



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 9/282* (2018.05); *A61K 9/2893* (2018.05); *A61K 9/2866* (2018.05); *C08J 3/03* (2018.05)

(21) (22) Заявка: 2016133221, 14.01.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.01.2015Дата регистрации:  
24.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.01.2014 US 61/929,735

(43) Дата публикации заявки: 02.03.2018 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 24.04.2019 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 22.08.2016(86) Заявка РСТ:  
US 2015/011422 (14.01.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/112400 (30.07.2015)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ТЕККОЕ Джейсон (US),  
ПРУСАК Брэдли Дж. (US),  
ДЖИМБЕЛ Джейфри Р. (US),  
ТУ Дэниел (US)

(73) Патентообладатель(и):

БиПиЭсАй ХОЛДИНГЗ, ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2011150228 A, 20.06.2013. RU  
2011150266 A, 20.06.2013. US 20030064097 A1,  
03.04.2003. US 20040180961 A1, 16.09.2004.

R U 2 6 8 6 1 8 3 C 2 C 3 8 1 9 6 6 8 2 R U

(54) ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ БЫСТРОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ  
СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫЕ ГЛИЦЕРИДЫ, И ПОКРЫТИЕ ИМИ СУБСТРАТЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к композиции пленочного покрытия быстрого высвобождения для использования в оральных лекарственных формах, таких как прессованные таблетки и другие орально-применяемые субстраты, которая содержит среднцепочечные глицериды в качестве средства для уменьшения вязкости, а также к водным дисперсиям вышеуказанной композиции. Композиции пленочного покрытия быстрого высвобождения по изобретению содержат полимер, который представляет собой поливиниловый спирт или

гипромеллозу, и среднцепочечные глицериды, которые представляют собой смеси каприловых и каприновых моно- и дизифиров глицерина, при этом данные покрытия могут наноситься на субстрат непосредственно или после того, как субстрат был покрыт нижележащим слоем. Использование в композициях пленочных покрытий быстрого высвобождения среднцепочечных моно- и дизифиров глицерина позволяет получить орально-применяемые субстраты, которые являются устойчивыми к влаге и с уменьшенным количеством видимых

пятен на поверхности. 4 н. и 19 з.п. ф-лы, 7 табл.

R U 2 6 8 6 1 8 3 C 2

R U 2 6 8 6 1 8 3 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19)

**RU**

(11)

**2 686 183**

<sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.

*A61K 9/22* (2006.01)

*A61K 9/30* (2006.01)

*A61K 47/14* (2006.01)

*C08J 3/03* (2006.01)

FEDERAL SERVICE

FOR INTELLECTUAL PROPERTY

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/282* (2018.05); *A61K 9/2893* (2018.05); *A61K 9/2866* (2018.05); *C08J 3/03* (2018.05)

(21) (22) Application: 2016133221, 14.01.2015

(24) Effective date for property rights:  
14.01.2015

Registration date:  
24.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:  
21.01.2014 US 61/929,735

(43) Application published: 02.03.2018 Bull. № 7

(45) Date of publication: 24.04.2019 Bull. № 12

(85) Commencement of national phase: 22.08.2016

(86) PCT application:  
US 2015/011422 (14.01.2015)

(87) PCT publication:  
WO 2015/112400 (30.07.2015)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"

(72) Inventor(s):

TEKKOE Dzhejson (US),  
PRUSAK Bredli Dzh. (US),  
DZHIMBEL Dzheffri R. (US),  
TU Deniel (US)

(73) Proprietor(s):

BiPiEsAj KHOLDINGZ, EIEISi (US)

R  
U  
2  
6  
8  
6  
1  
8  
3  
C  
2  
C  
3  
8  
1  
6  
9  
8  
2  
U  
R

**(54) FILM COATINGS OF IMMEDIATE RELEASE, CONTAINING MEDIUM-CHAIN GLYCERIDES, AND SUBSTRATES COATED THEREWITH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to a rapid-release film coating composition for use in oral dosage forms, such as compressed tablets and other orally-used substrates, which contains medium-chain glycerides as an agent for reducing viscosity, as well as to aqueous dispersions of said composition. Rapid release film coating compositions according to the invention contain a polymer which is polyvinyl alcohol or hypromellose, and medium-chain glycerides, which are mixtures of

caprylic and caprinic mono- and di-esters of glycerol, wherein said coatings can be applied on the substrate directly or after the substrate has been coated with the underlying layer.

EFFECT: use in compositions of film coatings of fast release of medium-chain mono- and diethers of glycerine allows to produce orally used substrates, which are resistant to moisture and with reduced number of visible spots on surface.

23 cl, 7 tbl

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет от предварительной заявки США с порядковым номером 61/929735, зарегистрированной 21 января 2014, содержание которой включено сюда посредством ссылки.

**5. 1. Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение касается композиций пленочных покрытий быстрого высвобождения, которые содержат среднеподложечные глицериды, такие как средства для уменьшения вязкости. Данное изобретение также касается фармацевтических субстратов, имеющих такие пленочные покрытия, и способов их приготовления.

**10. 2. Уровень техники изобретения**

Использование средств для уменьшения вязкости в композициях пленочных покрытий описано в предшествующем уровне техники для покрывающих композиций быстрого высвобождения и кишечнорастворимых композиций пленочных покрытий. Обычно упоминаемый патент США 8388983 раскрывает пленочные покрывающие составы,

15. которые содержат тонкозернистые средства для уменьшения вязкости, которые практически нерастворимы в воде. Эти средства для уменьшения вязкости находятся в твердой форме при комнатной температуре в одиночестве, как часть пленочного покрывающего состава и когда диспергированы в воде. Хотя пленочные покрытия, содержащие эти тонкозернистые средства для уменьшения вязкости, имеют

20. многочисленные преимущества, такие как хороша преграда для влаги и высокая продуктивность, иногда при использовании этих покрытий наблюдаются эстетические проблемы. Практически нерастворимые в воде, тонкозернистые средства для уменьшения вязкости могут присутствовать в рисунке на лекарственных формах или могут наблюдаться как пятна на поверхностях таблеток, особенно, когда цвет покрытия

25. темный.

Соответственно, существует потребность в улучшенных композициях пленочных покрытий, которые имеют преимущества хороших преград для влаги и высокой производительности. Настоящее изобретение обращено к этой потребности.

**3. Сущность изобретения**

30. Неожиданно было обнаружено, что составы пленочных покрытий быстрого высвобождения, содержащие среднеподложечные глицериды в качестве средств для уменьшения вязкости, хорошо диспергируются в воде при температуре окружающей среды и, когда наносятся на фармацевтические композиции, полностью распадаются менее чем за два часа в модельных желудочных и кишечных жидкостях средах.

35. Использование пленочных покрытий согласно настоящему изобретению на орально-применяемых субстратах, таких как таблетки, приводит к появлению улучшенного продукта, например, с точки зрения меньшего количества видимых пятен, а также сравнимого или лучшего исполнения преграды для влаги полученных покрывающих систем по сравнению с системами предшествующего уровня техники.

40. Настоящее изобретение касается разработки полностью рецептированных, пленочных покрывающих систем, содержащих среднеподложечные глицериды, способов их получения путем диспергирования пленочных покрывающих материалов (систем) в воде при температуре окружающей среды, и орально проглатываемых субстратов, имеющих пленочное покрытие согласно настоящему изобретению, содержащее на себе высушенные среднеподложечные глицериды.

45. В одном аспекте данного изобретения обеспечиваются порошковые композиции пленочных покрытий для фармацевтики и родственных областей. Предпочтительно, сухие порошковые композиции пленочных покрытий включают в себя один или

несколько полимеров, таких как поливиниловый спирт (далее иногда сокращается как "ПВС"), среднепропионовые глицериды в качестве средств для уменьшения вязкости и, возможно, пластификаторы, глиданты (вещество, способствующее скольжению), пигменты и другие добавки, обычно применяемые в составах пленочных покрытий. В 5 предпочтительных аспектах данного изобретения среднепропионовые глицериды содержат смесь моно- и диэфиров каприловой (8 углеродная цепь) и каприновой (10 углеродная цепь) кислот и глицерина.

В другом аспекте данного изобретения обеспечиваются водные дисперсии вышеуказанных композиций пленочных покрытий, которые готовят в воде окружающей 10 температуры. Данные дисперсии предпочтительно содержат от приблизительно 5 до приблизительно 40% неводных компонентов. Дополнительные аспекты включают способы покрытия орально-применяемых субстратов супензией покрытия, а также покрытых субстратов, приготовленных с помощью этих способов.

В предпочтительных аспектах данного изобретения готовят пленочные покрытия 15 быстрого высвобождения, которые полностью распадаются за 2 часа в модельных желудочных и кишечных жидкостях, когда они нанесены на орально-применяемые субстраты в указанных здесь количествах (привесах). Кроме того, покрытые глотаемые субстраты имеют низкие уровни видимых пятен на поверхностях покрытых орально-применяемых субстратов, в частности в вырезанных или гравированных областях, 20 которые могут содержать логотипы или подобное. Эта комбинация свойств пленочной покрывающей системы быстрого высвобождения имеет явное преимущество над предшествующим уровнем техники и существующими продаваемыми продуктами.

#### **4. Подробное описание изобретения**

Для целей настоящего изобретениядается дополнительное пояснение значения 25 следующих терминов:

"орально-применяемый субстрат" следует понимать, как означающую любую, фармацевтически допустимую лекарственную форму, например, таблетку, капсулу, таблетку в виде капсулы и т.д., или любой другой ветеринарный или кондитерский продукт, предназначенный для глотания;

"сухой порошок" следует понимать, как означающий порошки, которые являются 30 сравнительно сухими для осаждения, а не порошки, которые, по существу, не имеют жидкого содержимого;

"окружающую температуру" следует понимать, как означающую средние температуры, обычно в интервале от приблизительно 20°C (68°F) до приблизительно 35 30°C (86°F) +/-3°C;

"глицерин" является синонимом "глицерола", а "сложные эфиры глицерина" является синонимами глицеридов;

"модельные желудочные жидкости" представляют собой среды, имеющие pH от приблизительно 1 до приблизительно 5,5, которые могут быть буферизованными 40 или не буферизованными, с энзимами или без них; и

"модельные кишечные жидкости" представляют собой среды, имеющие pH от приблизительно 5,5 до приблизительно 8, которые могут быть буферизованными или не буферизованными, с энзимами или без них.

Изобретенные композиции пленочных покрытий содержат один или несколько 45 полимеров, среднепропионовые глицериды и, возможно, глиданты, пигменты, поверхностно-активные вещества или другие вспомогательные компоненты пленочного покрытия.

Данный полимер может быть любым из обычно применяемых пленкообразователей

быстрого высвобождения в области пленочных покрытий. Они могут включать гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), гидроксипропилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт (ПВС) и сополимеры на основе ПВС. Предпочтительным сортом ПВС является полимер, приготовленный путем гидролиза от 86,5 до 89 мол.% ацетатных групп поливинилацетата. Сополимеры ПВС могут включать привитые сополимеры ПВС-полиэтиленгликоля, такие как сополимеры, продаваемые под торговой маркой KOLlicoat, или сополимеры ПВС-метилметакрилата-акриловой кислоты, такие как сополимеры, продаваемые под торговой маркой POVACOAT. В некоторых аспектах данные полимеры имеют довольно небольшой размер частиц, предпочтительно меньше чем 250 микрон, чтобы облегчить растворение в окружающей воде при образовании водных покрывающих растворов. Два или более этих полимеров могут быть использованы вместе. ПВС является предпочтительным полимером для многих аспектов данного изобретения.

В большинстве вариантов осуществления количество полимера, включенного в порошковые смеси настоящего изобретения, составляет от приблизительно 20 до приблизительно 70 масс.%. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления оно находится в интервале от приблизительно 25 до приблизительно 60% и более предпочтительно находится в интервале от приблизительно 30 до приблизительно 50%. Когда два или более полимеров используются вместе, объединенное количество полимеров составляет от приблизительно 20 до приблизительно 70 масс.%. Также, когда используется два или более полимеров, предпочтительное полное количество полимеров составляет приблизительно от 25 до 60% и более предпочтительно от приблизительно 30 до приблизительно 50%.

Среднеподцепочные глицериды могут представлять собой сложные моноэфиры, сложные диэфиры и сложные триэфиры глицерина с насыщенными алифатическими карбоновыми кислотами, имеющими от 6 до 10 атомов углерода. Примеры таких кислот включают кислоты с прямой цепью, такие как гексановая кислота, гептановая кислота, октановая кислота (также известная как каприловая кислота), нонановая кислота и декановая кислота (также известная как каприновая кислота), а также разветвленные алифатические карбоновые кислоты с полным содержанием углерода от 6 до 10 атомов. Наиболее предпочтительные моноэфиры, диэфиры и триэфиры глицерина остаются в жидким состоянии при окружающих температурах. Когда применяют диэфир или триэфир глицерина, остатки карбоновой кислоты в каждой молекуле могут быть одинаковыми или разными. Смеси сложных эфиров, которые могут быть моноэфирами, диэфирами или триэфирами разных карбоновых кислот, также могут применяться.

Обычно глицериновые эфиры карбоновой кислоты представляют собой смеси моноэфира, диэфира и триэфира. Моноэфиры и диэфиры существуют предпочтительно из-за присутствия гидроксильных групп, как будет объяснено позднее. Часто, когда готовят сложные эфиры глицерина, моно-, ди- и триэфиры образуются вместе.

Относительное соотношение сложных эфиров будет зависеть от условий изготовления и пропорций реагентов. Триэфиры могут удаляться из смеси, но часто с точки зрения производства неэкономично полностью удалять все следы триэфира. Поэтому многие коммерческие моноэфирные и диэфирные продукты содержат низкий уровень триэфиров - например, до 10 масс.%, т.е. 90 масс.% моно- и диэфиров глицерина.

Также во многих случаях могут быть небольшие количества непрореагированного глицерина (приблизительно до 10%) в коммерческих моноэфирных и диэфирных продуктах. Присутствие глицерина с такими низкими уровнями не влияет заметно на свойства моно- и диэфиров. Среднеподцепочные глицериды могут также содержать

небольшие количества (до 10 масс.%) сложных эфиров глицерина с большей молекулярной массой без вредного влияния на их свойства. Они могут включать карбоновые кислоты, имеющие 11-18 атомов углерода. Предпочтительно, когда среднеподцепочные глицериды остаются в жидким состоянии при окружающих

5 температурах.

В наиболее предпочтительных аспектах данного изобретения среднеподцепочные глицериды содержат смесь моно- и диэфиров глицерина и каприловой (цепь из 8 углеродов) и каприновой (цепь из 10 углеродов) кислот. Монокаприлокапраты являются предпочтительными. Монокаприлокапрат глицерина I типа, приведенный в European 10 Pharmacopoeia (EP), является одним таким примером и доступен под торговой маркой Imwitor 742 от Cremer Oleo, GmbH and Co, KG, Hamburg, Germany. Альтернативные поставщики включают Abitec, of Columbus OH с продуктами, доступными под торговыми 15 марками Capmul MCM, EP и Capmul MCM, NF. Монокаприлокапрат глицерина I типа содержит 45-75% моноэфиров, 20-50% диэфиров, меньше чем 10% триэфиров и меньше чем 3% свободного глицерина. Распределение углеродной цепи составляет 50-90% C8 (или 8 углеродов), 10-50% C10, меньше чем 3% C12 и меньше чем 1% C14. Другой 20 предпочтительный монокаприлокапрат глицерина содержит 49-61% моноэфиров и 7% или меньше свободного глицерина.

Среднеподцепочные глицериды используются, главным образом, как средства для

20 уменьшения вязкости, чтобы снижать степень адгезии таблетки к таблетке, которая может происходить во время пленочного покрытия фармацевтических таблеток и подобного с использованием водных суспензий/дисперсий на основе изобретенных композиций. Без связи с какой-либо конкретной теорией считается, что моно- и диэфиры хорошо действуют как средства для уменьшения вязкости для полимеров, так как они 25 обладают и свободными гидроксильными группами, и сложными эфирами карбоновых кислот. Гидроксильные группы среднеподцепочных глицеридов могут формировать водородные связи с гидроксильными группами полимерных цепей, тогда как более гидрофобные сложноэфирные группы выступают как барьеры, ограничивающие протяженное связывание между полимерными цепями. Оба механизма работают вместе, 30 предотвращая межмолекулярные ассоциации между полимерными цепями, которые иначе ведут к липкости. Полное количество среднеподцепочного глицеридного средства для уменьшения вязкости, присутствующего в сухой порошковой смеси, будет зависеть от потребности, но может широко варьироваться от приблизительно 1 до приблизительно 30 масс.%. Предпочтительно, интервал составляет от приблизительно 2 до 35 приблизительно 15% и более предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 7 масс.%.

Глидант возможно применяют, чтобы помогать таблеткам обтекать друг друга и создавать гладкую полировку поверхности. Предпочтительные сорта талька имеют 90% составляющих частиц меньше чем 50 микрон, чтобы устранить присутствие видимых

40 крапин на поверхности покрытых орально-применяемых субстратов. Более предпочтительные сорта талька имеют 90% составляющих частиц меньше чем 20 микрон, чтобы дополнительно снижать присутствие видимых крапин, а также усиливать дисперсионные свойства. Количество глиданта, когда присутствует, будет зависеть от потребности, но может широко варьироваться от приблизительно 1 до приблизительно 45 50 масс.%. Предпочтительно, данный интервал составляет от приблизительно 4 до приблизительно 40% и более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 35%.

Пигменты также возможно добавляются и могут представлять собой любые пищевые

или фармацевтически одобренные красители, глушители или краски. Например, пигменты могут представлять собой алюминиевые лаки, оксиды железа, диоксид титана, природные красители или перламутровые пигменты (например, пигменты на основе слюды, продаваемые под маркой Candurin). Примеры таких пигментов перечислены в 5 US 4543570, который включен сюда посредством ссылки. Когда включены, пигменты могут использоваться в порошковых смесях в интервале (по массе) от приблизительно больше чем 0 до приблизительно 40% пигмента, предпочтительно от приблизительно 4 до приблизительно 32% и более предпочтительно от приблизительно 7 до приблизительно 30%. Будет понятно, однако, что количество пигмента, используемого 10 в порошковых смесях данного изобретения, представляет собой количество, которое является достаточным или эффективным, чтобы придавать желаемый вид внешнего покрытия поверхности покрываемого субстрата.

Кроме того, порошковые смеси также могут включать в себя дополнительные или вспомогательные компоненты, обычно обнаруживаемые в пленочных покрытиях.

15 Неограничивающий список таких вспомогательных средств включает в себя поверхностно-активные вещества, помощники суспензирования, подсластители, вкусовые добавки, пластификаторы и т.д., и их смеси. Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Лаурилсульфат натрия является более предпочтительным поверхностно-активным 20 веществом. Поверхностно-активное вещество может быть включено в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% в композиции сухого пленочного покрытия и более предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 4%. Применение и функция поверхностно-активного вещества состоит в том, чтобы усиливать процесс формирования пленки, как обычно учат и применяют в предшествующем уровне 25 техники.

Порошковые смеси готовят, используя стандартные технологии сухого смешивания, известные специалистам. Например, компоненты взвешивают по отдельности, добавляют в подходящее устройство и смешивают в течение достаточного времени до получения, по существу, однородной смеси компонентов. Время, требуемое для достижения такой 30 существенной однородности, будет конечно зависеть от размера партии и используемого устройства. Добавление жидкостей, таких как среднеподвижные глицериды, будет происходить так, что не будет происходить никакая значительная агломерация или разделение. Это можно выполнять путем постепенного добавления жидких среднеподвижных глицеридов в сухие компоненты при перемешивании. Также может 35 применяться предварительное смешивание, в котором жидкие среднеподвижные глицериды сначала добавляют к части сухих компонентов, а затем добавляют остальной сухой материал. Предварительная смесь может быть приготовлена массовым образом и использоваться по необходимости, чтобы снижать время, требуемое для меньших партий. Во всех случаях, когда жидкие среднеподвижные глицериды добавляют к сухим 40 компонентам, компоненты необходимо перемешивать в течение времени, достаточного, чтобы обеспечить однородность.

Как упоминается выше, размеры партий могут варьировать по необходимости. Неограничивающий список подходящих смешивающих устройств включает в себя диффузионные смесители, такие как смесители с поперечными потоками, V-смесители 45 или втулочные смесители, доступные от Patterson-Kelly, или могут быть использованы конвекционные смесители, такие как смесители Ruberg/Azo, Readco/CVM или Servolift. Смешивание указанных составов может также достигаться путем переработки компонентов в гранулированную форму, чтобы получить непылящую гранулированную

композицию покрытия, с помощью способов, включающих мокрое концентрирование, гранулирование в псевдоожженном слое, распылительное гранулирование и сухое сжатие, вальцовое сжатие или избиение, но не ограничивающих этим. Другие способы смешения будут очевидны специалистам.

5 Некоторые предпочтительные сухие композиции пленочного покрытия согласно данному изобретению включают в себя:

Компонент	масс.%	предпочтительно	более предпочтительно
10 Полимер (или полимеры) напр. ПВС	20-70	25-60	30-50
	Среднецепочечные глицериды, напр., монокаприлокапрат глицерина I типа	1-30	2-15
	Глидант напр. тальк и др.	0-50	4-40
15 Поверхностно-активное вещество напр. На лаурилсульфат и др.	0-5	1-4	---
	Пигменты	0-40	4-32
Необязательные или вспом. компоненты	0-20	---	---

Из предыдущей таблицы будет понятно, что предпочтительные сухие композиции пленочного покрытия будут включать в себя, по меньшей мере, полимер и среднецепочечный глицерид, описанные здесь. Дополнительные компоненты, если включены, будут пропорционально снижать количество полимера и среднецепочечного глицерида, но оба компонента все еще будут в описанных здесь интервалах, так что полное количество всех компонентов в сухой смеси будет составлять 100 масс.%.

20 В целях иллюстрации, а не ограничения, водная дисперсия, имеющая приблизительно 20% неводных компонентов, может быть получена путем диспергирования 100 граммов смешанной порошковой смеси, описанной выше, в 400 граммах воды окружающей температуры. Воду отвешивают в подходящий резервуар, т.е. резервуар с диаметром, приблизительно равным глубине конечной суспензии. Низкосдвиговый смеситель, предпочтительно смеситель, имеющий смещающую лопасть диаметром приблизительно одна треть от диаметра резервуара для смещивания, опускают в воду и врачают, создавая воронку от края резервуара вниз до приблизительно немногого выше смещающей лопасти, чтобы предотвращать захват воздуха. 100 граммов сухой композиции пленочного покрытия добавляют в вихревую воронку со скоростью, при которой нет избыточного накопления сухого порошка. Скорость и глубину смещающей лопасти регулируют, чтобы избежать подмешивания воздуха в суспензию, чтобы избежать вспенивания. Суспензию перемешивают с низкой скоростью, предпочтительно 350 об/мин или меньше, в течение времени, достаточного, чтобы обеспечить образование однородной смеси. Используя вышеописанный размер партии в качестве примера, требуется время перемешивания приблизительно 45 минут.

30 Суспензия затем готова для распыления на фармацевтические субстраты и им подобное. Специалисты также будут понимать, что есть много путей приготовления, по существу, однородной смеси твердых веществ в воде, и что объем данного изобретения никоим образом не зависит от используемого устройства. Предполагается, что подходящие водные суспензии будут содержать в себе от приблизительно 5 до приблизительно 40% и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 35% неводных компонентов.

40 45 В других вариантах осуществления данного изобретения обеспечиваются орально-применяемые субстраты, покрытые изобретенными составами пленочного покрытия. Покрытые субстраты имеют прекрасный вид и однородность, а также улучшенную устойчивость в присутствии окружающей влаги и кислорода.

Как будет описано в примерах ниже, данные способы включают в себя нанесение композиций пленочных покрытий в виде водных суспензий на поверхности орально-применяемых подложек. Пленочное покрытие может наноситься в качестве части способа дражирования или распылительного покрытия, обычно применяемого, чтобы покрывать такие изделия. Количество наносимого покрытия будет зависеть от нескольких факторов, включая природу и функциональность пленочного покрытия, покрываемого субстрата и устройства, применяемого для нанесения покрытия, и т.д. В некоторых приложениях данного изобретения с быстрым высвобождением данные субстраты будут представлять собой таблетки и будут покрываться до теоретического привеса от приблизительно 0,25 до приблизительно 5,0%. Предпочтительно, теоретический привес составляет от приблизительно 1,0 до приблизительно 4,5%, и более предпочтительно теоретический привес составляет от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,0% на массу упомянутого субстрата. Как указано выше, покрывающие растворы настоящего изобретения могут также включать в себя вспомогательные компоненты в добавление к данной порошковой смеси и воде.

Покрытые орально-применяемые субстраты, описанные выше, могут также включать в себя нижележащее пленочное покрытие между орально-применяемым субстратом и пленочным покрытием настоящего изобретения, содержащим среднецепочечные глицериды. Выбранное нижележащее покрытие предпочтительно основано на съедобной композиции пленочного покрытия, которая совместима и пристает и к орально-применяемому субстрату, и к покрытию согласно настоящему изобретению. Таким образом, специалист может выбирать из широкого множества фармацевтических или пищевых покрытий для использования в качестве нижележащего покрытия в настоящем изобретении. Нижележащее покрытие также наносится на субстрат, обеспечивая от приблизительно 0,25 до приблизительно 5,0% привеса к орально-применяемому субстрату.

Независимо от применяемого способа или конкретных материалов, включенных в композиции пленочного покрытия, орально-применяемые субстраты настоящего изобретения будут включать полимер и среднецепочечные глицериды.

## **5. Примеры**

Следующие примеры служат, чтобы обеспечить дополнительное понимание данного изобретения, но не означают каким-либо образом ограничение эффективного объема изобретения. Все компоненты выражаются в массовых %.

### **Пример 1**

Предпочтительный состав для изобретенной сухой композиции покрытия следующий:

Компонент	Массовые части
ПВС	37,0
Тальк	31,0
Монокаприлократ глицерина	4,0
Лаурилсульфат натрия	3,0
Диоксид титана	20,0
Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0
	100,0

### **Приготовление сухой композиции пленочного покрытия:**

Сухую композицию пленочного покрытия готовили путем добавления всех сухих компонентов (ПВС, тальк, лаурилсульфат натрия и диоксид титана) в лабораторный смеситель и смешивания в течение 5 минут до получения однородной смеси.

Монокаприлократ глицерина, единственный жидкий компонент, потом постепенно

добавляли к сухой смеси, и всю смесь перемешивали в течение дополнительных 2 минут после того, как вводили всю жидкость.

Приготовление водной дисперсии:

- Сухую композицию пленочного покрытия (100 граммов) диспергировали в 400 граммах воды окружающей температуры, получая водную покрывающую суспензию, имеющую 20% масс./масс. неводных компонентов. Воду отвешивали в сосуд с диаметром, приблизительно равным глубине конечной дисперсии. Низкосдвиговый смеситель погружали в воду и вращали, создавая вихревую воронку от края сосуда вниз до немного выше смещающей лопасти, чтобы предотвратить захват воздуха.
- 100 граммов сухой композиции пленочного покрытия добавляли в вихревую воронку со скоростью, при которой не было избыточного накопления сухого порошка или пены. Скорость и глубину смещающей лопасти регулировали так, чтобы избежать захвата воздуха в суспензию, чтобы избежать пенообразования. Суспензию перемешивали с низкой скоростью (350 об/мин или меньше) в течение 45 минут, образуя однородную водную дисперсию, подходящую для покрытия.

Покрытие таблеток:

- Партию 2,5 килограмма выпуклых таблеток плацебо (диаметр 10 мм) покрывали распылением водной дисперсии, описанной выше, в полностью перфорированном, вентилируемым сбоку, лотке для покрытия O'Hara LabCoat, оборудованном вставкой лотка, имеющей диаметр 15" (38 см), и распылителем с форсункой, имеющей отверстие 1 мм. Средние параметры покрытия были: входная температура (ВТ) 76°C, выходная температура (ВТ) 48°C, температура покрывающего слоя (ТС) 45°C, поток воздуха 297 кубических метров/ч, разность давления -0,1 дюйма (-0,25 см) воды, атомизирующее давление воздуха (АД) 1,4 бар, скорость лотка (СЛ) 18 об/мин. Никакого прилипания таблетки к таблетке или таблетки к покрытию не наблюдали при скорости распыления 30 грамм/минуту. Теоретический привес покрытия 4,0% наносили на таблетки. Полученные покрытые таблетки были гладкими, не липкими и блестящими.

Определение скорости передачи водяного пара:

- Скорость передачи водяного пара (СПВП) определяли путем приготовления сначала образца отлитой пленки из водной дисперсии, описанной выше, путем последовательного напыления дисперсии на плоскую поверхность полиэтилентерефталата (ПЭТ), закрепленную на металлической пластине, нагретой до 60°C. Затем получали пленку толщиной 100 микрон для тестирования. СПВП пленки измеряли на устройстве Moscon PermaTran-W 1/50, где образец тестировали при 80% RH градиенте при 25°C. СПВП отлитой пленки, приготовленной по составу из примера 1, была 95 грамм H<sub>2</sub>O/день/m<sup>2</sup>.

Визуальная оценка покрытых таблеток:

- 100 случайно выбранных таблеток тщательно наблюдали на присутствие небольших белых крапин. Только 9 из 100 таблеток имели, по меньшей мере, одну, очень маленькую крапину на поверхности таблетки. Никакого заполнения логотипа не наблюдали.

Тест на разложение:

- Тестирование разложения выполняли согласно USP способу разложения. Шесть таблеток готовили, как описано выше, и помещали в корзину, и погружали в модельную желудочную жидкую среду (0,1Н HCl, pH 1,2) или модельную кишечную жидкую среду (фосфатный буфер с pH 6,8). Корзину двигали вверх и вниз со скоростью приблизительно 28-32 циклов/минуту. Целостность таблеток определяли на протяжении периода тестирования, и отмечали время разложения первой и последней таблетки. Эти величины затем использовали, чтобы определять среднее время разложения образцов в каждой среде. Среднее время разложения таблеток в 0,1Н HCl и pH 6,8 фосфатном буфере

было 86 и 93 секунды соответственно.

### Сравнительный пример А

Готовили состав, аналогичный составу в примере 1, за исключением того, что монокаприлокапрат глицерина исключили из состава, и уровень талька увеличили,

чтобы компенсировать это.

Компонент	Массовые части
ПВС	37,0
Тальк	35,0
Монокаприлокапрат глицерина	0,0
Лаурилсульфат натрия	3,0
Диоксид титана	20,0
Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0
	100,0

Приготовление водной дисперсии и процесс покрытия выполняли аналогичным

образом, как описано в примере 1. Состав не диспергировался хорошо в водной среде, и наблюдали значительное пенообразование. Наблюдали, что 20-25 таблеток прилипали к внутренней стороне лотка для покрытия за один оборот, когда покрытие наносили при скорости распыления 30 грамм/минуту. 100 из 100 таблеток показывали присутствие видимых крапин на поверхности таблетки, и наблюдали заполнение логотипа.

### Примеры 2-12

Композиции пленочного покрытия (100 грамм каждого) и содержащие их водные дисперсии готовили с помощью способов, аналогичных способам, описанным в примере 1. Исполнение покрытия и свойства таблеток оценивали аналогичным образом.

Пример	2	3	4	5	6
Компонент	%	%	%	%	%
ПВС	37,0	37,0	30,0	33,0	41,0
Тальк	33,0	29,0	38,0	35,0	27,0
Монокаприлокапрат глицерина	2,0	6,0	4,0	4,0	4,0
Лаурилсульфат натрия	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид титана	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Всего	100	100	100	100	100
Исполнение					
Число таблеток, приставших к лотку для покрытия за оборот при скорости распыления 30 грамм/минуту	3-4	0	0	0	1
Скорость передачи влажного пара пленок (грамм H <sub>2</sub> O/день/m <sup>2</sup> )	94	141	78	83	108
Число таблеток, показывающих белые крапины (из 100)	67	11	26	21	14
Время разложения (секунды) покрытых таблеток	92	96	70	73	83
Модельная желудочная жидкость	87	83	92	94	78
Модельная кишечная жидкость					

Все примеры 2-6 показывали, что и число таблеток, показывающих белые крапины, и число таблеток, пристающих к внутренней стороне лотка для покрытия, значительно снижены относительно сравнительного примера А. Наибольшие улучшения наблюдали, когда количество монокаприлокапрата глицерина было, по меньшей мере, 4% от композиции.

Пример	7	8	9*	10
Компонент	%	%	%	%
ПВС	37,0	37,0		26,0

	Гипромеллоза (вязкость 6 сП)			37,0	
	Гипромеллоза (вязкость 15 сП)				11,0
5	Тальк	34,0	28,0	31,0	31,0
	Монокаприлокапрат глицерина	4,0	4,0	4,0	4,0
	Лаурилсульфат натрия	0,0	6,0	3,0	3,0
	Диоксид титана	20,0	20,0	20,0	20,0
	Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0	5,0	5,0	5,0
	Всего	100	100	100	100
	Исполнение				
10	Число таблеток, приставших к лотку для покрытия за оборот при скорости распыления 30 грамм/минуту	1-2	1	0	1-2
	Скорость передачи влажного пара пленок (грамм H <sub>2</sub> O/день/м <sup>2</sup> )	82	75	171	71
	Число таблеток, показывающих белые крапины (из 100)	35	10	21	10
	Время разложения (секунды) покрытых таблеток	88	89	88	76
	Модельная желудочная жидкость	94	91	79	97
15	*Вследствие ограничений вязкости водная дисперсия, изготовленная в примере 9, содержала 15, а не 20% неводных компонентов.				

Все примеры 7-10 показывали, что и число таблеток, показывающих белые крапины, и число таблеток, пристающих к внутренней стороне лотка для покрытия, значительно снижены относительно сравнительного примера А. Это оставалось верным, когда варьировали уровень поверхностно-активного вещества (лаурилсульфат натрия) и меняли тип полимера.

Пример	A повтор	11	12
Компонент	%	%	%
ПВС	37,0	37,0	37,0
25 Тальк	35,0	32,5	30,0
Монокаприлокапрат глицерина		4,0	4,0
Лаурилсульфат натрия	3,0		
Полисорбат 80		1,5	4,0
Диоксид титана	20,0	20,0	20,0
Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0	5,0	5,0
30 Всего	100	100	100
Исполнение			
Число таблеток, приставших к лотку для покрытия за оборот при скорости распыления 30 грамм/минуту	20-25	1-2	4-5
Скорость передачи влажного пара пленок (грамм H <sub>2</sub> O/день/м <sup>2</sup> )	92	86	153
35 Число таблеток, показывающих белые крапины (из 100)	100	16	8
Время разложения (секунды) покрытых таблеток	95	88	87
Модельная желудочная жидкость	105	102	94
Модельная кишечная жидкость			

Примеры 11 и 12 показывали, что и число таблеток, показывающих белые крапины, и число таблеток, пристающих к внутренней стороне лотка для покрытия, были значительно снижены относительно сравнительного примера А, когда меняли тип поверхностно-активного вещества.

Пример	13	14	15
Компонент	%	%	%
45 Kollicoat IR (ПВС-ПЭГ привитой сополимер)	37,0	68,0	64,0
Тальк	31,0	0,0	4,0
Монокаприлокапрат глицерина	4,0	4,0	4,0
Лаурилсульфат натрия	3,0	3,0	3,0
Диоксид титана	20,0	20,0	20,0

Пигмент алюминиевый лак синий #2	5,0	5,0	5,0
Всего	100	100	100
Исполнение			
Число таблеток, приставших к лотку для покрытия за оборот при скорости распыления 30 грамм/минуту	0	1	1
Скорость передачи влажного пара пленок (грамм H <sub>2</sub> O/день/м <sup>2</sup> )	126	397	326
Число таблеток, показывающих белые крапины (из 100)	35	0	0
Время разложения (секунды) покрытых таблеток	261	324	333
Модельная желудочная жидкость	314	332	341
Модельная кишечная жидкость			

10 Примеры 13-15 показывали, что и число таблеток, показывающих белые крапины, и число таблеток, пристающих к внутренней стороне лотка для покрытия, были значительно снижены относительно сравнительного примера А, когда полимер меняли от ПВС к Kollicoat IR и монокаприлокапрат глицерина использовали в качестве средства для уменьшения вязкости.

15 Хотя было описано то, что сейчас считается предпочтительными вариантами осуществления данного изобретения, специалисты в данной области техники будут понимать, что изменения и модификации могут быть сделаны в них без отклонения от сущности изобретения. Предполагается заявить все такие изменения и модификации, которые попадают в истинный объем изобретения.

20

#### (57) Формула изобретения

1. Композиция пленочного покрытия быстрого высвобождения, содержащая полимер, выбранный из группы, состоящей из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта (ПВС), сополимеров на основе ПВС и их смесей, и среднепропорционные глицериды, где среднепропорционные глицериды содержат ≤10% триэфиров глицерина.

25 2. Композиция пленочного покрытия по п. 1, где композиция представлена в порошковой форме.

30 3. Композиция пленочного покрытия по пункту 1, в которой данный полимер представляет собой ПВС.

40 4. Композиция пленочного покрытия по п. 1, в которой среднепропорционные глицериды содержат смесь каприловых (8-углеродная цепь) и каприновых (10-углеродная цепь) моно- и диэфиров глицерина.

45 5. Композиция пленочного покрытия по п. 4, в которой среднепропорционные глицериды содержат монокаприлокапрат глицерина или монокаприлокапрат глицерина I типа.

6. Композиция пленочного покрытия по п. 1, дополнительно содержащая компонент из группы, состоящей из глидантов (вещество, способствующее скольжению), пигментов, поверхностно-активных веществ и их смесей.

7. Композиция пленочного покрытия по п. 6, в которой поверхностью-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

8. Композиция пленочного покрытия по п. 6, в которой глидант представляет собой тальк или каолин.

9. Композиция пленочного покрытия по п. 2, в которой полимер составляет 20-70 мас.% порошковой композиции пленочного покрытия.

45 10. Композиция пленочного покрытия по п. 6, в которой а) полимер представляет собой ПВС, б) среднепропорционные глицериды содержат монокаприлокапрат глицерина, с) глидант представляет собой тальк и д) поверхностью-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

11. Композиция пленочного покрытия по п. 2, в которой среднешестипропиленовые глицериды составляют от 1 до 30 мас.% порошковой композиции пленочного покрытия.

12. Композиция пленочного покрытия по п. 11, в которой среднешестипропиленовые глицериды составляют от 2 до 15 мас.% порошковой композиции пленочного покрытия.

5 13. Композиция пленочного покрытия по п. 12, в которой среднешестипропиленовые глицериды составляют от 3 до 7 мас.% порошковой композиции пленочного покрытия.

14. Композиция пленочного покрытия по п. 6, в которой глидант составляет 0-50 мас.% порошковой композиции пленочного покрытия.

15. Композиция пленочного покрытия по п. 6, содержащая

	Компонент	мас.%
	Полимер	20-70
	Среднешестипропиленовые глицериды	1-30
	Глидант	0-50
	Поверхностно-активное вещество	0-5
	Пигменты	0-40
	Необязательные или вспом. компоненты	0-20

16. Композиция пленочного покрытия по п. 15, содержащая

	Компонент	мас.%
	Полимер	25-60
	Среднешестипропиленовые глицериды	2-15
	Глидант	4-40
	Поверхностно-активное вещество	1-4
	Пигменты	4-32

17. Композиция пленочного покрытия по п. 15, содержащая

	Компонент	мас.%
	Полимер	30-50
	Среднешестипропиленовые глицериды	3-7
	Глидант	10-35
	Поверхностно-активное вещество	---
	Пигменты	7-30
	Необязательные или вспом. компоненты	0-20

18. Водная суспензия, содержащая композицию пленочного покрытия по п. 1 и воду.

19. Орально-применяемый субстрат, покрытый водной суспензией по п. 18.

35 20. Орально-применяемый субстрат по п. 19, где субстрат покрыт водной суспензией, содержащей композицию пленочного покрытия, до достижения теоретического привеса от 0,25 до 5,0%.

21. Орально-применяемый субстрат по п. 20, в котором композиция пленочного покрытия разлагается или растворяется менее чем за два часа в среде с pH от 1 до 8.

40 22. Способ получения водной дисперсии пленочного покрытия, включающий диспергирование композиции пленочного покрытия по п. 2 и других необязательных добавок в воде при температуре окружающей среды.

23. Способ по п. 22, дополнительно включающий стадию нанесения указанной водной дисперсии на орально-применяемые субстраты.