



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003125371/15, 18.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.12.2002

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2005

(45) Опубликовано: 10.05.2008 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 97/39755 A1, 30.10.1997. WO
88/03795 A1, 02.06.1988. US 4871546 A,
03.10.1989.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.08.2003

(86) Заявка РСТ:
GB 02/05739 (18.12.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/051340 (26.06.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ЯРТСТАМ Ларс Йохан Понтус Де Вердиер (SE),
ЛОФРОТ Ян-Эрик (SE),
ШАНТЦ Штаффан (SE),
ВЕЛИН Андерс (SE)

(73) Патентообладатель(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) НОВОЕ ПЛЕНОЧНОЕ ПОКРЫТИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описана композиция пленочного покрытия для использования в покрытии фармацевтических композиций с обеспечением модифицированного высвобождения, содержащая дисперсию, которая включает а) акриловый полимер, б) винилацетатный полимер и с) водосодержащую

жидкость. Пленочное покрытие используется для обеспечения модифицированного высвобождения из фармацевтических композиций, таких как таблетки, пилюли и т.д. Пленочное покрытие обладает улучшенными свойствами, такими как нелипкость, высокая механическая прочность. 8 н. и 27 з.п. ф-лы, 8 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01)**A61K 9/50** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003125371/15, 18.12.2002**(24) Effective date for property rights: **18.12.2002**(43) Application published: **10.02.2005**(45) Date of publication: **10.05.2008 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **18.08.2003**(86) PCT application:
GB 02/05739 (18.12.2002)(87) PCT publication:
WO 03/051340 (26.06.2003)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):

JaRTSTAM Lars Jokhan Pontus De Verdier (SE),
LOFROT Jan-Ehrik (SE),
ShANTTs Shtaffan (SE),
VELIN Anders (SE)

(73) Proprietor(s):

ASTRAZENEKA AB (SE)(54) **NOVEL FILM COATING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology.

SUBSTANCE: composition of film coating is intended for coating pharmaceutical compositions with modified release, and contains dispersion, which includes acrylic polymer (a), vinylacetate

polymer (b), and water-containing fluid (c). The film coating is used for modified release from pharmaceutical compositions such as tablets, pills, etc.

EFFECT: film coating is not sticky and has high mechanical strength.

35 cl, 4 tbl, 12 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому пленочному покрытию. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новому пленочному покрытию для обеспечения модифицированного высвобождения из фармацевтических композиций, таких как таблетки, 5 пиллюли и т.д., где пленочное покрытие может быть нанесено в по существу водной среде. Кроме того, изобретение предусматривает способ получения такого пленочного покрытия.

Предпосылки создания изобретения

Пероральный прием лекарства является наиболее удобным для пациента.

Соответствующие композиции должны также отвечать требованиям безвредности и простоты. В зависимости от свойств лекарства и терапевтических требований должны быть 10 осуществлены различные подходы в процессе работы по получению композиций для требуемого профиля высвобождения лекарства. Так, умеренно растворимые лекарства, принимаемые раз в день, имеют состав, отличающийся от тех, которые легко растворимы и которые принимают несколько раз в день. Вопрос широко рассматривается в литературе, и 15 могут быть найдены всесторонние обзоры, например, Langer and Wise (Eds), "Medical applications of controlled release", vols I and II, CRC Press Inc, Boca Raton, 1984; Robinson and Lee, "Controlled drug delivery - fundamentals and applications", Marcel Dekker, NY, 1987; Bogentoft and Sjogren in "Towards better safety of drugs and pharmaceutical products" (Ed: Braimer), Elsevier, 1980; Sandberg, "Extended-release metoprolol", Thesis, Uppsala University, 1994. 20

Различные композиции имеют различные механизмы регулирования высвобождения активного вещества. В диссертации Sandberg, 1994 г., рассматриваются композиции длительного высвобождения ((ER)(ДВ)) различных видов лекарств. Делается вывод, что по 25 существу имеется два типа ДВ дозированных форм: матричная система, где лекарство смешивается с матричным материалом (часто полимером или воском), и система резервуара для лекарства, где лекарство составляет сердцевину композиции (таблетку или пиллюлю), окруженную полимерной пленкой. Пленка тогда представляет собой барьер, регулирующий скорость высвобождения, определяемую, например, ее проницаемостью, растворимостью вещества и т.д.

С точки зрения гибкости много внимания уделяется лекарственным композициям в 30 небольших дискретных единицах, покрытых пленкой. Такие композиции имеют некоторые интересные характеристики, например гибкость в дозировании и модификации свойств высвобождения, могут быть разработаны различные формы дозирования, размер дозы подгоняется для соответствия фиксированным комбинациям, таблетки могут быть сделаны 35 делимыми и т.д. В ряде исследований показано, что безвредная, простая и удобная терапия может быть достигнута при использовании указанного принципа для лекарства метопролол и его солей (Ragnarsson et al., Drug Develop Ind Pharmacy 13, 1495 (1987); Sandberg et al., Eur J Clin Pharmacol 33, S3 (1988) and S9 (1988); Ragnarsson et al., INT J Pharmaceutic 79, 223 (1992); Sandberg et al., Ibid 68, 167 (1991); Sandberg et 40 al., Pharmaceutic Res 10, 28 (1993); Sandberg et al., Drug Invest 6, 320 (1993); Sandberg, Thesis Uppsala University (1994)). Однако гранулы должны иметь хорошую механическую прочность. Указанные гранулы смешивают с таблеткообразующими наполнителями (Ragnarsson et al., Drug Develop Ind Pharmacy 13, 1495 (1987)) и прессуют в таблетки. Пленочное покрытие гранулы, таким образом, будет выдерживать 45 наружные усилия при изготовлении таблетки. Если механическая прочность пленочного покрытия является слишком низкой, это может привести к разрушению материала сердцевин в процессе прессования. Разрушение может дать в результате быстрое и нежелательное увеличение высвобождения лекарства.

При переработке метопролола в гранулы согласно вышеуказанным ссылкам используют 50 пленочное покрытие, напыленное из раствора этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы в органическом растворителе. Однако в силу требований экологии в недалеком будущем будет необходимо использовать водосодержащие пленкообразующие системы для указанного и других лекарств, выпускаемых в виде систем

гранул. Также покрытия таблеток, обычно использующие органические растворители, по тем же причинам должны быть заменены водосодержащими пленкообразующими материалами. Таким образом, много усилий было направлено на поиск подходящих водосодержащих систем для пленочных покрытий в системах подачи лекарств.

5 Латексные частицы в воде в качестве дисперсной среды известны почти полвека. Указанные частицы являются коллоидными полимерными частицами в интервале 10-1000 нм и используются в качестве пленкообразователей, например, в красках, покрытиях для пола, печатных красках, адгезивах и т.д. Если дисперсный полимер имеет достаточно низкую температуру стеклования ((T_g) (T_c)), когда вода испаряется, частицы могут
10 коалесцировать с образованием пленки.

Водосодержащие пленкообразующие полимерные латексы для фармацевтической промышленности известны еще с начала восьмидесятых годов, когда промышленные дисперсии более часто появлялись на рынке (например, торговая марка Aquacoat, FMC Corp.; торговая марка Eudragit NE30D, Rohm Pharma; торговая марка Kollicoat EMM30D,
15 BASF AG). Другая разработка дает некоторые другие продукты, которые были испытаны и описаны в ряде публикаций (Petereit and Weisbrod, Eur. J. Pharmaceutics and Biopharm, 47, 15 (1999); Petereit et al., Ibid, 41, 219 (1995); Amighi and Moes, STP Pharma Sci, 7, 141 (1997); Bodmeier and Paeratukul, Pharm Res, 11, 882 (1994); Ozturk et al., J. Controlled Release, 14, 203 (1990); Goodhart et al., Pharmaceutical Tech,
20 April, 64 (1984); Bodmeier and Paeratukul, Int J. Pharmaceutics, 152, 17 (1997); Bodmeier and Paeratukul, Drug Develop Ind Pharmacy, 20, 1517 (1994)).

Из указанных и других исследований может быть сделан вывод, что одной из более интересных дисперсий благодаря низкой T_c латексного полимера является торговая марка Eudragit NE30D, которая содержит приблизительно 28,5% мас./мас. частиц сополимера
25 этилакрилата и метилметакрилата и приблизительно 1,5% мас./мас. неионогенного растяжимого Nonoxynol 100 (полиоксиэтилированный нонилфенол) в качестве стабилизатора. Дисперсией, подобной торговой марке Eudragit NE30D, является торговая марка Kollicoat EMM30D (BASF AG, Людвигшафен, Германия). Однако для получения наилучших условий напыления и технического внешнего вида покрытых пленкой гранул в
30 такие дисперсии должно быть введено средство, уменьшающее липкость, как описано Petereit and Weisbrod (1995). Одним таким средством является глицерилмоностеарат ((ГМС)(GMS)). Существуют несколько патентов или заявок на патенты, использующие указанные принципы: WO 00/13687 (Wolff et al.); WO 00/13686 (Wolff et al.); WO 99/42087 (Nagy et al.); WO 99/30685 (Lee et al.); US 5529790 (Eichel et al.); US
35 5478573 (Eichel); US 5260068 (Chen); EP 403959 (Petereit et al.); рассматривается использование Eudragit"ов для (регулируемого) высвобождения различных типов лекарств. В тех заявках, когда должны использоваться средства, уменьшающие липкость, наиболее распространенными являются комбинации поверхностно-активных молекул и талька и стеаратов. Однако для целей настоящего изобретения указанные подходы не являются
40 перспективными, так как некоторые трудности могут иметь место благодаря, например, комбинации несовместимых материалов, большим количествам экстрадисперсионных добавок, невоспроизводимости в процессе изготовления и т.д.

Другой дисперсией, известной в технике, является новая латексная полимерная дисперсия от фирмы BASF торговой марки Kollicoat SR30D. Kollicoat SR30D является
45 дисперсией, которая содержит приблизительно 27% мас./мас. поливинилацетата и приблизительно 2,7% мас./мас. поливинилпирролидона и 0,3% мас./мас. НДС (SDS)(натрийдодецилсульфата) в качестве стабилизаторов. Однако для того, чтобы быть используемой для нанесения покрытия и пленкообразования, полимерной дисперсии необходим пластификатор, такой как триэтилцитрат ((ТЕС)(ТЭЦ)) (Kolter K. et al.,
50 Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 27, 425 (2000)). Использование пластификатора в пленочном покрытии может иметь дестабилизирующее воздействие на пленку, вероятно, вызванное миграцией небольших молекул, что может дать пленочное покрытие, показывающее изменение свойств во времени.

Таким образом, доступные латексные полимеры при использовании в качестве материалов покрытия имеют две главные проблемы: (а) могут получиться клейкие гранулы благодаря низкой T_g , для которых тогда будут требоваться экстрасредства, уменьшающие липкость, и (б) пленка может быть недостаточно прочной даже при высокой T_g , чтобы

5 выдерживать жесткие усилия сжатия в процессе получения таблеток, которым тогда потребуются экстрапластификаторы.

US 4871546 рассматривает покрытия таблеток, содержащие полиметилметакрилат, диэтилфталат, полиэтиленгликоль и поливинилацетат, которые наносят из раствора в органической жидкости, например метаноле или метиленхлориде. Полиэтиленгликоль

10 действует как пластификатор. Данный документ не рассматривает покрытия, которые наносят с использованием водных условий.

EP 431877 рассматривает энтеросолюбильные покрытия для циметидинсодержащих полимерных смесей. Энтеросолюбильные покрытия являются покрытиями, которые являются нерастворимыми при низком (желудочном) pH, но растворимыми при высоком

15 (кишечном) pH. Данная заявка не рассматривает использование полимеров, которые являются нерастворимыми как при желудочном, так и при кишечном pH.

US 4975283 рассматривает аспирин с энтеросолюбильным покрытием. Данный документ не рассматривает использование полимеров, которые являются водонерастворимыми при низком pH, но являются растворимыми при высоком pH.

20 US 4800087 рассматривает комбинацию Eudragit L30D и Eudragit NE30D в качестве покрытия для обеспечения немедленного высвобождения композиции таблетки, которая имеет вкусамаскирующие свойства и является пережевываемой. Данный документ не рассматривает композиции с модифицированным высвобождением настоящего изобретения.

25 **Задача изобретения**

Задачей настоящего изобретения является создание новой системы пленочного покрытия, которая не имеет вышеуказанных проблем. Улучшенными свойствами новой системы пленочного покрытия являются, например, нелипкость, высокая механическая прочность и воспроизводимость в процессе переработки и минимальное введение

30 экстрадобавок в дисперсию до процесса пленкообразования. Другим аспектом изобретения является создание способа получения покрытых композиций, например пилюль или таблеток, с использованием данной новой пленкообразующей системы.

Краткое описание изобретения

Авторами неожиданно найдена новая композиция пленочного покрытия, которая

35 обеспечивает латексную дисперсию, подходящую для покрытия фармацевтических композиций, где получаемая пленка служит в качестве барьера, дающего близкое к постоянному высвобождению (нулевого порядка) из композиции.

Настоящее изобретение предусматривает композицию пленочного покрытия, подходящую для использования для покрытия фармацевтических композиций с

40 обеспечением модифицированного высвобождения, включающую дисперсию, которая содержит

- a) акриловый полимер,
- b) винилацетатный полимер,
- c) водосодержащую жидкость и
- 45 d) стабилизатор.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте изобретение предусматривает пленочное покрытие, покрывающее фармацевтическую сердцевину, где сердцевина включает фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых

50 наполнителей. Пленочное покрытие включает дисперсию, которая содержит

- a) акриловый полимер,
- b) винилацетатный полимер,
- c) водосодержащую жидкость и

d) стабилизатор,

где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости и обеспечивает модифицированное высвобождение фармакологически активного ингредиента.

Покровие может содержать один или более стабилизаторов. Стабилизатор может
 5 включать один или более мелких стабилизаторов (молекулярная масса менее 15 килодальтон) и/или один или более крупных стабилизаторов (молекулярная масса более 15 килодальтон). В другом варианте покрытие содержит стабилизатор, который имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество не менее 4% мас./мас. акрилового полимера и/или общее количество не менее 0,5% мас./мас.
 10 винилацетатного полимера.

Физические свойства пленки не создают технологических проблем, таких как агрегация частиц, и пленка показывает высокую механическую прочность. Кроме того, пленка может быть получена воспроизводимо.

Кроме того, было неожиданно найдено, что, если количество стабилизатора в
 15 пленочном покрытии снижается или исключается, пленочное покрытие имеет улучшенные физические свойства во времени. Например, если стабилизатор имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество менее 4% мас./мас. акрилового полимера и/или общее количество менее 0,5% мас./мас. винилацетатного полимера.

В другом варианте настоящее изобретение предусматривает композицию пленочного
 20 покрытия, подходящую для использования для покрытия фармацевтических композиций с обеспечением модифицированного высвобождения, включающую дисперсию, которая содержит

- a) акриловый полимер,
- b) винилацетатный полимер,
- 25 c) водосодержащую жидкость.

Присутствие стабилизатора для латексных частиц в дисперсии создает подобные проблемы, так как введенные пластификаторы или другие добавки в качестве стабилизатора могут мигрировать в пленку, давая пленку, показывающую изменение своих свойств во времени. Вышеуказанный вариант имеет преимущество в том, что такая
 30 миграция снижается или исключается.

В другом аспекте изобретение предусматривает пленочное покрытие, покрывающее фармацевтическую сердцевину, где сердцевина включает фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где пленочное покрытие обеспечивает модифицированное высвобождение
 35 фармакологически активного ингредиента. Пленочное покрытие включает дисперсию, которая содержит

- a) акриловый полимер,
- b) винилацетатный полимер,
- c) водосодержащую жидкость,

40 где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости. Подходящее пленочное покрытие имеет толщину в интервале 1-100 мкм, предпочтительно в интервале 5-50 мкм и более предпочтительно в интервале 10-30 мкм. В одном варианте покрытие содержит один или более стабилизаторов. Стабилизатор может включать один или более мелких стабилизаторов (молекулярная масса менее 15 килодальтон) и/или один или более
 45 крупных стабилизаторов (молекулярная масса более 15 килодальтон). В другом варианте покрытие содержит стабилизатор, который имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество менее 4% мас./мас. акрилового полимера (например, в интервале 0,5-4%, в частности 1-3%) и/или общее количество менее 0,5% мас./мас. винилацетатного полимера (например, в интервале 0,05-0,5%, в частности 0,1-
 50 0,3%).

Фармакологически активный ингредиент может быть предусмотрен во множестве гранул, необязательно, содержащих один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где каждая из гранул покрыта пленочным покрытием, как определено выше. Такие гранулы

с пленочным покрытием могут быть предусмотрены в саше или в виде капсулы, например жесткой желатиновой капсулы, или спрессованы с формованием таблеток с использованием известных способов с необязательным введением других фармацевтически приемлемых добавок. Покрытые гранулы, прессуемые в таблетку, получают традиционной технологией, известной специалистам в данной области техники. Также в ходе этой операции могут быть введены другие подходящие агенты. Например, в процессе стадии таблетирования могут быть использованы подходящие наполнители, например, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, натрийстеарилфумарат и т.д., для получения приемлемых характеристик сжатия композиции, например твердости таблетки.

Необязательно гранулы могут содержать нерастворимую сердцевину, на которую нанесен активный ингредиент, например, распылением. Подходящими материалами для инертной сердцевины являются диоксид кремния, стеклянные частицы или частицы полимерной смолы. Подходящими типами полимерного материала являются фармацевтически приемлемые пластики, такие как полипропилен или полиэтилен, предпочтительно полипропилен. Такие нерастворимые сердцевинки имеют размер диаметра в интервале 0,01-2 мм, предпочтительно в интервале 0,05-0,5 мм и более предпочтительно в интервале 0,1-0,3 мм.

В одном варианте вязкость пленки может быть в интервале 500-20000 кДж/м³. В другом варианте вязкость находится в интервале 2500-20000 кДж/м³. В еще одном варианте вязкость находится в интервале 10000-20000 кДж/м³.

В другом аспекте изобретение предусматривает фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, которая включает

a) фармацевтическую сердцевину, содержащую фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и

b) пленочное покрытие, содержащее

i) акриловый полимер,

ii) винилацетатный полимер и

iii) стабилизатор,

где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости. В одном варианте покрытие содержит один или более стабилизаторов. Стабилизатор может включать один или более мелких стабилизаторов (молекулярная масса менее 15 килодальтон) и/или один или более крупных стабилизаторов (молекулярная масса более 15 килодальтон). В другом варианте покрытие содержит стабилизатор, который имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество не менее 4% мас./мас. акрилового полимера и/или общее количество не менее 0,5% мас./мас. винилацетатного полимера. В предпочтительном аспекте изобретение предусматривает фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, которая включает

a) фармацевтическую сердцевину, содержащую фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и

b) пленочное покрытие, содержащее

i) акриловый полимер,

ii) винилацетатный полимер,

где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости.

Фармакологически активный ингредиент может быть предусмотрен во множестве гранул, необязательно, содержащих один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где каждая из гранул покрыта пленочным покрытием, как определено выше. Такие гранулы с пленочным покрытием могут быть предусмотрены в саше или в виде капсулы, например жесткой желатиновой капсулы, или спрессованы с формованием таблеток с использованием известных способов с необязательным введением других фармацевтически приемлемых добавок. Покрытые гранулы, прессуемые в таблетку, получают традиционной технологией, известной специалистам в данной области техники. Также в ходе этой операции могут быть введены другие подходящие агенты. Например, в процессе стадии таблетирования могут быть использованы подходящие наполнители,

например микрокристаллическая целлюлоза, тальк, натрийстеарилфумарат и т.д., для получения приемлемых характеристик сжатия композиции, например твердости таблетки. Подходяще гранулы имеют диаметр в интервале 0,01-2 мм, предпочтительно в интервале 0,5-1,0 мм и более предпочтительно в интервале 0,1-0,7 мм.

5 Необязательно гранулы могут содержать нерастворимую сердцевину, на которую нанесен активный ингредиент, например, распылением. Подходящими материалами для инертной сердцевины являются диоксид кремния, стеклянные частицы или частицы полимерной смолы. Подходящими типами полимерного материала являются фармацевтически приемлемые пластики, такие как полипропилен или полиэтилен, предпочтительно, полипропилен. Такие нерастворимые сердцевинки имеют размер диаметра в интервале 0,01-2 мм, предпочтительно в интервале 0,05-0,5 мм и более предпочтительно в интервале 0,1-0,3 мм.

В одном варианте вязкость пленки может быть в интервале 500-20000 кДж/м³. В другом варианте вязкость находится в интервале 2500-20000 кДж/м³. В еще одном варианте 15 вязкость находится в интервале 10000-20000 кДж/м³.

В более предпочтительном аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию с модифицированным высвобождением, где фармакологически активный ингредиент высвобождается в течение длительного периода времени, например более 3 часов, по сравнению с таблеткой с немедленным высвобождением. Предпочтительно 20 фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 часов, например в течение 18-22 часов.

Предпочтительно фармакологически активный ингредиент имеет активность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, фармакологически активным ингредиентом является бета-адреноблокирующее средство. Бета-адреноблокирующие средства, относящиеся к данной заявке, включают (но не ограничиваются этим) соединения, выбранные из группы, состоящей из ацебутолола, алпренолола, амозулолола, аротинолола, атенолола, бетаулолола, бетаксолола, бевантолола, бисопролола, бопиндолола, букумолола, буфетолола, буфуролола, бунитролола, бупранолола, 30 бутифилолола, каразолола, картеолола, карведилола, целипролола, цетамолола, клоранолола, дилевалола, эпанола, инденолола, лабеталола, левобунолола, мелиндолола, метипранолола, метопролола, мопролола, надолола, надоксолола, небивалола, нипрадилола, окспренолола, пербутолола, пиндолола, практолола, пронефалола, пропанола, соталола, суфиналола, талиндолола, тертатолола, тилизола, тимолола, толипролола и ксибенолола, их стереоизомеров и их фармацевтически 35 приемлемых солей или сольватов, или сольватов таких солей. Предпочтительным бета-адреноблокирующим средством является метопролол или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте изобретение предусматривает композицию с модифицированным высвобождением метопролола, включающую

40 а) метопролольную сердцевину, содержащую метопролол или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и

б) пленочное покрытие, как определено выше.

В предпочтительном аспекте сердцевина, содержащая метопролол или его 45 фармацевтически приемлемую соль, включает множество гранул, которые содержат метопролол или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где каждая из гранул покрыта пленочным покрытием, как определено выше. Предпочтительно гранулы имеют инертную сердцевину, как описано ранее.

50 Подходящие фармацевтически приемлемые соли метопролола включают тартратные, сукцинатные, фумаратные или бензоатные соли и особенно сукцинатную соль. Также может быть использован S-энантиомер метопролола или его соли, в частности бензоатной соли или сорбатной соли.

Пленочное покрытие изобретения включает смесь акрилового полимера, винилацетатного полимера и, необязательно, одного или более стабилизаторов. Предпочтительно пленочное покрытие изобретения включает смесь акриловых полимеров, например акриловых сополимеров с T_c ниже комнатной температуры, и винилацетатных полимеров с T_c выше комнатной температуры.

В одном варианте массовое соотношение акрилового полимера ((AP)(АП)) и винилацетатного полимера ((VP)(ВП)) в пленочном покрытии составляет от 0,1:99,9 до 99,9:0,1. Предпочтительно массовое соотношение АП и ВП в пленочном покрытии составляет от 5:95 до 95:5. Более предпочтительно массовое соотношение АП и ВП в пленочном покрытии составляет от 20:80 до 80:20. Наиболее предпочтительно массовое соотношение АП и ВП в пленочном покрытии составляет от 30:70 до 70:30.

Термин акриловый полимер, как использовано здесь, означает водонерастворимый сополимер (т.е. сополимер, нерастворимый как при желудочном, так и при кишечном pH) или смесь, содержащую два или более следующих мономеров: акрилат и его сложные метакрилатные эфиры, в частности метиловый, этиловый, пропиловый и бутиловый сложные эфиры, и водонерастворимые производные акриловой и метакриловой кислоты. Включенными также являются водонерастворимые гидроксिलированные акриловые и метакриловые сложные эфиры.

Одна группа предпочтительных акриловых полимеров для данного использования содержит сополимер этилакрилата и метилметакрилата, например, представленный дисперсией торговой марки Eudragit NE30D и/или торговой марки Kollicoat EMM30D. В данной предпочтительной группе массовое соотношение этилакрилат : метилметакрилат составляет приблизительно 2:1.

Термин винилацетатный полимер может включать сополимеры или их смеси с поли(этиленом), поли(винилнитратом), поли(винилхлоридом), поли(виниловым спиртом), поли(винилпирролидоном) или поли(винилиденфторидом). Винилацетатный полимер может также включать сополимеры с диалкилмалеатом, винилстеаратом и алкилфумаратом. Предпочтительный винилацетатный полимер представлен дисперсией Kollicoat SR30D (BASF AG, Людвигшафен, Германия).

В предпочтительном варианте настоящего изобретения акриловый полимер и винилацетатный полимер представлены торговой маркой Eudragit NE30D и/или торговой маркой Kollicoat EMM30D и Kollicoat SR30D в композициях в качестве пленочных покрытий или композиций, определенных ранее. Тогда предусмотренными стабилизаторами являются Nonoxynol 100 и/или натрийдодецилсульфат ((SDS)(НДС)) и поливинилпирролидон.

Термин стабилизатор включает любую молекулу, которая может обеспечить и сохранить свойства латексных дисперсий. Концентрация мелких стабилизаторов с молекулярными массами ниже 15 килодальтон составляет всего менее 4% мас./мас. акрилового полимера и/или всего менее 0,5% мас./мас. винилацетатного полимера, хотя концентрация стабилизаторов с молекулярными массами выше 15 килодальтон может составлять любую подходяще выбранную концентрацию от 0% мас./мас. и выше.

Примеры подходящих стабилизаторов включают (но не ограничиваются этим) следующие:

неионогенные поверхностно-активные вещества, подобные сложным сорбитанэфирам (Span-серии); полисорбаты (Tween-серии); полиоксиэтилированные гликоль(моноэфиры) (подобные Brij-сериям); полиоксиэтилированные алкилфенолы (подобные Triton-сериям или Igepal-сериям, например Nonoxynol); алкилглюкозиды (например, додецилмальтозид); сложные эфиры жирных кислот сахара (например, лаурат сахарозы); сапонины и т.д. или их смеси;

амфолитные поверхностно-активные вещества, подобные бетаинам;

анионогенные поверхностно-активные вещества, подобные сульфатированным жирным спиртам, например натрийдодецилсульфат ((SDS)(НДС)); сульфатированные полиоксиэтилированные спирты; другие, подобные диоктилсульфосукцинату; соли желчных

кислот (например, соли желчных дигидроксикислот, подобные натрийдеоксихолату, соли желчных тригидроксикислот, подобные натрийгликохолату и т.д.); фузидаты (например, натрийдигидрофузидат) и т.д.;

катионогенные поверхностно-активные вещества, подобные аммониевым соединениям;

5 мыла, жирные кислоты и липиды и их соли, подобные алканоевым кислотам (например, октановая кислота, олеиновая кислота); моноглицериды (например, моноолеин), фосфолипиды, которые являются нейтральными или положительно или отрицательно заряженными (например, диалкилфосфатидилхолин, диалкилфосфатидилсерин и т.д.); производные моноглицеридов, фосфолипидов, целлюлозы; полисахариды; другие
10 природные полимеры; синтетические полимеры (например, поливинилпирролидон); другие вещества, подобные шеллакам; воски; нейлон; стеараты; липиды; парафины и т.д. Также возможными являются комбинации указанных материалов.

Снижение концентрации или исключение стабилизаторов, которые могут быть предусмотрены дисперсиями, выполняется известными в технике методами. Они включают
15 (смотри M.C.Wilkinson at al., *Advances in Colloid and Interface Science*, 81, 77 (1999)) (но не ограничиваются этим) диализ, микрофильтрацию, сывороточный обмен, ультрафильтрацию, диафильтрацию, микрофильтрацию с поперечным потоком, центрифугирование-декантацию, ионный обмен, обмен со смолами, ткань с активированным углем, десорбцию паром, гель-фильтрацию и специальные
20 полимеризационные методы. Снижение концентрации стабилизаторов может быть выполнено либо применением процедуры очистки к каждой дисперсии отдельно перед смешением, либо применением процедуры очистки к смешанной дисперсии перед напылением пленки.

Термин пластификатор, как использовано здесь, означает один или более
25 представителей из следующего перечня: бензилбензоат, хлорбутанол, дибутилсебацат, диэтилфталат, глицерин, минеральное масло и ланолиновые спирты, вазелиновый и ланолиновый спирты, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, сорбит, триацетин, триэтилцитрат (из *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, second ed., Eds. A.Wade and P.J.Weller, The Pharmaceutical Press, London, 1994). Особым преимуществом настоящего
30 изобретения является то, что использование пластификаторов сводится к минимуму или исключается полностью, поскольку использование пластификатора в пленочном покрытии может иметь дестабилизирующее воздействие на пленку, вероятно, вызванное миграцией небольших молекул, что может дать пленочное покрытие, показывающее изменение своих свойств во времени. В еще одном аспекте настоящее изобретение содержит композицию
35 пленочного покрытия, пленочное покрытие или композицию, как описано в предыдущем варианте, отличающиеся тем, что пластификатор, как определено выше, отсутствует или присутствует в очень малых количествах, например 0,005-0,5 мас.%, в частности 0,01-0,1 мас.%.

Подходящая водосодержащая жидкость содержит воду и водосмешивающуюся
40 органическую жидкость, например низшие алканола, например этанол, пропанол или изопропанол. С точки зрения безопасности предпочтительно, чтобы пропорция органической составляющей выдерживалась минимальной, но небольшие количества являются допустимыми, например, в интервале 0-20 об.%. Предпочтительно жидкостью является вода.

45 Композиция пленочного покрытия является особенно подходящей для использования в качестве водной композиции пленочного покрытия, в которой пленочное покрытие наносят с использованием воды в качестве жидкости. Когда жидкостью является вода, латексом предпочтительно является сополимер этилакрилата и метилметакрилата и
50 винилацетатный полимер, например, предусмотренный торговой маркой Eudragit NE30D (Rohm Pharma) и/или торговой маркой Kollicoat EMM30D (BASF) и Kollicoat SR30D (BASF) соответственно. Данный способ является особенно перспективным, так как он сводит на нет необходимость использования экологически неприемлемых органических растворителей, часть которых также создает технологические трудности благодаря их

горючести, хотя также с исключением многих трудностей, испытываемых водными покрытиями, описанными выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способы получения композиции пленочного покрытия. Поэтому предусматривается способ получения композиции пленочного покрытия, содержащий простое смешение вместе дисперсии акрилового полимера и дисперсии винилацетатного полимера при температуре в интервале 0-100°C, например 10-100°C, после или до снижения концентрации стабилизаторов, которые могут быть предусмотрены дисперсиями.

В другом варианте способа дисперсию акрилового полимера и дисперсию винилацетатного полимера смешивают при комнатной температуре после или до снижения концентрации стабилизаторов, которые могут быть предусмотрены дисперсиями.

В еще одном варианте способа акриловый полимер, винилацетатный полимер, жидкость и один или более стабилизаторов смешивают вместе при температуре, как определено выше, после или до снижения концентрации стабилизаторов, которые могут быть предусмотрены дисперсиями.

Подходящее смешение достигается такими методами, как перемешивание или встряхивание, но могут быть использованы другие методы гомогенизации, известные специалистам в данной области техники.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ нанесения пленочного покрытия на фармацевтическую сердцевину, в котором композицию пленочного покрытия, как определено выше, наносят на сердцевину. Предпочтительно композицию пленочного покрытия наносят распылением, например, в псевдооживленном слое, технологиями верхнего распыления или нижнего распыления. Другими способами нанесения покрытия являются нанесение покрытия в стандартных чанах с перфорированными поддонами, Accela-cota, погружными штангами, Glatt, или погружными трубами, как описано в книге "Theory and Practice in Industrial Pharmacy", изданной by Lachman, опубликованной в 1986 г. by Lea and Feabiger, 3-е издание.

В другом аспекте изобретение предусматривает способ получения пленочного покрытия, как определено выше, содержащий удаление жидкости из композиции пленочного покрытия, как определено выше. Жидкость удаляют при испарении, например, сушкой распылением, например, в псевдооживленном слое.

В еще одном аспекте изобретение предусматривает способ получения композиции, как определено выше, содержащий нанесение на фармацевтическую сердцевину, как определено выше, композиции пленочного покрытия, как определено выше.

В другом аспекте изобретение предусматривает способ получения композиции, в которой фармакологически активный ингредиент представляет собой множество гранул, как определено выше, включающий нанесение на множество гранул композиции пленочного покрытия, как определено выше.

Следующие примеры являются неограничивающими и приведены только для иллюстрации. Специалистами в данной области техники будет отмечено, что примеры должны рассматриваться как общее руководство, и изобретение не ограничивается приведенными в качестве примеров композициями. Широкий ряд комбинаций возможен для получения пленочных покрытий, имеющих необходимые свойства, требуемые для каждого отдельного применения.

Пример 1. Получение пленки из дисперсии торговой марки Eudragit NE30D и торговой марки Kollicoat SR30D

Пленки Kollicoat SR30D и Eudragit NE30D получают смешением двух дисперсий и слабым перемешиванием в течение двух часов при комнатной температуре. Массовая фракция Eudragit NE30D в различных растворах составляет: раствор А: 20%, раствор В: 30%, раствор С: 50%, и раствор D: 70%. Свободные пленки (10x10 см) дисперсий получают при выливании приблизительно 10 мл каждой дисперсии в тефлоновые формы. Формы помещают в камеру с регулируемым климатом при 25°C и 60% относительной влажности для сушки и образования пленки в течение 19 ч.

Сравнительный пример 1. Получение пленки из ГМС /ПС80/ Eudragit NE30D.

Получают три смеси ГМС, ПС80 и Eudragit NE30D. Используют различные условия смешения ГМС и ПС80 для исследования влияния скорости перемешивания. Так, сначала ГМС и ПС80 смешивают согласно Е, F или G ниже. Затем соответствующие количества данной дисперсии добавляют к Eudragit NE30D с получением заданных композиций. Одинаковые количества ГМС, ПС80 и Eudragit NE30D используют для получения растворов Е, F и G, а именно 0,225 г ГМС, 0,090 г ПС80 и 15,0 г Eudragit NE30D, что дает дисперсии с 1,5% мас./мас. ГМС (соотношение ГМС/частица 5%). Данная композиция взята из научной статьи by Petereit and Weisbrod, 1995 г.

Е: 1 ч, гомогенизация при 6000 об/мин, 65°C.

F: 20 мин, гомогенизация при 3000 об/мин, 65°C.

G: 4 ч, перемешивание магнитной мешалкой, 65°C.

Свободные пленки (10x10 см) трех дисперсий получают при выливании приблизительно 10 мл каждой дисперсии в тефлоновые формы, которые выдерживают при 25°C и 60% относительной влажности для сушки и образования пленки в течение 18 ч.

Пример 2. Механические свойства.

Для определения механических свойств испытания на вязкость проводят на установке для испытания материалов Hounsfield H5K-S, оборудованной элементом нагрузки 250 Н. Куски пленок В, С и G получают в соответствии с примером 1 (В и С) и сравнительным примером 1 (G) и устанавливают между двумя зажимами. Длина образцов составляет 40 мм с шириной 10 мм и обычной толщиной, измеренной микрометром, 250 мкм. Скорость растяжения составляет 4 мм/мин, и все эксперименты проводят при 23-24°C и относительной влажности 28-30%. Проводят три или более параллельных измерения на каждой пленке и регистрируют вязкость. Результаты исследования вязкости представлены в таблице 1.

Таблица 1 Вязкость свободных пленок			
Пленка	В	С	G
Вязкость (кДж/м ³)	10693	20335	6550
Стандартное отклонение (%)	27,6	10,2	28,6

Результаты показывают, что при смешении двух дисперсий получают пленки с высокой вязкостью.

Пример 3. Проницаемость свободных пленок.

Куски пленок А-Г, полученных в соответствии с примером 1 (пленки А, В, С и D) и сравнительным примером 1 (пленки Е, F и G), устанавливают в диффузионные ячейки, состоящие из двух камер, разделенных куском испытываемой пленки (Hjartstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Goteborg, 1998). Небольшое количество насыщенной тритием воды вводят в донорный отсек и через определенные интервалы времени небольшой объем воды отбирают из приемной ячейки и анализируют в сцинтилляционном счетчике. Водопроницаемость рассчитывают по данным тангенса угла наклона перенесенного количества помеченной воды от времени. Результаты исследования водопроницаемости представлены в таблице 2.

Таблица 2 Проницаемость свободных пленок							
Пленка	A	B	C	D	E	F	G
Проницаемость (10 ⁻¹² м ² /с)	22,3	19,6	5,4	2,3	30,1	40,5	51,0

Видно, что увеличенное количество NE30D (А→D) снижает проницаемость, тогда как более интенсивное смешение снижает проницаемость пленок сравнительного примера (G→E).

Пример 4. Получение покрытых гранул метопрололсукцината.

Гранулы метопрололсукцината (размер фракции 0,40-0,63 мм) покрывают пленочными дисперсиями А, В, С и D. Дисперсии напыляют на гранулы на лабораторной установке Wurster с псевдоожиженным слоем. Условия нанесения покрытия являются следующими:

Масса слоя	200 г
Раствор покрытия	≈170 г
Скорость напыления	4,6 г/мин
Давление распыляющего воздуха	2,5 бар
Скорость потока псевдоожижающего воздуха	35 м ³ /ч
Температура воздуха на входе	30°C
Температура воздуха на выходе	20°C

5

Покрытые гранулы затем сушат в псевдоожиженном слое при 40°C (приблизительно 20 мин). В процессе данной стадии скорость потока псевдоожижающего воздуха поддерживают при приблизительно 20 м³/ч и давление распыляющего воздуха - при 1 бар. В результате в ходе способа отсутствуют проблемы, например, липкости гранул.

10

Пример 5. Высвобождение метопролола из покрытых гранул.

Высвобождение метопролола из примерно 100 мг гранул согласно примеру 4 определяют в устройстве № 2 растворения Фармокопеи США (с вращающейся лопастью) при скорости 100 об/мин. Испытательной средой является 500 мл фосфатного буфера с pH 6,8 и ионной силой, равной 0,1 М. Температура ванны составляет 37°C. Образцы отбирают для анализа (спектральная поглощательная способность метопролола при 274 нм в 1 см ячейке). Количества высвобожденного метопролола определяют по измерениям спектральной поглощательной способности стандартного раствора метопролола на основе той же среды, как использовано в экспериментах по высвобождению. Результаты приведены в таблице 3.

15

20

Таблица 3 Фракция, высвобожденная из гранул										
Время (часы)	1	2	4	6	8	10	12	16	20	
(A), % высвобожденного	2,2	4,4	12,2	29,4	55,8	75,1	85,9	---	99,9	
Стандартное отклонение (%)	0	0	0	0	0	0	0	---	0	
(B), % высвобожденного	20,0	24,0	33,7	52,0	72,3	86,0	93,0	96,3	99,3	
Стандартное отклонение (%)	2,4	2,4	1,8	2,0	2,1	1,0	1,0	0,58	0,73	
(C), % высвобожденного	2,0	4,0	16,0	41,0	66,0	83,0	91,0	97,0	99,0	
Стандартное отклонение (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
(D), % освобожденного	13,0	19,3	31,3	48,0	63,3	76,3	85,0	90,3	95,3	
Стандартное отклонение (%)	1,0	0,58	0,58	0	0,58	0,58	1,0	0,58	0,58	

25

30

Результаты из таблицы 3 показывают, что могут быть получены близкие к постоянному профили высвобождения с модифицированным высвобождением до 20 часов.

Пример 6. Получение таблеток из покрытых гранул метопролола.

35

Гранулы, покрытые пленочной дисперсией С согласно примеру 4, смешивают с равными количествами микрокристаллической целлюлозы Avicel PH102 в смесителе Turbula T2C (Willy A. Bachofen, Швейцария) в течение приблизительно 4 мин. После добавления 0,15% натрийстеарилфумарата порошковую массу смешивают в течение еще 2 мин. После окончания смешения массу прессуют в таблетки на эксцентриковом прессе (Kilian SP300, Германия) с использованием давления приблизительно 8 кН. Масса таблетки составляет примерно 200 мг. Результаты: в процессе переработки трудности отсутствуют.

40

Пример 7. Высвобождение метопролола из таблеток из покрытых гранул.

Высвобождение метопролола из таблеток, полученных в соответствии с примером 6, исследуют при 37°C с использованием устройства № 2 растворения Фармокопеи США (с вращающейся лопастью) при скорости перемешивания 100 об/мин. Среда высвобождения состоит из фосфатного буфера с ионной силой 0,1 М и pH 6,8. Образцы отбирают для анализа (спектральная поглощательная способность метопролола при 274 нм в 1 см ячейке). Количества высвобожденного метопролола определяют по измерениям спектральной поглощательной способности стандартного раствора метопролола на основе той же среды, как использовано в экспериментах по высвобождению. Результаты приведены в таблице 4. При сравнении результатов с результатом высвобождения гранул из таблицы 3 (раствор С) можно видеть, что имеется очень хорошее согласование между указанными двумя профилями высвобождения, и поэтому можно сделать вывод, что

45

50

возможно прессование гранул в таблетку без потери модифицированного профиля высвобождения.

5

Таблица 4 Фракция, высвобожденная из таблеток									
Время (часы)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
% высвобожденного	0	18	31	47	66	79	88	95	98

Пример 8. Очистка смешанной дисперсии диализом.

Смеси дисперсий торговой марки Eudragit NE30D (Rohm Pharma) и торговой марки Kollicoat SR30D (BASF) с 30% мас./мас. Eudragit NE30D и 70% мас./мас. Kollicoat SR30D (BASF) подвергают диализу Spectra/Por диализными мембранами против воды (ELGA-качества). Благодаря различным размерам мембран при использовании различных пределов молекулярной массы время диализа, количества подвергнутых диализу смешанных дисперсий и объем воды являются слегка отличающимися в различных экспериментах. Преобладающие условия приведены ниже в результатах. Общее содержание твердой фазы в смеси определяют сушкой известного количества подвергнутой диализу смеси дисперсий и взвешиванием. Концентрацию NF100, предусмотренную NE30D-дисперсией, определяют УФ-спектроскопией при 276 нм. Концентрации НДС и ПВП, предусмотренные Kollicoat-дисперсией, определяют элементарным анализом (по отношению к сере = 11,1% мас./мас. НДС и азоту = 12,6% мас./мас. ПВП) и/или ЖХ-МС (LC-MS)(жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией). Результаты приведены в таблице I.

25

Таблица I Анализ подвергнутых диализу дисперсий		
Число диализа	D1-4,7 ^{a)}	D2-4,4 ^{a)}
Предел молекулярной массы	14 000D	100000D
Общее содержание	21,2 % мас./мас. ^{b)} (29,8 % мас./мас.) ^{c)}	17,3 % мас./мас. ^{b)} (29,8% мас./мас.) ^{c)}
Концентрация NF100	0,24 % мас./мас. ^{d)} (0,45% мас./мас.) ^{c)}	0,28 % мас./мас. ^{d)} (0,45% мас./мас.) ^{c)}
Концентрация НДС	0,04(% мас./мас.) ^{d)} (0,14% мас./мас.) ^{c)}	0,007 % мас./мас. ^{d)} (0,14% мас./мас.) ^{c)}
Концентрация ПВП	2,0 (% мас./мас.) ^{d)} (2,2 % мас./мас.) ^{c)}	1,3 % мас./мас. ^{d)} (2,2 % мас./мас.) ^{c)}

30

a) Цифры указывают число смен воды и число дней диализа.

b) Общее содержание твердой фазы после диализа.

c) Ожидаемое в неподвергнутой диализу смеси двух используемых дисперсий.

d) Результаты элементарного анализа или УФ, или ЖХ-МС, скорректированные для эффекта разбавления от 29,8% до 21,2% и 17,3% соответственно.

35

Видно, что количества стабилизаторов, предусмотренных коммерческими дисперсиями Eudragit NE30D и Kollicoat SR30D, снижаются в конечной дисперсии диализом.

Пример 9. Получение свободных пленок из подвергнутых диализу дисперсий.

40

Свободные пленки (10x10 см) дисперсий D1 и D2 из примера 8 получают при выливании приблизительно 10 мл каждой дисперсии в тефлоновые формы. Формы затем помещают в камеру с регулируемым климатом при 25°C и 60% относительной влажности для сушки и образования пленки в течение 19 ч. Для сравнения также получают свободную пленку из не подвергавшейся диализу дисперсии (D0). Композицию пленок F0, F1 и F2, полученных из дисперсий D0, D1 и D2 соответственно, рассчитывают по известным концентрациям стабилизаторов и общему содержанию твердой фазы дисперсий, как представлено выше в таблице I. Результаты представлены в таблице II. Также в таблицу II включены результаты элементарного анализа свободных пленок по отношению к НДС и ПВП.

50

Таблица II Содержание пленок для экспериментов по проницаемости			
Пленка	F0	F1	F2
NF100	1,5 % мас./мас. ^{a)}	0,80 % мас./мас. ^{a)}	0,94 % мас./мас. ^{a)}
НДС	0,47 % мас./мас. ^{a)}	0,13 % мас./мас. ^{a)}	0,02 % мас./мас. ^{a)}
	1,7 % мас./мас. ^{b)}	<0,45 % мас./мас. ^{b)}	<0,45 % мас./мас. ^{b)}
ПВП	8,1 % мас./мас. ^{a)}	6,7 % мас./масс. ^{a)}	4,4 % мас./мас. ^{a)}
	6,2 % мас./мас. ^{b)}	5,8 % мас./масс. ^{b)}	3,4 % мас./мас. ^{b)}

a) Ожидаемое от анализа используемых дисперсий (смотри таблицу I).
b) Из элементарного анализа.

Видно, что количество стабилизаторов с небольшой молекулярной массой NF100 ($M_w \approx 4000$ дальтон) и НДС ($M_w \approx 300$ дальтон) значительно снижается по сравнению с пленкой, полученной из пленки F0, полученной со смешанной дисперсией, не подвергшейся диализу. (Элементарный анализ НДС был искажен наличием серы, наиболее вероятно присутствующей в виде инициаторов процесса полимеризации).

Пример 10. Проницаемость свободных пленок.

Куски пленок F0, F1 и F2, полученных в соответствии с примером 9, устанавливают в диффузионные ячейки, состоящие из двух камер, разделенных куском испытываемой пленки (Hjartstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Goteborg, 1998). Небольшое количество насыщенной тритием воды вводят в донорный отсек, через определенные интервалы времени небольшой объем воды отбирают из приемной ячейки и анализируют в сцинтилляционном счетчике. Водопроницаемость рассчитывают по данным тангенса угла наклона перенесенного количества помеченной воды от времени. Для оценки стабильности пленки куски мембран также выдерживают в эксикаторе при комнатной температуре и 60 % относительной влажности в течение двух недель до выполнения измерений. Результаты приведены в таблице III.

Таблица III Водопроницаемость пленок сразу после получения и через две Недели			
Пленка	F0	F1	F2
$P(10^{-12} \text{ м}^2/\text{с})$: новая пленка	19,6	9,8	2,6
$P(10^{-12} \text{ м}^2/\text{с})$: через две недели	10,4(-47%)	7,0(-29%)	2,4(-7%)

Видно, что более эффективный диализ (более высокие пределы молекулярной массы диализных мембран) дает более низкую проницаемость пленки. Кроме того, снижение проницаемости пленки во времени меньше выражено пленками, полученными из дисперсий, подвергнутых диализу.

Пример 11. Получение покрытых гранул метопрололсукцината.

Гранулы метопрололсукцината (размер фракции 0,40-0,63 мм) покрывают пленочной дисперсией D2. Перед операцией нанесения покрытия дисперсию разбавляют водой до приблизительно 14% мас./мас. по отношению к общему содержанию твердой фазы. Дисперсию напыляют на гранулы на лабораторной установке Wurster с псевдоожиженным слоем. Условия нанесения покрытия являются следующими:

Масса слоя	200 г
Раствор покрытия	≈ 340 г
Скорость напыления	4,6 г/мин
Давление распыляющего воздуха	2,5 бар
Скорость потока псевдоожижающего воздуха	35 м ³ /ч
Температура воздуха на входе	50°C
Температура воздуха на выходе	28°C

Результаты: отсутствуют трудности, например липкость гранул, в ходе процесса.

Пример 12. Высвобождение метопролола из покрытых гранул.

Высвобождение метопролола из примерно 100 мг гранул, полученных в соответствии с примером 11, определяют с использованием устройства № 2 растворения Фармокопеи США (с вращающейся лопастью) при скорости перемешивания 100 об/мин. Испытательной средой является 500 мл фосфатного буфера с pH 6,8 и ионной силой, равной 0,1 М. Температура ванны составляет 37°C. Образцы отбирают для анализа (спектральная поглощательная способность метопролола при 274 нм в 1 см ячейке). Количества высвобожденного метопролола определяют по измерениям спектральной поглощательной способности стандартного раствора метопролола на основе той же среды, как использовано в экспериментах по высвобождению. Эксперименты проводят на свежих гранулах (0 недель) и на гранулах, хранившихся в эксикаторе при комнатной температуре

и 50% относительной влажности в течение двух недель до определения высвобождения. Результаты приведены в таблице IV.

Таблица IV Высвобождение метопролола из покрытых гранул										
Время (часы)	1	2	4	6	8	10	12	16	20	
% высвобождения - 0 недель	12	18	26	34	41	48	54	70	84	
% высвобождения - 2 недели	9	14	22	31	37	44	51	66	80	

Видно, что высвобождение метопролола является близким к постоянному в исследованном временном интервале (0-20 часов). Только небольшое снижение высвобожденных количеств может быть определено между гранулами, исследованных сразу и через две недели после получения, согласующееся с небольшим снижением проницаемости, зарегистрированным в примере 10. Кроме того, скорость высвобождения является одинаковой в момент «0 недель» и при «2 неделях».

Формула изобретения

1. Композиция пленочного покрытия для использования в покрытиях фармацевтических композиций с обеспечением модифицированного высвобождения, включающая смесь, содержащую

а) водную дисперсию, которая содержит примерно 28,5% мас./мас. частиц сополимера этилакрилата/метилметакрилата, б) водную дисперсию винилацетатного полимера, которая содержит примерно 27% мас./мас. поливинилацетата, и с) водосодержащую жидкость, где фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 ч.

2. Композиция пленочного покрытия по п.1, дополнительно содержащая d) стабилизатор.

3. Композиция пленочного покрытия по п.2, где стабилизатор представляет собой Nonoxynol 100, или додецилсульфат натрия (SDS), и/или поливинилпирролидон.

4. Композиция пленочного покрытия по любому из предшествующих пунктов, где массовое отношение в сополимере этилакрилата/метилметакрилата составляет 2/1.

5. Пленочное покрытие, которое получают путем удаления жидкости из композиции по любому из пп.1, 2, 3 или 4.

6. Пленочное покрытие, покрывающее фармацевтическую сердцевину с обеспечением модифицированного высвобождения, где фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 ч, и где сердцевина включает фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где пленочное покрытие содержит

а) сополимер этилакрилата/метилметакрилата, в котором массовое соотношение составляет примерно 2/1, и б) винилацетатный полимер, где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости.

7. Пленочное покрытие по п.6, дополнительно содержащее с) стабилизатор.

8. Пленочное покрытие по п.7, где стабилизатор представляет собой Nonoxynol 100, или додецилсульфат натрия (SDS), и/или поливинилпирролидон.

9. Пленочное покрытие по любому из пп.7 или 8, или композиция пленочного покрытия по п.2, или п.3, или п.4, где стабилизатор имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество менее 4% мас./мас. акрилового полимера и/или общее количество менее 0,5% масс/масс винилацетатного полимера.

10. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, где фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 ч, включающая

а) фармацевтическое ядро, содержащее фармакологически активный ингредиент и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и

б) пленочное покрытие, содержащее i) сополимер этилакрилата/метилметакрилата, в котором массовое соотношение составляет примерно 2/1, и ii) винилацетатный полимер, где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости.

11. Композиция по п.10, дополнительно содержащая iii) стабилизатор.

12. Композиция по п.11, где стабилизатор представляет собой Nonoxinol 100 или додецилсульфат натрия (SDS) и/или поливинилпирролидон.

13. Композиция по пп.11 или 12, где стабилизатор имеет молекулярную массу ниже 15 килодальтон и составляет общее количество менее 4% мас./мас. акрилового полимера
и/или общее количество менее 0,5% мас./мас. винилацетатного полимера.

14. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, где фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 ч, содержащая фармакологически активный ингредиент, который находится в виде множества гранул, которые, необязательно, содержат один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где каждая из гранул покрыта пленочным покрытием, как определено в любом из пп.5, 6, 7, 8 или 9.

15. Композиция по любому из пп.10, 11, 12, 13 или 14, в которой фармакологически активный ингредиент имеет активность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

16. Композиция по п.15, в которой фармакологически активным ингредиентом является бета-адреноблокирующее средство.

17. Композиция по п.16, в которой фармакологически активным ингредиентом является метопролол или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Композиция по п.17, в которой солью метопролола является тартратная, сукцинатная, фумаратная или бензоатная соль.

19. Композиция по любому из пп.1, 2, 3 или 4, в которой жидкостью является вода.

20. Композиция, пленочное покрытие или композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой сополимер этилакрилата/метилметакрилата обеспечивается под торговой маркой Eudragit NE30D и/или торговой маркой Kollicoat EMM30D.

21. Композиция, пленочное покрытие или композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой винилацетатный полимер обеспечивается под торговой маркой Kollicoat SR30D.

22. Композиция, пленочное покрытие или композиция по любому из предшествующих пунктов, где массовое соотношение акрилового полимера и винилацетатного полимера в пленочном покрытии составляет от 20/80 до 80/20.

23. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, включающая а) фармакологически активный ингредиент, который находится в виде множества гранул, которые, необязательно, содержат один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и b) пленочное покрытие на каждой грануле, содержащее i) сополимер этилакрилата/метилметакрилата, в котором массовое соотношение составляет примерно 2/1, и ii) поливинилацетат, где фармакологически активный ингредиент высвобождается из композиции в течение 10-24 ч.

24. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п.23, где массовое соотношение акрилового полимера и винилацетатного полимера в пленочном покрытии составляет от 20/80 до 80/20.

25. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп.23 или 24, где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости.

26. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп.23-25, где пленочное покрытие дополнительно содержит Nonoxinol 100.

27. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп.23-26, где пленочное покрытие дополнительно содержит додецилсульфат натрия (SDS) и/или поливинилпирролидон.

28. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп.23-27, где фармакологически активным ингредиентом является метопролол или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п.28, где фармакологически активным ингредиентом является метопрололсукцинат.

30. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая а) метопрололсукцинат, который находится в виде множества гранул, которые,

необязательно, содержат один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и
b) пленочное покрытие на каждой грануле, содержащее i) сополимер
этилакрилата/метилметакрилата, в котором массовое соотношение составляет примерно
2/1, и ii) поливинилацетат, где фармакологически активный ингредиент высвобождается
5 из композиции в течение 10-24 ч.

31. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п.30, где
массовое соотношение акрилового полимера и винилацетатного полимера в пленочном
покрытии составляет от 20/80 до 80/20.

10 32. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из
пп.30 или 31, где пленочное покрытие нанесено из водосодержащей жидкости.

33. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из
пп.30-32, где пленочное покрытие дополнительно содержит Nonoxinol 100.

15 34. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из
пп.30-33, где пленочное покрытие дополнительно содержит додецилсульфат натрия (SDS)
и/или поливинилпирролидон.

35. Таблетка, содержащая гранулы, покрытые пленочным покрытием, по любому из
пп.23-34 и, необязательно, другие фармацевтически приемлемые добавки, полученная
прессованием.

20

25

30

35

40

45

50