомого як Amylo N-400) у бутан-1-олі, а потім у воді при перемішуванні на магнітній мішалці. Отриману дисперсію нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і потім охолоджували при перемішуванні протягом ночі.

5 Розчин Eudragit® S 100 одержували диспергуванням Eudragit® S 100 в 96 % етанолі при перемішуванні з високою швидкістю.

Водну дисперсію крохмалю додавали по краплях до розчину Eudragit® S 100 при перемішуванні, щоб одержати співвідношення Eudragit® S 100:крохмаль, рівне 30:70, (Приклад 1 і 2) або 50:50 (Приклад 3). Суміш перемішували 1 годину й додавали триетилцитрат і емульсію ГМС (попередньо отриману з Полісорбат 80) і перемішували ще 30 хвилин. Потім додавали суспензію оксиду заліза червоного й оксиду заліза жовтого й суміш перемішували ще 10 хвилин.

10 Емульсію ГМС одержували з концентрацією 5 % мас./мас. Полісорбат 80 (Tween®, 40 % в розрахунку на масу ГМС) розчиняли в дистильованій воді з наступним диспергуванням ГМС. Дисперсію нагрівали при 75 °C протягом 15 хвилин при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці з утворенням емульсії. Емульсію охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні.

Суспензію пігменту одержували суспендуванням червоного й жовтого залізооксидних пігментів в 96 % етанолі протягом 10 хвилин до однорідного стану.

20 Готовий препарат для зовнішнього шару покриття розпорошували на ядра, покриті внутрішнім шаром, використовуючи такий ж пристрій для нанесення покриттів, як при нанесенні ізолюючого шару, з 0,8 л барабаном при розмірі партії 400 г до досягнення в покритті маси Eudragit® S 100 5 мг полімеру/см<sup>2</sup>. Параметри розпилення були наступними:

Таблиця 10

|                                          |         |
|------------------------------------------|---------|
| Швидкість барабана (об/хв)               | 12      |
| Діаметр сопла (мм)                       | 0,8     |
| Швидкість розпилення (г/хв)              | 3,8     |
| Тиск розпилення (бар)                    | 0,4     |
| Контурний тиск (бар)                     | 0,5     |
| Витрата повітря (м <sup>3</sup> /година) | 40      |
| Температура вхідного повітря (°C)        | 55-57   |
| Температура вихідного повітря (°C)       | 41-43   |
| Температура продукту (°C)                | 32,5-33 |

25 ПРИКЛАД 2 і ПРИКЛАД 3 (ядра таблеток 5-АСК, покриті ізолюючим шаром на основі ПВС/внутрішнім шаром ГПМЦ із буфером і основним/зовнішнім шаром із суміші 30:70 Eudragit® S 100 і високоамілозного крохмалю).

Ізолюючий шар

30 Ізолюючий шар наносили з водної дисперсії Opadry® AMB при 3,1 мг/см<sup>2</sup> (загальний вміст твердих речовин).

Opadry® AMB є повністю складеною системою покриття на основі полівінілового спирту (ПВС). Opadry® AMB розбавляли очищеною водою при перемішуванні на магнітній мішалці протягом 30 хвилин, щоб одержати препарат для ізолюючого шару покриття.

35 Препарат для ізолюючого шару покриття розпорошували на ядра 5-АСК, використовуючи пристрій для нанесення покриттів з 0,8 л барабаном при розмірі партії 400 г до досягнення в покритті маси Opadry® AMB заданої кількості, щоб сформувати на ядрах ізолюючий шар покриття. Параметри розпилення були такими ж, як для Порівняльного Прикладу 3 і Прикладу 1.

Внутрішній шар

40 Внутрішній шар наносили із суміші ГПМЦ, 20 % PEG 6000 (в розрахунку на суху масу ГПМЦ) і буферного агента КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> у наступних кількостях:

Таблиця 11

|                                 | Приклад 2                           | Приклад 3 |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|                                 | мг/см <sup>2</sup>                  |           |
| ГПМЦ                            | 3                                   |           |
| КН <sub>2</sub> РO <sub>4</sub> | 0,9                                 | 1,5       |
| PEG 6000                        | 0,6                                 |           |
| 1M NaOH                         | Скільки потрібно до досягнення pH 8 |           |

Внутрішній шар одержували й наносили на ядра, покриті ізолюючим шаром у відповідності з Порівняльним Прикладом 3 і Прикладом 1.

Зовнішній шар

Зовнішнє покриття одержували й наносили у відповідності з Порівняльним Прикладом 3 і Прикладом 1.

Результати

Випробування 1 на вивільнення лікарського засобу - Модельований стан натщесерце, потім буфер Кребса при pH 7,4

Дослідження розчинення *in vitro* проводили в апараті для випробування розчинності USP, тип II, при швидкості лопастей 50 об/хв і температурі середовища  $37 \pm 0,5$  °C.

Для моделювання стану "натщесерце" таблетки спочатку випробовували в 0,1 М HCl протягом 2 годин (FaSSGF), потім протягом 10 годин у буфері Кребса (pH 7,4).

Випробування 2 на вивільнення лікарського засобу - Модельований стан після їжі, потім буфер Кребса при pH 7,4

Дослідження розчинення *in vitro* проводили в апараті для випробування розчинності USP, тип II, при швидкості лопастей 50 об/хв. і температурі середовища  $37 \pm 0,5$  °C.

Для моделювання стану "після їжі" таблетки спочатку випробовували в модельованій шлунковій рідині в стані після їжі (FeSSGF) при pH 5,0 протягом 4 годин, потім протягом 10 годин у буфері Кребса (pH 7,4). Модельована шлункова рідина FeSSGF була такою, як описано автором Jantrid et al (2008) *supra*.

Результати представлено на Фігурах 1-6.

Таблетки у відповідності з Порівняльним Прикладом 1 показали затримку при вивільненні в модельованій шлунковій рідині в стані після їжі в порівнянні з модельованою шлунковою рідиною в стані натщесерце (Фіг. 1).

Таблетки відповідно до Прикладів 1-3 показали аналогічні властивості, як у таблеток Порівняльного Прикладу 2 після впливу 0,1 Н HCl протягом 2 годин. Зокрема, не спостерігалось вивільнення 5-АСК у якої-небудь із таблеток, випробовуваних протягом 2 годин, коли таблетки піддавали дії модельованих умов шлунка. Однак, слід зазначити, що коли таблетки піддавали впливу pH 7,4 (Випробування 2 на вивільнення лікарського засобу), то спостерігалось швидке вивільнення 5-АСК (Фіг.2). Також слід зазначити, що внутрішній шар, що містить тільки 10 мас. % буферної солі, показав самий повільний час затримки в модельованій шлунковій рідині в умовах натщесерце (Порівняльний Приклад 3, Фіг. 2). Дані на Фіг. 2 також показують, що заміна внутрішнього шару з нейтралізованим Eudragit® S 100 у Порівняльному Прикладі 2 внутрішнім шаром ГПМЦ, що містить більш 10 мас. % буферної солі (Приклади 1-3) рівною мірою ефективно сприяє швидкому вивільненню лікарського засобу.

Таблетки згідно із Прикладами 1-3, що мають внутрішній шар ГПМЦ і кількість буферної солі  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  у діапазоні від 30 мас. % до 50 мас. % (в розрахунку на суху масу полімеру) не показали вивільнення 5-АСК у буфері Кребса при pH 7,4 після впливу модельованої шлункової рідини в умовах після їжі в порівнянні з вивільненням після впливу модельованої шлункової рідини в умовах натщесерце (Фіг. 4 – Фіг. 6).

Таблетки згідно з Порівняльним Прикладом 3, що мають середній шар ГПМЦ, що містить 10 мас. % буферної солі (в розрахунку на суху масу полімеру) показали більш повільну швидкість розчинення в буфері Кребса при pH 7,4 після попереднього впливу модельованої шлункової рідини в стані після їжі (Фіг. 3) у порівнянні з таблетками згідно із Прикладами 1-3, що мають буферну сіль у внутрішньому шарі в діапазоні від 30 мас. % до 50 мас. % (Фіг. 4 – Фіг. 6).

Не прив'язуючись до теорії, вважається, що зовнішній шар лікарського препарату проникний для шлункової рідини, наприклад, для модельованої шлункової рідини в умовах після їжі (FeSSGF), у такий спосіб здійснюючи доступ до внутрішнього шару, при цьому може мати місце модифікація внутрішнього шару, що може впливати на вивільнення лікарського засобу. Вміст буферної солі у внутрішньому шарі, отриманому з нейтрального полімеру, такого як ГПМЦ, може вносити свій внесок у підтримку високої буферної ємності на границі розділення між шаром покриття і ядром таблетки, знижуючи або виключаючи вплив шлункової рідини в стані після їжі на відстрочене вивільнення лікарського засобу в буфері Кребса при pH 7,4, який нагадує електролітний склад на люмінальній поверхні дистальних відділів тонкої кишки.

Зрозуміло, що винахід не обмежується деталями, описаними вище з посиланням на переважні варіанти втілення винаходу, але що численні модифікації й зміни можуть бути зроблені, не виходячи за рамки обсягу винаходу, визначеного наступною формулою винаходу.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу для перорального введення для доставки лікарського засобу в товсту кишку суб'єкта, при цьому зазначений
- 5 лікарський препарат містить:  
ядро, покриття для ядра й ізолюючий шар між ядром і покриттям, при цьому ядро містить лікарський засіб і покриття містить зовнішній шар і внутрішній шар, при цьому зовнішній шар містить суміш полісахариду, що ферментативно розкладається, який розкладається ферментами товстої кишки, і плівкоутворювального ентросолюбильного акрилатного полімеру,
- 10 що має порогове значення рН приблизно 6 або вище, та  
внутрішній шар містить: (i) гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), необов'язково, з поліетиленгліколем (ПЕГ); (ii) буферний агент солі фосфорної кислоти в кількості в діапазоні приблизно від 25 мас. % до приблизно 60 мас. %, у розрахунку на ГПМЦ у внутрішньому шарі, та (iii) гідроксидну основу; і
- 15 при цьому ізолюючий шар містить ГПМЦ або полівініловий спирт (ПВС).
2. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що ГПМЦ присутня у внутрішньому шарі в кількості від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 5 мг/см<sup>2</sup>, переважно приблизно 3 мг/см<sup>2</sup>, у розрахунку на суху масу ГПМЦ.
3. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за п. 1 або 2, який
- 20 **відрізняється** тим, що буферний агент солі фосфорної кислоти присутній у внутрішньому шарі в кількості від приблизно 25 мас. % до приблизно 50 мас. %, переважно в кількості в діапазоні від приблизно 25 мас. % до приблизно 40 мас. % або більше, переважно в кількості приблизно 30 мас. %, у розрахунку на суху масу ГПМЦ у внутрішньому шарі.
4. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що буферний агент солі фосфорної кислоти є дигідрофосфатом калію.
5. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гідроксидна основа є гідроксидом натрію.
6. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за будь-яким із
- 30 попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що полісахарид, що ферментативно розкладається, та плівкоутворювальний ентросолюбильний акрилатний полімер присутні у зовнішньому шарі при співвідношенні щонайменше 10:90 або щонайменше 25:75, переважно в діапазоні від 25:75 до 60:40 або в діапазоні від 25:75 до 35:65, або в діапазоні від 40:60 до 60:40.
7. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за п. 6, який
- 35 **відрізняється** тим, що плівкоутворювальний ентросолюбильний акрилатний полімер присутній у зовнішньому шарі в кількості в діапазоні від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 10 мг/см<sup>2</sup>, переважно в діапазоні від приблизно 3 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, у розрахунку на суху масу ентросолюбильного акрилатного полімеру.
8. Лікарський препарат з відстроченим вивільненням лікарського засобу за будь-яким із
- 40 попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що полісахарид, що ферментативно розкладається, є крохмалем, переважно крохмаль містить щонайменше 50 мас. % амілози.
9. Спосіб одержання лікарського препарату з відстроченим вивільненням лікарського засобу для перорального введення для доставки лікарського засобу в товсту кишку за п. 1, який включає:
- 45 формування ядра, що містить лікарський засіб;  
первинне нанесення на ядро препарату для ізолюючого шару покриття, що містить ГПМЦ або ПВС у розчиннику, з формуванням ядра з ізолюючим покриттям;  
розчинення ГПМЦ, необов'язково, з ПЕГ, у водному розчиннику з буферним агентом солі фосфорної кислоти в кількості в діапазоні від 25 мас.% до приблизно 60 мас.%, у розрахунку на
- 50 суху масу ГПМЦ і додавання гідроксидної основи, з утворенням препарату для внутрішнього шару покриття, що має рН вище ніж 7;  
нанесення на ізольоване ядро покриття, використовуючи препарат для внутрішнього шару покриття, щоб сформувати внутрішній шар, що покриває ядро; та  
покриття ядра, покритого внутрішнім шаром, препаратом для зовнішнього шару покриття, який
- 55 містить суміш полісахариду, що ферментативно розкладається, яка розкладається ферментами товстої кишки, і плівкоутворювального ентросолюбильного акрилатного полімеру, що має порогове значення рН приблизно 6 або вище в системі розчинників, щоб сформувати ядро, покрите зовнішнім шаром.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що кількість гідроксидної основи, яка додається до
- 60 препарату для внутрішнього шару покриття, є достатньою для підвищення рН препарату для

внутрішнього шару покриття до діапазону від приблизно рН 7,5 до приблизно рН 10, переважно до діапазону від приблизно рН 7,5 до приблизно рН 8,5 і більше, переважно до приблизно рН 8.  
11. Спосіб за будь-яким із пп. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що гідроксидна основа є гідроксидом натрію.

5 12. Спосіб за будь-яким із пп. 9-11, який **відрізняється** тим, що ядро покривають препаратом для внутрішнього шару покриття до формування ГПМЦ покриття на ядрі в кількості від приблизно 2 до приблизно 5 мг/см<sup>2</sup>, переважно приблизно 3 мг/см<sup>2</sup>, у розрахунку на суху масу ГПМЦ.

10 13. Спосіб за будь-яким із пп. 9-12, який **відрізняється** тим, що буферний агент солі фосфорної кислоти присутній у препараті для внутрішнього шару покриття в кількості в діапазоні від приблизно 25 мас. % до приблизно 50 мас. %, необов'язково, в кількості в діапазоні від приблизно 25 мас. % до приблизно 40 мас. % або в кількості приблизно 30 мас. %, у розрахунку на суху масу ГПМЦ.

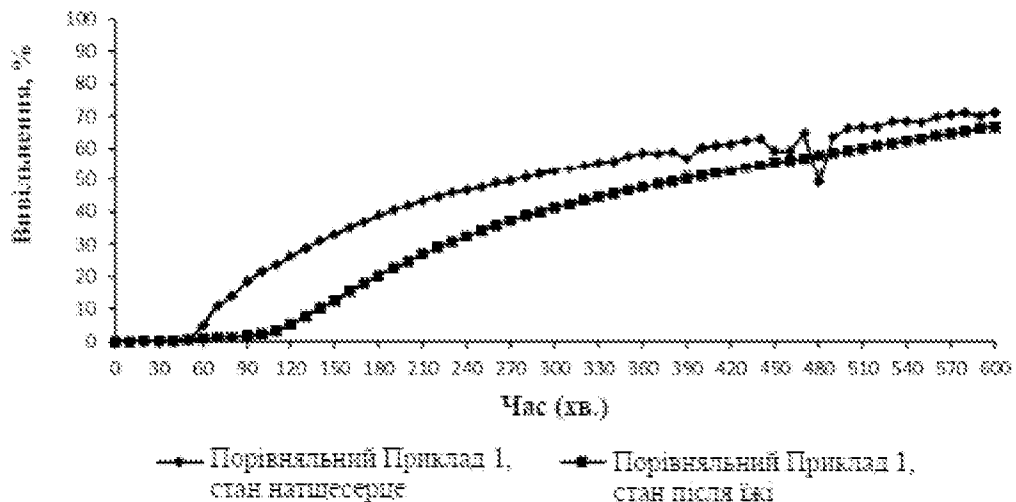
15 14. Спосіб за будь-яким із пп. 9-13, який **відрізняється** тим, що буферний агент солі фосфорної кислоти є дигідрофосфатом калію.

20 15. Спосіб за будь-яким із пп. 9-14, який **відрізняється** тим, що полісахарид, що ферментативно розкладається, та плівкоутворювальний ентросолюбільний акрилатний полімер присутні у препараті для зовнішнього шару покриття щонайменше при співвідношенні 10:90 або щонайменше 25:75, переважно в діапазоні від 25:75 до 60:40 або в діапазоні від 25:75 до 35:65, або в діапазоні від 40:60 до 60:40.

25 16. Спосіб за будь-яким із пп. 9-15, який **відрізняється** тим, що ядро, покрите внутрішнім покриттям, покривають препаратом для зовнішнього шару покриття до формування ентросолюбільним полімером покриття на ядрі з внутрішнім шаром покриття в кількості в діапазоні від приблизно 2 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 10 мг/см<sup>2</sup>, і переважно приблизно 3 мг/см<sup>2</sup> до приблизно 8 мг/см<sup>2</sup>, у розрахунку на суху масу плівкоутворювального ентросолюбільного акрилатного полімеру.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 9-16, який **відрізняється** тим, що препарат для ізолюючого шару покриття містить ГПМЦ.

30 18. Спосіб за будь-яким із пп. 9-17, який **відрізняється** тим, що полісахарид, що ферментативно розкладається, є крохмалем, переважно крохмаль містить щонайменше 50 мас. % амілози.



Фіг. 1

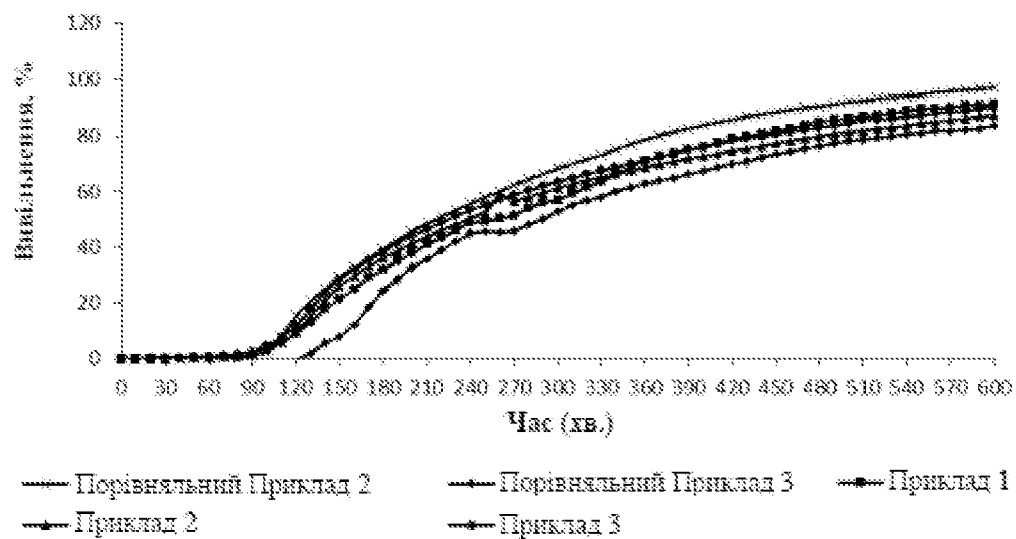


Fig. 2

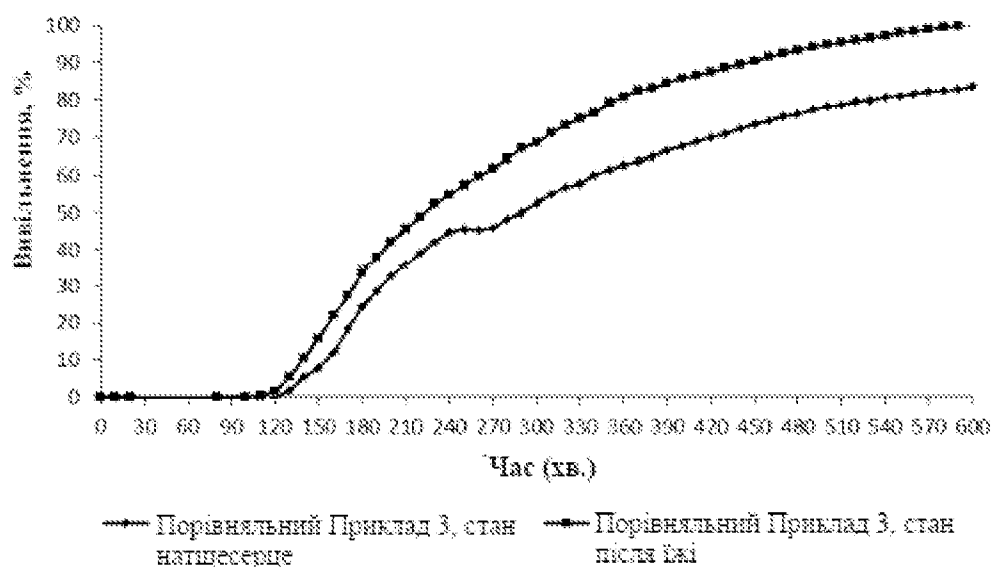
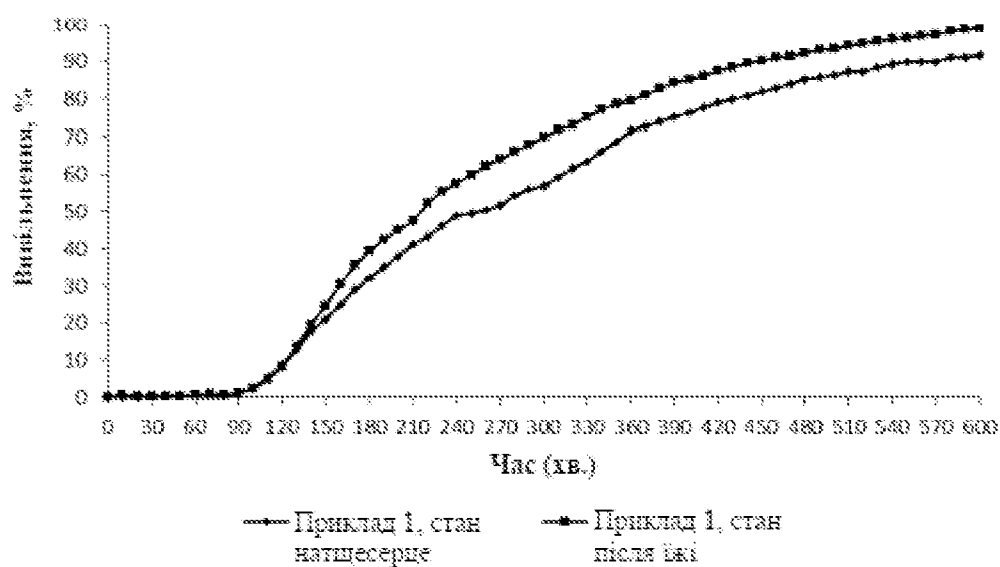
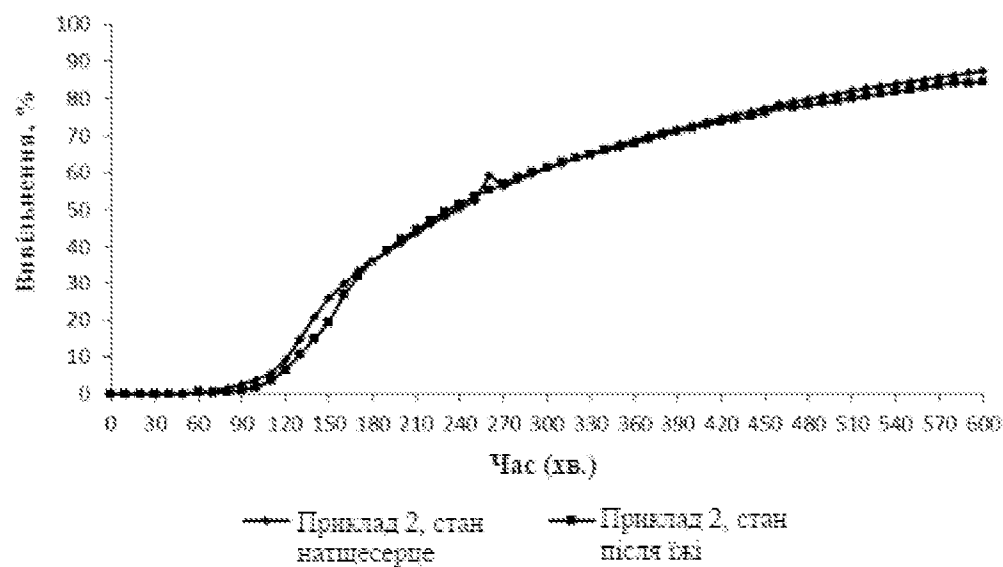


Fig. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

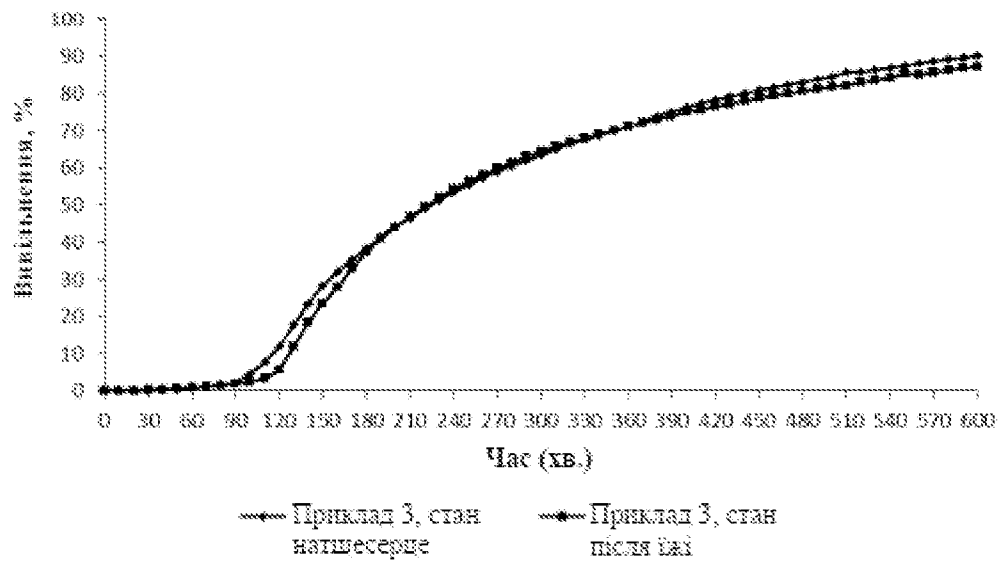


Fig. 6