

Данное изобретение касается оральных систем доставки лекарственного препарата, включающих покрытие, которое достоверно удаляется полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей систем при контакте систем с водной средой.

Предпосылки данного изобретения

Оральное введение лекарственного препарата обеспечивает временной график уровня концентрации лекарственного препарата или его активного или неактивного метаболита в плазме, на который можно влиять осуществлением системы доставки лекарственного препарата или дозированной формы.

Систему доставки лекарственного препарата или дозированных форм можно осуществить различными путями в зависимости от требований терапии или потребностей пациента. Например, композиции можно осуществить с включением покрытия с целью защиты лекарственного препарата от среды или для предотвращения высвобождения в ротовой полости и взаимодействия лекарственного препарата с вкусовыми сосочками и, кроме того, с высвобождением лекарственного препарата мгновенно и быстро в желудке путем растворения покрытия в желудочной жидкости. Мгновенное и быстрое высвобождение лекарственного препарата способствует быстрому началу действия. Эти системы рассчитаны на pH-зависимые покрытия, которые не будут растворяться в слюнных жидкостях, а будут легко растворяться в желудочных жидкостях. Однако системы с pH-независимыми покрытиями, выполняющие ту же функцию, не могут быть использованы.

Системы доставки лекарственного препарата, медленно высвобождающие лекарственный препарат за более продолжительный срок, традиционно использовались для улучшения терапии путем

улучшения соблюдения пациентом режимов дозирования благодаря уменьшению количества суточных доз, путем обеспечения желательных эффективных уровней в плазме для терапевтической эффективности на протяжении лечения, например, через день, включая ночь, когда пациент спит;

снижения пиковых уровней в плазме, если они связаны с побочными эффектами;

сокращения побочных эффектов при хронической терапии путем снижения колебаний в плазменных уровнях, которые наблюдаются при многократной дозировке традиционных быстро высвобождающихся систем;

распространения высвобождения по всей слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, если лекарственный препарат оказывает местное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поскольку система доставки лекарственного препарата перемещается по слизистой оболочке благодаря перистальтике желудочно-кишечного тракта.

Системы доставки лекарственного препарата также осуществлены для высвобождения лекарственного препарата на специфическом сайте желудочно-кишечного тракта использованием pH-зависимых покрытий, которые растворяются в pH среде специфического сайта желудочно-кишечного тракта. Существует необходимость в разработке ядер для таких покрытых систем, где ядра обеспечивают быстрое высвобождение без существенной задержки в специфическом сайте или участке. Например, высвобождение инициируется за период от 1 до 30 мин после соприкосновения с частью сайта или pH средой. Также существует потребность в разработке ядер для таких сайт-специфических покрытых систем, в которых ядра разработаны для обеспечения контролируемого высвобождения на специфическом участке, например от толстой до прямой кишки.

Разработаны новые оральные системы доставки лекарственного препарата с покрытыми ядрами с использованием новой технологии для достоверного удаления покрытия полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей системы при контакте с водной средой. Эта новая технология может выгодно применяться в каких-либо вышеупомянутых системах доставки лекарственного препарата для достижения определенных целей в лечении.

В патенте США № 4839177 (патент '177) раскрыта система высвобождения активных веществ с контролируемой скоростью, состоящая из (а) твердого ядра определенной геометрической формы, включающего полимерный материал, который имеет высокую степень набухания, и гелеобразующий полимерный материал, и (b) поддерживающей основы, состоящей из полимерного материала, нерастворимого в жидких средах, нанесенной на твердое ядро таким образом, что частично покрывает твердое ядро. Эта система известна под торговой маркой Geomatrix®. Недостатком этой системы является то, что твердая поддерживающая основа может расколоться или раскрошиться до полного высвобождения активного вещества. В патенте США № 5422123, который является патентом на усовершенствование патента '177, раскрыта поддерживающая основа, содержащая полимерные вещества, которые медленно растворяются и/или образуют гель в водных средах, и пластификаторы, так что поддерживающая основа не раскалывается или не крошится на твердом ядре до полного высвобождения лекарственного препарата. Хотя патенты раскрывают системы, в которых площадь поверхности высвобождения уменьшается покрытием двух или более поверхностей твердого ядра, но практически такие системы трудно производить в промышленном масштабе, особенно системы, где две боковые поверхности и одна плоская поверхность покрыты поддерживающей основой. Например, в примере 2 патента '177 применялись барьерные слои, нанесенные путем погружения ядра в раствор полимера до края его верхнего основания, так что покрывались боковые стороны и одна плоская поверхность ядра. В примере 3 патента '177 барьерные слои из раствора полимера были нанесены на боковые стороны ядра распылением или с помощью щетки.

Эти методы, хотя и возможны в небольшом экспериментальном масштабе, не выполнимы и не воспроизводимы в промышленном масштабе.

Патент США № 5650169 представляет фармацевтическую таблетку, способную высвобождать содержащиеся в ней активные ингредиенты за более продолжительное время, таблетку, изготовленную способом, при котором трехслойное ядро таблетки, включая первый слой, содержащий лекарственный препарат, промежуточный барьерный слой и третий слой, содержащий лекарственный препарат, покрыто непроницаемой полимерной пленкой. Первый слой имеет выпуклую вверх поверхность, которая удаляется трением, для того чтобы допустить контакт поверхности стираемого первого слоя со средой. Композиция барьерного слоя разработана для модулирования высвобождения с третьего слоя таблетки. Главным недостатком этой системы является необходимость удаления выпуклого вверх слоя трением для обеспечения высвобождения компонентов системы. Это невозможно выполнить в промышленном масштабе. Кроме того, если трение будет не однородным, произойдет высвобождение активных ингредиентов.

Патенты США № 6720005 и 6733784 касаются таблеток с основой. Таблетки гидратируются и увеличиваются в объеме после глотания, так что мембрана покрытия перфорируется, главным образом, вокруг боковой поверхности таблетки из-за увеличения в объеме ядра, таким образом оголение боковой поверхности ядра таблетки ведет к гидратированию и разрушению жидкостями. Недостаток системы состоит в том, то покрытие не всегда достоверно удаляется с боковой поверхности, а может перфорироваться в каком-либо слабом месте. Таким образом, площадь поверхности обнажившегося участка может изменяться. Также системы показывают время задержки высвобождения на полчаса или более. Изобретение предполагает несколько форм ядра, но некоторые из них могут усугубить проблемы, с которыми сталкиваются во время изготовления таблеток. Кроме того, боковая поверхность, которая обнажается после разрушения покрытия, имеет наименьшую площадь поверхности, а остальные более предпочтительные поверхности не обнажаются.

Целью данного изобретения является осуществление покрытой оральной системы доставки лекарственного препарата способом, при котором покрытие достоверно удаляется полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей системы при контакте системы с водной средой при дополнительном условии, что покрытие не удаляется по меньшей мере с одной из этих поверхностей.

Целью данного изобретения является создание вышеуказанной оральной системы доставки лекарственного препарата, которая разработана для обеспечения контролируемого высвобождения активного ингредиента, содержащегося в ней.

Следующей целью данного изобретения является создание оральной системы доставки лекарственного препарата, которая осуществляет контролируемое высвобождение нулевого порядка, наряду с достижением вышеупомянутых целей.

Следующей целью данного изобретения является создание оральной системы доставки лекарственного препарата с защитой активного ингредиента, содержащегося в ней, покрытием, в которой покрытие разрушается при контакте с окружающей водной средой, обеспечивая мгновенное и быстрое высвобождение активного ингредиента.

Дальнейшей целью данного изобретения является создание оральной системы доставки лекарственного препарата, при которой достигаются вышеупомянутые цели при определенной pH.

Кроме того, целью данного изобретения является осуществление оральной системы доставки лекарственного препарата, которую легко производить.

Краткое изложение данного изобретения

Данное изобретение предусматривает покрытые оральные системы доставки лекарственного препарата с использованием новой технологии для удаления покрытия при контакте с водной средой. Различные варианты осуществления обобщены ниже.

i. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(a) ядро, которое включает композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем система доставки лекарственного препарата осуществляется способом, при котором покрытие достоверно удаляется полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей системы после контакта с водной средой при дополнительном условии, что покрытие не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.

ii. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(a) ядро, которое включает композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем оральная система доставки лекарственного препарата находится в форме покрытой таблет-

ки и включает такой признак, что покрытие удаляется частично или полностью с одной или более поверхностей таблетки после контакта с водной средой, кроме того, признак заключается в том, что система дает возможность выбрать какую-либо поверхность или поверхности таблетки, с которых желательно удалить покрытие частично или полностью, при дополнительном условии, что покрытие не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.

iii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (ii) выше, где признак заключается в покрытии или ядре, или и в том, и в другом.

iv. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (iii) выше, где признак заключается в том, что покрытие на выбранной поверхности или поверхностях таблетки выбирается из неполных покрытий и реакционноспособных покрытий.

v. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (iii) выше, где признак заключается в том, что покрытие на выбранной поверхности или поверхностях таблетки включает один или более проходов в покрытие на выбранных поверхностях.

vi. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (iii) выше, где признак заключается в том, что ядро содержит композицию, выбранную из композиций, способной увеличивать объем, и реакционноспособной композиции ядра.

vii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (vi) выше, где признак расположен в непосредственной близости к одной или более выбранных поверхностей таблетки.

viii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (v) выше, где покрытие является непроницаемым для активного ингредиента.

ix. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (i) выше, где композиция активного ингредиента является композицией, способной увеличивать объем.

x. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (i) выше, где ядро включает композицию активного ингредиента и композицию, способную увеличивать объем.

xi. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (x) выше, где композиция активного ингредиента присутствует в виде одного или более слоев, и композиция, способная увеличивать объем, присутствует в виде одного или более слоев.

xii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (xi) выше, где активный ингредиент, присутствующий в различных слоях, может быть одинаковым или различным.

xiii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (i) выше, где композиция активного ингредиента является композицией контролируемого высвобождения.

xiv. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (xi) выше, где одна композиция активного ингредиента является композицией быстрого высвобождения, а вторая композиция активного ингредиента, содержащая такой же активный ингредиент, как и первая композиция активного ингредиента, является композицией контролируемого высвобождения.

xv. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (x) выше, где композиция, способная увеличивать объем, включает агент для увеличения объема за исключением гидрогельсодержащих агентов.

xvi. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (xv) выше, где агент для увеличения объема, выбранный из группы, включающей наполнитель для увеличения объема, газообразующий агент и их смеси.

xvii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (x) выше, где композиция, способная увеличивать объем, включает впитывающие агенты.

xviii. Вариант осуществления данного изобретения как описано в (x) выше, где композиция, способная увеличивать объем, включает осмотические агенты.

xix. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает оральную контролируемую систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(a) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители,

(b) покрытие, окружающее ядро, и

(c) проход в покрытие,

где оральная система доставки лекарственного препарата осуществляется таким способом, при котором покрытие удаляется частично после контакта системы с водной средой, допуская высвобождение активного ингредиента с частично непокрытой поверхности.

xx. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

a) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители,

b) покрытие, окружающее ядро, и

где оральная система доставки лекарственного препарата имеет только одну поверхность, и система осуществлена таким способом, что покрытие удаляется частично с поверхности после контакта системы с водной средой.

xxi. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(а) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем оральная система доставки лекарственного препарата имеет по меньшей мере две поверхности и осуществлена таким способом, что покрытие удаляется частично с одной из поверхностей, если оральная система доставки лекарственного препарата контактирует с водной средой, а также где покрытие удаляется с поверхности, отличной от той, что имеет наименьшую площадь.

xxii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (i) выше, где высвобождение лекарственного препарата инициируется без существенной задержки после контакта оральной системы доставки лекарственного препарата с водной средой.

xxiii. Вариант осуществления данного изобретения, как описано в (i) выше, дополнительно включающий внешнее покрытие из pH-зависимого полимера.

xxiv. Вариант осуществления данного изобретения предусматривает способ изолирования активного ингредиента от окружающей его среды осуществлением оральной системы доставки лекарственного препарата, включающей:

(а) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающее по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем система имеет такой признак, что после контакта с водной средой покрытие разрушается, чтобы обеспечить мгновенное и быстрое высвобождение активного ингредиента.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 является схематическим изображением варианта осуществления оральной системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению, где покрытие имеет проход.

Фиг. 1(a) является схематическим изображением варианта осуществления оральной системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению, включающей ядро (1), состоящее из композиции активного ингредиента, которое окружено покрытием (2), имеющим проход (3).

Фиг. 1(b) является схематическим изображением данного изобретения, включающего ядро, содержащее композицию активного ингредиента (4) и композицию, способную увеличивать объем (5), ядро является окруженным покрытием (2), имеющим проход (3).

Фиг. 1(c) является схематическим изображением данного изобретения, включающего ядро, содержащее композицию активного ингредиента (4) и две композиции (5 и 6), способные увеличивать объем (5) с обеих сторон композиции активного ингредиента, чтобы сформировать трехслойное ядро, ядро окружено покрытием (2), имеющим проход (3) в нем. Композиции, способные увеличивать объем, могут включать, а могут не включать активный ингредиент.

Фиг. 2 является схематическим изображением варианта осуществления данного изобретения, где покрытие не имеет проход.

Фиг. 2(a) является схематическим изображением одного варианта осуществления данного изобретения, включающего ядро, содержащее композицию активного ингредиента (1), окруженную покрытием (2).

Фиг. 2(b) является схематическим изображением одного варианта осуществления данного изобретения, включающего ядро, содержащее композицию активного ингредиента (4) и композицию, способную увеличивать объем (5), ядро окружено покрытием (2).

Фиг. 2(c) является схематическим изображением одного варианта осуществления данного изобретения, включающего ядро, содержащее композицию активного ингредиента (4) и две композиции (5 и 6), способные увеличивать объем (5) с обеих сторон композиции активного ингредиента, чтобы сформировать трехслойное ядро, ядро окружено покрытием (2). Композиции, способные увеличивать объем, могут включать, а могут не включать активный ингредиент.

Не все следующие варианты осуществления оральных систем доставки лекарственного препарата по данному изобретению проиллюстрированы в данном описании. Например, не представлены в данном описании дополнительные варианты осуществления, где какие-либо системы, показанные на фиг. 1 и 2, могут быть дополнительно окружены внешним покрытием из pH-зависимого полимера.

Фиг. 3 является графиком, показывающим процент высвобожденного лекарственного препарата (метопролол) в зависимости от времени из составов формулы I, II, III и IV примера 1.

Фиг. 4 является графиком, показывающим процент высвобожденного лекарственного препарата (бупропион) в зависимости от времени из состава примера 2.

Фиг. 5 является графиком, показывающим процент высвобожденного лекарственного препарата (оксibuтинин) в зависимости от времени из составов примеров 3 и 4.

Любые варианты осуществления, проиллюстрированные здесь, приводятся только с целью иллюстрации, а не для сужения объема данного изобретения.

Детальное описание данного изобретения

Данное изобретение предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(а) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем система доставки лекарственного препарата осуществляется таким способом, что покрытие достоверно удаляется полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей системы после контакта с водной средой при дополнительном условии, что покрытие не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.

Таким образом, покрытие частично удаляется из системы, но может удаляться полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей. Затем, если не оговорено, что покрытие удаляется с поверхности, использование выражения "частичное удаление покрытия" будет означать частичное удаление из системы.

Выражение "достоверно", как используется здесь, означает, что покрытие удаляется с предварительно выбранных поверхностей, а не разрушается на каком-либо другом, не выбранном слабом участке покрытия. Напротив, в предшествующем уровне техники - в РСТ публикации WO 02/080887 представлена система, открытие которой происходит достоверно за время, т.е. за определенное время, но поверхность, которая разрушится, не определена; в данном изобретении выражение "достоверно" означает удаление покрытия с какой-либо одной или более предварительно определенной поверхности. Кроме того, система из предшествующего уровня техники, описанная в патентах США № 6720005 и 6733784 разрушается "преимущественно" только вокруг боковой зоны, что не позволяет предварительно выбрать какую-либо другую поверхность.

Более подробно, данное изобретение предусматривает оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(а) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

причем оральная система доставки лекарственного препарата находится в форме покрытой таблетки и включает признак, который заключается в том, что покрытие удаляется частично или полностью с одной или более поверхностей таблетки при контакте с водной средой, причем, кроме того, признак заключается в том, что существует возможность выбора какой-либо поверхности или поверхностей таблетки, с которой покрытие необходимо частично или полностью удалить, предусмотрено, кроме того, что покрытие не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.

Оральная система доставки лекарственного препарата по данному изобретению осуществляется таким образом, что покрытие удаляется полностью или частично с предварительно выбранной поверхности или поверхностей при контакте с водной средой и не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей. Частичное удаление покрытия может осуществляться несколькими способами, а признаки, позволяющие частичное удаление покрытия, могут быть признаками покрытия, ядра или того и другого, работающими совместно. Например, система может быть осуществлена таким образом, что покрытие растворяется или разрушается с одной поверхности системы, но не разрушается на других поверхностях системы, таким образом становится частично удаленным из системы. Напротив, оральная система доставки лекарственного препарата может быть осуществлена таким образом, что покрытие разрушается и удаляется полностью или частично с одной или более предварительно выбранных поверхностей системы при контакте с водной средой. Используемое в данном описании выражение "неполное покрытие" означает покрытия, которые подвержены разрушению из-за непрочности. Неполное покрытие на предварительно выбранной поверхности может быть получено образованием повреждения в покрытии механическим, химическим или электрическим путями, радиацией, созданием ломкого покрытия, тонкого покрытия, ломкого и тонкого покрытия или пористого покрытия на предварительно отобранной поверхности или поверхностях. Дефект может также мгновенно образоваться на предварительно выбранной поверхности из-за выщелачивания компонентов покрытия при контакте с водной средой. Дефект может быть в форме очевидного повреждения, такого как скол, дырка, насечка или обнажение, которое, начинаясь с внешней поверхности покрытия, может проникнуть только частично сквозь покрытие или может проникнуть полностью до внутренней поверхности покрытия, так что образуется проход. Ядро может быть выполнено с композицией, способной увеличивать объем, или реакционноспособной композицией около предварительно выбранной поверхности.

Другими словами, квалифицированному специалисту должно быть понятно, что нет ограничений в исполнении покрытия, и что данное изобретение включает случаи, когда покрытие является неполным или без какого-либо дефекта.

В предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения ядро способно увеличиваться в объеме, а покрытие непроницаемо для активного ингредиента и имеет проход. При контакте с водной средой вода проникает сквозь проход, ядро набухает, и покрытие разрушается на выбранной поверхно-

сти или поверхностях, которые имеют один или более проходов. Реакционноспособная композиция реагирует с покрытием, которое в присутствии ингредиентов, высвобожденных из реакционноспособной композиции, около места реакции растворяется, распадается или становится непрочным. Например, реакционноспособная композиция, включающая микроинкапсулированный этанол с растворимым в воде покрытием, высвободит этанол впитыванием воды в ядро системы, и этанол в свою очередь растворит этилцеллюлозу, содержащую не менее чем 46,5% этоксигрупп, присутствующих в виде компонента покрытия, таким образом ослабив и удалив покрытие.

Покрытие, окружающее ядро оральной системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению, преимущественно непроницаемо для активного ингредиента и имеет проход. В одном предпочтительном варианте осуществления покрытия с проходом покрытие выполнено из нерастворимых в воде полимеров, которые могут быть выбраны из этилцеллюлозы, гидрофобных производных метакриловой кислоты и т.п., а также их смеси. Предварительно отобранные одна или более поверхности покрытия, кроме того, предусмотрены с проходом, выполненным механически или просверленным лазером, и вызывают частичное удаление покрытия ядра, таким образом обнажая часть ядра для высвобождения активного ингредиента, содержащегося в нем. В более предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения, в покрытие которых существует проход, оральная система доставки лекарственного препарата имеет форму таблетки. Проходы в покрытие могут быть предусмотрены на одной или более предварительно выбранных поверхностях таблетки, так что, когда вода из окружающей среды попадает в таблетку через проход, ядро частично удаляет покрытие с предварительно выбранных поверхностей, таким образом обнажая определенную площадь поверхности для высвобождения активного ингредиента. В предпочтительных вариантах осуществления ядро имеет компоненты, которые способны увеличивать объем или реагируют с покрытием.

Варианты осуществления данного изобретения предусматривают оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую:

(a) ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

где оральная система доставки лекарственного препарата имеет по меньшей мере две поверхности и разработана таким способом, что покрытие удаляется полностью или частично с одной из поверхностей, если оральная система доставки лекарственного препарата контактирует с водной средой, а также где покрытие удаляется с поверхности, отличной от той, что имеет наименьшую площадь поверхности. Оральные системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению имеют преимущество над системами из предшествующего уровня техники, в которых не предусмотрена гибкость в выборе поверхности, с которой покрытие может удаляться, и обычно обнажается поверхность с меньшей площадью.

Специфические варианты осуществления данного изобретения также предусматривают вышеупомянутую оральную систему доставки лекарственного препарата, которая высвобождает лекарственный препарат без существенной задержки после контакта оральной системы доставки лекарственного препарата с водной средой. Выражение "без существенной задержки", используемое в данном описании, означает, что высвобождение активного ингредиента из контролируемой системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению начинается в пределах 0-60 мин с момента контакта ядра с водной средой, предпочтительно в пределах 0-20 мин и наиболее предпочтительно в пределах 0-5 мин.

В одном варианте осуществления данного изобретения композиция активного ингредиента является композицией, способной увеличивать объем, включающей по меньшей мере один активный ингредиент и агент для увеличения объема. В другом варианте осуществления данного изобретения ядро включает композицию активного ингредиента и композицию, способную увеличивать объем, которая может быть представлена одним или более слоями. Активный ингредиент, присутствующий в этих слоях, может быть одинаковым или различным.

В одном варианте осуществления данного изобретения активный ингредиент изолирован от окружающей его среды осуществлением оральной системы доставки лекарственного препарата, включающей:

(a) ядро, которое содержит активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители, и

(b) покрытие, окружающее ядро,

где система обладает таким признаком, что при контакте с водной средой покрытие разрушается для обеспечения мгновенного и быстрого высвобождения активного ингредиента. Такие системы пригодны для активных ингредиентов, горьких на вкус, или активных ингредиентов, которые раздражают поверхность слизистой оболочки. Также система пригодна для активных ингредиентов, которые нуждаются в защите от разрушения жидкостями окружающей среды.

На частичное удаление покрытия может также влиять включение композиции, содержащей газообразующие агенты в ядре, так что, если покрытие контактирует с водной средой, газообразующие агенты высвобождают газ, создавая давление, которое вызывает частичное удаление покрытия. Предпочтительно композиция, способная увеличивать объем, может включать смесь наполнителей, увеличивающих

объем, и газообразующих агентов, смесь разрабатывалась с типами и количествами компонентов, выбранных с тем, чтобы вызвать удаление покрытия и инициировать высвобождение без существенной задержки или вызвать предварительно определенный период задержки.

Композиция, способная увеличивать объем, используемая в оральной системе доставки лекарственного препарата по данному изобретению, включает агент для увеличения объема, который может быть выбран из группы, включающей наполнитель для увеличения объема, газообразующий агент и их смеси. Агент для увеличения объема обычно используется в количестве от около 0,5 до около 95 вес.% композиции, способной увеличивать объем. Наполнитель для увеличения объема, который можно использовать, может быть наполнителем, увеличивающим объем в высокой степени, выбранным из винилпирролидоновых полимеров, таких как кросповидон; целлюлозы и производных целлюлозы, таких как карбоксилалкилцеллюлозы, сшитые карбоксилалкилцеллюлозы и их соли щелочных металлов; натрия крахмалгликолята, крахмала и производных крахмала, смол и их смесей. Наполнитель для увеличения объема в высокой степени предпочтительно используется в количестве от около 2 до около 35 вес.% композиции, способной увеличивать объем. Наполнитель для увеличения объема, который можно использовать, может быть наполнителем, умеренно увеличивающим объем, и может использоваться в количестве от около 5 до около 70 вес.% композиции, способной увеличивать объем, преимущественно от около 50 до около 70 вес.% композиции, способной увеличивать объем. Газообразующие агенты, которые можно использовать в данном изобретении, включают карбонаты, такие как карбонат кальция, бикарбонаты, такие как бикарбонат натрия или калия, сульфиты, такие как сульфит натрия, бисульфит натрия или метабисульфит натрия и т.п. Эти соли могут использоваться отдельно или в комбинации с источником кислоты, как газообразующая пара. Источник кислоты может быть пищевой органической кислотой, солью пищевой органической кислоты, кислотными компонентами, такими как акрилатные полимеры, или их смесями. Примеры органических кислот, которые можно использовать, включают лимонную кислоту, яблочную кислоту, сукциновую кислоту, винно-каменную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, глутаминовую кислоту, их соли и их смеси.

Композиция, способная увеличивать объем, может также включать впитывающий агент в количестве от около 0,5 до около 10 вес.% композиции, способной увеличивать объем. Примеры впитывающих агентов, которые можно использовать, включают коллоидный диоксид кремния, каолин, титана диоксид, дисперсный диоксид кремния, оксид алюминия, ниацинамид, лаурил сульфат натрия, поливинилпирролидон с низкой молекулярной массой, m-пирол, бентонит, магний-алюминия силикат, полиэфир, полиэтилен, но не ограничиваются перечисленными. Предпочтительно впитывающие агенты, используемые в фармацевтической композиции по данному изобретению, включают целлюлозу и производные целлюлозы, коллоидный диоксид кремния и их смеси.

Композиция, способная увеличивать объем, может также включать осмотические агенты в количестве от около 0,5 до около 10 вес.% композиции, способной увеличивать объем. Примеры осмотических агентов, которые можно использовать, включают неорганические соли, такие как хлорид магния или сульфат магния, хлорид лития, натрия или калия, вторичный кислый фосфат лития, натрия или калия, первичный кислый фосфат лития, натрия или калия, соли органических кислот, такие как ацетат натрия или калия, сукцинат магния, бензоат натрия, цитрат натрия или аскорбат натрия; карбогидраты, такие как маннит, сорбитол, арабиноза, рибоза, ксилоза, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, сахароза, мальтоза, лактоза, рафиноза, но не ограничиваются перечисленными; растворимые в воде аминокислоты, такие как глицин, лейцин, аланин или метионин; мочевины и т.п.; осмополимеры выбраны из группы, включающей поли(гидроксиалкил метакрилат) с молекулярной массой 20000-5000000; поли(винилпирролидон) с молекулярной массой около 10000-360000; поли(виниловый спирт) с низким содержанием ацетата и слабо сшитый с глиоксалом, формальдегидом, глутаральдегидом, имеющий степень полимеризации от 2000 до 30000; поли(этилен оксид) с молекулярной массой 10000-78000000; кислотные карбоксиполимеры, известные как карбоксиполиметилен или как карбоксивинилполимеры, полимер, состоящий из акриловой кислоты, слабо сшитой с полиаллилсахарозой и имеющийся в продаже под торговой маркой Carbopol®, кислотный карбоксиполимер с молекулярной массой 200000-6000000, включающий кислотный карбоксивинил гидрогель натрия и кислотный карбоксивинил гидрогель калия; полиакриламид Cyamagel® и т.п., и их смеси.

В одном варианте осуществления данного изобретения покрытие, окружающее ядро, является по природе полупроницаемым и может быть получено с применением нерастворимых в воде агентов, подобных производным целлюлозы, таких как ацетат целлюлозы, этилцеллюлоза и т.п., в смеси с достаточным количеством одного или более растворимых в воде полимеров, выбранных из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и их смеси, так что свойства полупроницаемого покрытия меняются, таким образом позволяя покрытию частично удаляться при контакте с водной средой. При этом покрытие не имеет какого-либо прохода. Выражение "полупроницаемый", как используется здесь для описания покрытия, означает покрытие, которое проницаемо для воды или ионов, но непроницаемо для активного ингредиента. Покрытие, являясь полупроницаемым по природе, позволяет воде из окружающей среды проникать в систему, тем самым вызывая частичное удаление покрытия с ядра, так что обнажается определенная площадь по-

верхности для высвобождения активного ингредиента. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения для получения покрытия используется смесь растворимого в воде полимера и нерастворимого в воде полимера. Например, для получения покрытия можно использовать смесь этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы или смесь этилцеллюлозы и поливинилпирролидона. В вариантах осуществления, где покрытие не имеет проход, оральная система доставки лекарственного препарата может быть покрыта для увеличения веса в диапазоне от около 2 до около 6,5 вес.% ядра, так что активный ингредиент высвобождается без существенной задержки, или может быть покрыта для более высокого процентного соотношения для разработки программированной задержки высвобождения в системе. Если желательно высвобождение без существенной задержки, предпочтительно что бы в покрытии был проход. В этих вариантах осуществления высвобождение без существенной задержки осуществляется легче, и может быть использован широкий диапазон веса покрытия.

В одном варианте осуществления данного изобретения ядро включает композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемые наполнители. В другом варианте осуществления данного изобретения композиция активного ингредиента является композицией, способной увеличивать объем, включающей по меньшей мере один активный ингредиент и агент для увеличения объема. В следующем варианте осуществления данного изобретения ядро включает композицию активного ингредиента и композицию, способную увеличивать объем, обе из которых могут присутствовать в виде одного или более слоев. Активный ингредиент, присутствующий в этих слоях, может быть одинаковым или различным. Каждый из этих вариантов осуществления включает покрытие, окружающее ядро, которое является полупроницаемым по природе, и не имеет прохода.

Оральная система доставки лекарственного препарата по данному изобретению может быть разработана для высвобождения активного ингредиента, содержащегося в ней, контролируемым способом, или она может быть разработана для осуществления мгновенного и быстрого высвобождения активного ингредиента, аналогичного непокрытым традиционным дозированным формам, в то же время обеспечивая необходимую защиту покрытия. Таким образом, ядро оральной системы доставки лекарственного препарата включает фармацевтически приемлемые наполнители, которые определяют скорость высвобождения активного ингредиента из ядра. Фармацевтические наполнители выбраны так, чтобы осуществить традиционное высвобождение или контролируемое высвобождение, предпочтительно высвобождение нулевого порядка активного ингредиента.

В одном варианте осуществления данного изобретения оральная система доставки лекарственного препарата разработана для высвобождения активного ингредиента контролируемым способом. Поэтому композиция активного ингредиента включает наполнители, управляющие скоростью, которые могут быть выбранными из гидрофильных полимеров, таких как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и натрия карбоксиметилцеллюлоза; гидрофобных соединений, таких как этилцеллюлоза, глицерол пальмитостеарат, пчелиный воск, glycowax®, касторовый воск, карнубский воск, глицерола моностеарат, стеариловый спирт, глицероловый эфир бегеновой кислоты, цетиловый спирт, натуральные и синтетические глицериды, воски, жирные кислоты, гидрофобные полиакриламидные производные, гидрофобные производные метакриловой кислоты; винилпирролидоновые полимеры, такие как поливинилпирролидон и сополимеры винилпирролидона и винилацетата; гомополимеров алкиленоксидов; смол растительного, животного, минерального или синтетического происхождения; и их смесей. Композиция активного ингредиента может включать один или более вышеупомянутых наполнителей, управляющих скоростью, в количестве от около 2 до около 90 вес.% ядра; определенные количества и тип могут быть выбранными для того, чтобы не вызывать существенную задержку инициации высвобождения или для осуществления программированной задержки инициации высвобождения.

Композиция активного ингредиента, используемая в ядре контролируемой системы доставки лекарственного препарата по данному изобретению, включает один или более активный ингредиент, наполнители, управляющие скоростью, и другие фармацевтически приемлемые наполнители. Лекарственные препараты, которые можно использовать в фармацевтической композиции по данному изобретению, могут быть выбраны из препаратов для лечения алкогольной зависимости, лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, анестетиков, акромегальных агентов, анальгетиков, противоастматических препаратов, противораковых агентов, антикоагулянтов и противотромботических агентов, противосудорожных препаратов, противодиабетических препаратов, противорвотных препаратов, препаратов против глаукомы, антигистаминов, противoinфекционных агентов, препаратов против болезни Паркинсона, антитромбоцитарных агентов, противоревматических агентов, противоспазматических и антихолинергических агентов, противокашлевых средств, ингибиторов карбоангидразы, кардиоваскулярных агентов, ингибиторов холинэстеразы, средств против нарушений ЦНС (центральной нервной системы), стимуляторов ЦНС, контрацептивов, средств лечения кистозного фиброза, агонистов допаминовых рецепторов, средств лечения эндометриоза, средств лечения эректильной дисфункции, агентов фертильности, желудочно-кишечных агентов, иммуномодуляторов и иммуносупрессоров, усилителей памяти, мигрени-вых препаратов, мышечных релаксантов, нуклеозидных аналогов, средств лечения остеопороза, парасимпатомиметиков, простагландинов, психотерапевтических агентов, седативных средств, гипнотиче-

ских средств и транквилизаторов, лекарственных препаратов для лечения кожных болезней, стероидов и гормонов.

В одном варианте осуществления данного изобретения ядро включает:

- (a) первый слой композиции активного ингредиента,
- (b) второй слой композиции активного ингредиента и
- (c) третий слой композиции, способной увеличивать объем,

где композиции активного ингредиента первого и второго слоя могут включать активные ингредиенты, которые одинаковы или различны, а композиция, способная увеличивать объем, включает агент для увеличения объема и может включать или может не включать активный ингредиент.

В одном варианте осуществления данного изобретения композиция, способная увеличивать объем, представлена как таблетка с вкладкой с ядром, включающим композицию активного ингредиента. Выражение "таблетка с вкладкой" хорошо известно в данной области, см., например, Lieberman H.A. и др., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition revised and expanded, Marcel Dekker, p. 273, 1989. Ядро таблетки с вкладкой покрыто непроницаемым покрытием с проходом на поверхности непосредственно над композицией, способной увеличивать объем. Композиция, способная увеличивать объем, разрушает покрытие при контакте с водной средой, таким образом обнажая определенную площадь поверхности. Активный ингредиент затем высвобождается с непокрытой поверхности.

В другом варианте осуществления данного изобретения ядро спрессовано в двухслойную таблетку; первый слой, включающий композицию активного ингредиента, с непрерывными плоскими поверхностями, окруженными покрытием или вторым слоем; и второй слой, включающий композицию, способную увеличивать объем, имеющий по меньшей мере одну поверхность по меньшей мере с одной выемкой или полостью. Покрытие, применяемое в этом варианте осуществления, является по природе полупроницаемым, и вода, попадая в систему, вызывает удаление покрытия с поверхности, имеющей выемку или полость.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения какие-либо из вышеприведенных оральных систем доставки лекарственного препарата могут быть дополнительно покрыты внешним pH-зависимым покрытием, которое частично или полностью охватывает внутреннее покрытие, непосредственно окружающее ядро. Промежуточное защитное покрытие может быть выполнено между внутренним покрытием и внешним pH-зависимым покрытием. Для выполнения внешнего покрытия можно применять pH-зависимые полимеры, обычно используемые в данной области.

Следующие примеры не ограничивают объем данного изобретения, а лишь иллюстрируют его.

Пример 1.

Оральные системы доставки лекарственного препарата, включающие метопролола сукцинат, получили по данному изобретению, как показано в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Ингредиенты	Количество (мг/таблетка)			
	I	II	III	IV
Первый слой				
Метопролола сукцинат	35,625	47,5	47,5	47,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC K15M)	15,0	20,0	-	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC K100M)	-	-	20,0	-
Поливинилпирролидон (PVP K30)	7,5	10,0	10,0	10,4
Лактитола моногидрат	15,0	20,0	20,0	-
Микрокристаллическая целлюлоза	-	-	-	44,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC E50LV)	-	-	-	10,0
Натрия крахмалгликолят	15,0	20,0	20,0	-
Коллоидный диоксид кремния	0,375	0,5	0,5	1,2
Тальк	1,125	1,5	1,5	1,7
Стеарат магния	1,125	1,5	1,5	1,7
Aquacoat® ECD 30 (твердые частицы)	-	-	-	18,0
Второй слой				
Метопролола сукцинат	11,875	-	-	-
Окремненная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	20,0	34,32	34,32	34,32
Кросповидон	-	12,18	12,18	12,18
Коллоидный диоксид кремния	0,75	1,22	1,22	1,22
Бикарбонат натрия	4,0	-	-	-
Eudragit® L-100-55	12,0	-	-	-
Маннит SD 200	20,0	-	-	-
Лаурил сульфат натрия	0,375	0,48	0,48	0,48
Стеарат магния	2,0	0,5	0,5	0,5
Тальк	2,0	0,12	0,12	0,12
Краситель	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Покрытие				
Этилцеллюлоза (как водная дисперсия Aquacoat® ECD 30)	Покрыли для увеличения	Покрыли для увеличения	Покрыли для увеличения	Покрыли для увеличения
Дибутил себагинат	веса до 8% веса ядра	веса до 15% веса ядра	веса до 15% веса ядра	веса до 15% веса ядра
Триэтил цитрат				

Оральные системы доставки лекарственного препарата формулы I, II, III и IV выполнены следующим образом. Метопролола сукцинат, HPMC, лактитола моногидрат и провидон К-30 пропустили сквозь сито № 40 ASTM (Американского общества тестирования и материалов) и смешали надлежащим образом. Смесь, полученную таким образом, гранулировали с очищенной водой до подходящей конечной точки, а полученные гранулы высушили до содержания влаги около 1-2%. Сухие гранулы измельчили подходящим способом и ввели смесь смазывающих компонентов: натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния, тальк и стеарат магния, для получения смеси первого слоя.

Окремненную микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, лаурил сульфат натрия и приемлемый краситель пропустили сквозь сито № 40 ASTM и смешали надлежащим образом. В полученную

смесь ввели смесь смазывающих компонентов: коллоидного диоксида кремния и стеарата магния (предварительно пропущенную сквозь сито № 60 ASTM). В случае системы формула I смесь также включала метопролола сукцинат, Eudragit® L-100-55, бикарбонат натрия и маннит в упомянутых выше количествах.

Два упомянутых выше препарата спрессовали для получения двухслойных таблеток, которые покрыли водной дисперсией этилцеллюлозы до приемлемого веса гранулы. Затем на одной стороне таблетки просверлили отверстие.

Таблетки, полученные таким образом, подвергли анализу растворимости. Таблетки формулы I исследовали с помощью аппарата для определения растворимости Фармакопеи США, тип II, с помощью 500 мл 0,01н. HCl, как среды растворения, при 100 об/мин. Таблетки формулы II, III и IV исследовали с помощью аппарата для определения растворимости Фармакопеи США, тип II, с помощью 500 мл буфера (pH 6,8), как среды растворения, при 50 об/мин. Результаты анализа растворимости приведены в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Время (часы)	Процент высвобожденного лекарственного препарата			
	Формула I	Формула II	Формула III	Формула IV
0,25	18	-	-	-
0,5	21	-	-	-
1,0	24	6	5	8
2,0	31	12	11	13
4,0	51	24	21	23
8,0	84	46	39	37
12,0	96	64	55	49
16,0	-	84	71	58
20,0	-	99	85	67

Высвобождение из слоя контролируемого высвобождения всех четырех систем находилось в нулевом порядке, т.е. было линейным по отношению ко времени (коэффициент регрессии r^2 составлял 0,9697, 0,9959, 0,9966 и 0,9816 для формул I, II, III и IV соответственно).

Пример 2.

Контролируемое высвобождение фармацевтической композиции бупропиона гидрохлорида, полученного по данному изобретению, описано в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Ингредиенты	Количество (мг/таблетка)	Процент веса
Первый слой		
Бупропиона гидрохлорид	150,0	37,5
Гидроксипропил метилцеллюлоза (HPMC K100M Премиум)	20,00	5,0
Лактозы ангидрид (DCL 21)	177,0	44,25
Поливинилпирролидон (PVP K-30)	13,0	3,25
Коллоидный диоксид кремния	4,0	1,00
Стеариновая кислота	12,0	3,00
Тальк	4,00	1,00
Натрия крахмалгликолят	20,00	5,0
Второй слой		
Окремненная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	205,0	70,7
Кросповидон	72,5	25,0
Коллоидный диоксид кремния	7,2	2,5
Лаурил сульфат натрия	2,90	1,0
Стеарат магния	2,4	0,83
Краситель	в достаточном количестве	
Покрывание		
Этилцеллюлоза (как водная дисперсия Aquacoat®)	Покрывали до 14% веса ядра таблетки	
Дибутыл себацинат		

Бупропион гидрохлорид, HPMC K100M лактозы ангидрид, PVP K-30 и коллоидный диоксид кремния пропустили сквозь сито № 40 ASTM и тщательно смешали. Стеариновую кислоту и тальк пропустили сквозь сито № 60 ASTM и смешали со смесью для получения композиции первого слоя.

Prosolv® SMCC 90, коллоидный диоксид кремния, лаурил сульфат натрия, кросповидон и краситель пропустили сквозь сито № 40 ASTM и тщательно смешали для получения смеси. В данную смесь добавили смазывающий компонент - стеарат магния для получения композиции второго слоя.

Две композиции спрессовали с помощью стандартных вогнутых штампов для получения двухслойных таблеток. Прессованные таблетки покрыли композицией покрытия до веса гранулы около 14 вес.% ядра. На одной стороне таблетки, включающей второй слой, т.е. слой без бупропиона гидрохлорида, просверлили отверстие.

Таблетки, полученные таким образом, подвергли анализу растворимости с помощью аппарата для определения растворимости Фармакопеи США, тип II, с помощью 900 мл воды как среды растворения, при 50 об/мин. Результаты анализа растворимости приведены в табл. 4 ниже. Высвобождение находилось в нулевом порядке, т.е. было линейным с течением времени (коэффициент регрессии $r^2 = 0,97$).

Таблица 4

Время (часы)	% высвобожденного лекарственного препарата
1	6
2	13
3	18
4	22
6	31
8	37
10	43
12	49
16	56
20	67
24	74

Пример 3.

Контролируемое высвобождение фармацевтической композиции оксибутина хлорида, полученного по данному изобретению, описано в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Ингредиенты	Количество (мг/таблетка)	Процент веса
Первый слой		
Оксибутина хлорид	3,75	5,36
Окремненная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Коллоидный диоксид кремния	1,65	2,35
Кросповидон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрия	0,66	0,94
Краситель	0,198	0,28
Стеарат магния	0,53	0,76
Второй слой		
Оксибутина хлорид	7,50	6,0
Гидроксипропил метилцеллюлоза (HPMC K4M)	20,0	16,0
Лактитола моногидрат	40,0	32,0
Лимонная кислота, ангидрид	2,50	2,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	33,0	26,4
Натрия крахмалгликолят	20,0	16,0
Тальк	1,00	0,8
Стеарат магния	1,00	0,8
Покровие		
Этилцеллюлоза (как водная дисперсия Aquacoat®)	Покровие до около 14% веса ядра таблетки	
Дибутил себацинат		
Триэтил цитрат		

Двухслойную таблетку получили следующим образом. Оксибутина хлорид смешали с Prosolv® SMCC 90, коллоидным диоксидом кремния, кросповидоном, лаурил сульфатом натрия, красителем и стеаратом магния для получения композиции первого слоя. Композицию второго слоя получили смешиванием оксибутина хлорида, HPMC K4M, лактитола моногидрата и лимонной кислоты. Смесь гранулировали с помощью очищенной воды, а в полученные гранулы ввели смесь смазывающих компонентов: микрокристаллической целлюлозы, натрия крахмалгликолята, талька и стеарата магния. Композиции

первого и второго слоев затем прессовали для получения двухслойных таблеток, которые затем покрыли композицией покрытия, включающей Aquacoat®, дибутил себацинат и триэтила цитрат, до веса гранулы около 14 вес.% ядра таблетки.

Таблетки, полученные таким образом, подвергли анализу растворимости с помощью аппарата для определения растворимости Фармакопеи США, тип II, с помощью 900 мл буфера (pH 4,5) как среды растворения, при 100 об/мин. Результаты анализа растворимости приведены в табл. 6 ниже. Высвобождение из слоя контролируемого высвобождения находилось в нулевом порядке, т.е. было линейным с течением времени (коэффициент регрессии $r^2 = 0,9904$).

Таблица 6

Время (часы)	% высвобожденного лекарственного препарата
0,5	25
1	30
2	34
4	41
6	46
8	51
12	61
16	69
20	77
24	83

Пример 4.

Трехслойную оральную систему доставки лекарственного препарата, включающую оксибутинина хлорид, получили по табл. 7 ниже.

Таблица 7

Ингредиенты	Количество (мг/таблетка)	Процент веса
Первый слой		
Оксибутинина хлорид	3,75	5,36
Окремненная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Коллоидный диоксид кремния	1,65	2,35
Кросповидон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрия	0,66	0,94
Краситель	0,198	0,28
Стеарат магния	0,53	0,76
Второй слой		
Оксибутинина хлорид	7,50	6,0
Гидроксипропил метилцеллюлоза (HPMC K4M)	20,0	16,0
Лактитола моногидрат	40,0	32,0
Лимонная кислота, ангидрид	2,50	2,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	33,0	26,4
Натрия крахмалгликолят	20,0	16,0
Тальк	1,00	0,8
Стеарат магния	1,0	0,8
Третий слой		
Оксибутинина хлорид	3,75	5,36
Окремненная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	46,64	66,62
Коллоидный диоксид кремния	1,65	2,35
Кросповидон	16,56	23,65
Лаурил сульфат натрия	0,66	0,94
Краситель	0,198	0,28
Стеарат магния	0,53	0,76
Покрытие		
Этилцеллюлоза (как водная дисперсия Aquacoat®)	Покрыли до около 14% веса ядра таблетки	
Дибутил себацинат		
Триэтил цитрат		

Три слоя получили, как упомянуто в примерах выше, и прессовали для получения ядра, которое затем покрыли раствором покрытия до веса гранулы около 14 вес.% ядра. На одной плоской поверхности таблетки просверлили отверстие диаметром 400 мкм.

Трехслойные таблетки, полученные таким образом, подвергли анализу растворимости с помощью аппарата для определения растворимости Фармакопеи США, тип II, с помощью 900 мл буфера (pH 4,5) как среды растворения, при скорости 100 об/мин. Результаты анализа растворимости приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Время (часы)	Процент высвобожденного лекарственного препарата
0,5	28
1	36
2	51
4	63
6	70
8	73
12	78
16	82
20	86
24	88

Описание данного изобретения ссылками на специфические варианты осуществления было сделано только с целью иллюстрации и не должно рассматриваться как ограничение объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Оральная система доставки лекарственного препарата, представляющая собой покрытую таблетку, при этом таблетка включает

ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и композицию, которая выбрана из композиции, способной увеличивать объем, и реакционноспособной композиции и расположена в непосредственной близости от одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки, и

покрытие, окружающее ядро, которое выбрано из непрочного покрытия, реакционноспособного покрытия; где

композиция, способная увеличивать объем, включает агент для увеличения объема, за исключением гидрогельсодержащих агентов, и присутствует в количестве, достаточном для разрушения покрытия одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки при контакте с водной средой для обеспечения высвобождения активного ингредиента без существенной задержки;

реакционноспособная композиция включает ингредиент, который высвобождается и приводит к растворению, распаду или ослаблению покрытия, находящегося в непосредственной близости;

причем покрытие удаляется с одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки при контакте с водной средой, но не удаляется по крайней мере с одной из поверхностей.

2. Система доставки по п.1, где непрочное покрытие включает один или более проходов на выбранных поверхностях таблетки.

3. Система доставки по п.2, где покрытие является непроницаемым для активного ингредиента.

4. Система доставки по п.1, где покрытие является полупроницаемым для активного ингредиента.

5. Система доставки по п.1, где композиция активного ингредиента присутствует в виде одного или более слоев и композиция, способная увеличивать объем, присутствует в виде одного или более слоев.

6. Система доставки по п.5, где активный ингредиент, присутствующий в разных слоях, может быть одинаковым или различным.

7. Система доставки по п.1, где композиция активного ингредиента является композицией контролируемого высвобождения.

8. Система доставки по п.5, где одна композиция активного ингредиента является композицией быстрого высвобождения, а вторая композиция активного ингредиента, содержащая такой же активный ингредиент, что и первая композиция активного ингредиента, является композицией контролируемого высвобождения.

9. Система доставки по п.1, где агент для увеличения объема выбран из группы, включающей наполнитель, увеличивающий объем, газообразующий агент и их смеси.

10. Система доставки по п.1, где композиция, способная увеличивать объем, включает впитывающие агенты.

11. Система доставки по п.1, где композиция, способная увеличивать объем, включает осмотические агенты.

12. Система доставки по п.1, дополнительно включающая внешнее покрытие из pH-зависимого полимера.

13. Система доставки лекарственного препарата, представляющая собой покрытую таблетку, при

этом таблетка включает

ядро, которое содержит композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

покрытие, окружающее ядро, которое выбрано из непрочного покрытия, реакционноспособного покрытия,

где ядро дополнительно включает композицию, которая выбрана из композиции, способной увеличивать объем, и реакционноспособной композиции, при этом представлена в форме таблетки с вкладкой, расположенной в непосредственной близости от одной из поверхностей таблетки, с которой покрытие должно быть удалено; где

композиция, способная увеличивать объем, включает агент для увеличения объема, за исключением гидрогельсодержащих агентов, и присутствует в количестве, достаточном для разрушения покрытия с одной из поверхностей таблетки при контакте с водной средой для обеспечения высвобождения активного ингредиента без существенной задержки;

реакционноспособная композиция включает ингредиент, который высвобождается и приводит к растворению, распаду или ослаблению покрытия, находящегося в непосредственной близости;

причем покрытие удаляется с одной из поверхностей таблетки при контакте с водной средой.

14. Оральная система доставки лекарственного препарата, представляющая собой покрытую таблетку, при этом таблетка включает

композицию ядра, включающую:

(i) композицию активного ингредиента, включающую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного ингредиента и фармацевтически приемлемый наполнитель,

(ii) композицию, способную увеличивать объем, или реакционноспособную композицию, которые расположены в непосредственной близости от одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки,

при этом композиция, способная увеличивать объем, включает агент для увеличения объема, выбранный из наполнителя, увеличивающего объем, газообразующих агентов и их смесей и необязательно впитывающих агентов и/или осмотических агентов, и присутствует в количестве, достаточном для разрушения покрытия с одной из поверхностей таблетки при контакте с водной средой для обеспечения высвобождения активного ингредиента без существенной задержки;

реакционноспособная композиция включает ингредиент, который высвобождается и приводит к растворению, распаду или ослаблению покрытия, находящегося в непосредственной близости,

покрытие, окружающее ядро, которое выбрано из непрочного покрытия, реакционноспособного покрытия, причем покрытие удаляется с одной или более поверхностей таблетки после контакта с водной средой и не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.

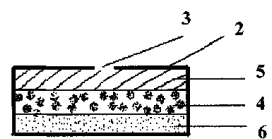
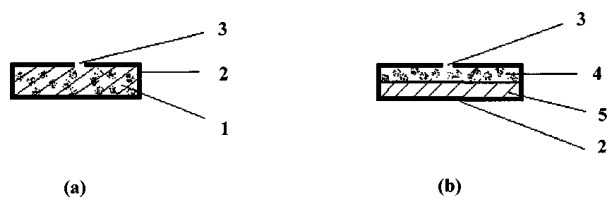
15. Оральная система доставки лекарственного препарата, представляющая собой покрытую таблетку, при этом таблетка включает

ядро в виде по меньшей мере двух спрессованных слоев, которое содержит

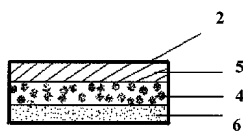
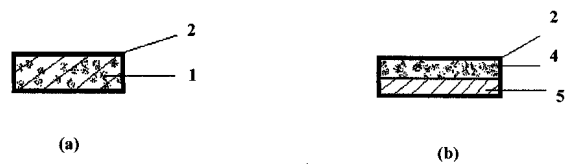
по меньшей мере один слой, содержащий композицию активного ингредиента, включающую по меньшей мере один активный ингредиент и фармацевтически приемлемый наполнитель, и

по меньшей мере один слой, содержащий композицию, способную увеличивать объем, которая расположена в непосредственной близости от одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки и включает агент для увеличения объема за исключением гидрогельсодержащих агентов в количестве, достаточном для разрушения покрытия одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки при контакте с водной средой;

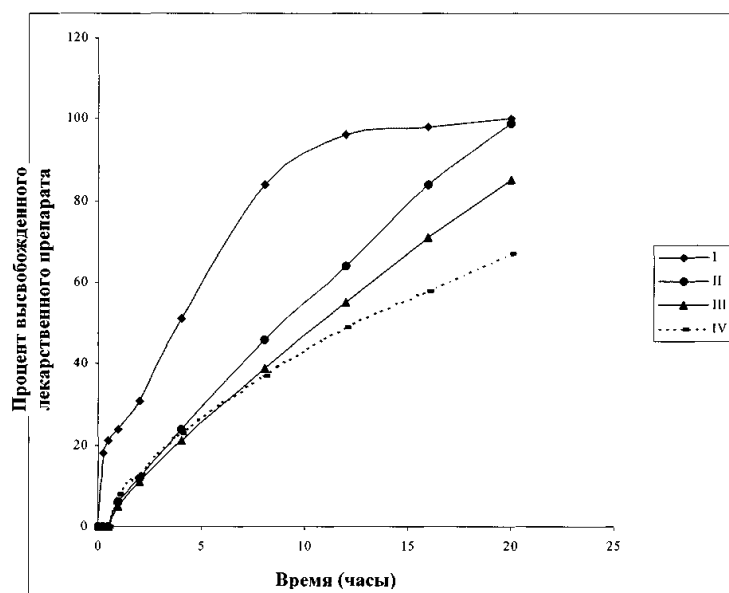
покрытие, окружающее ядро, которое выбрано из непрочного покрытия, реакционноспособного покрытия; причем покрытие удаляется с одной или более предварительно выбранных поверхностей таблетки после контакта с водной средой и не удаляется по меньшей мере с одной из поверхностей.



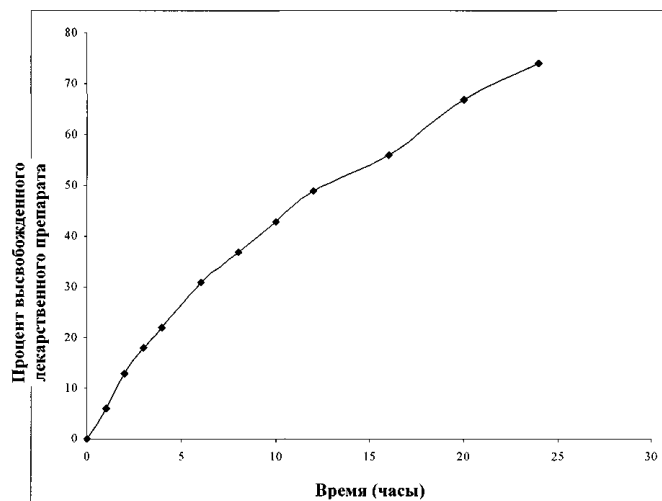
Фиг. 1



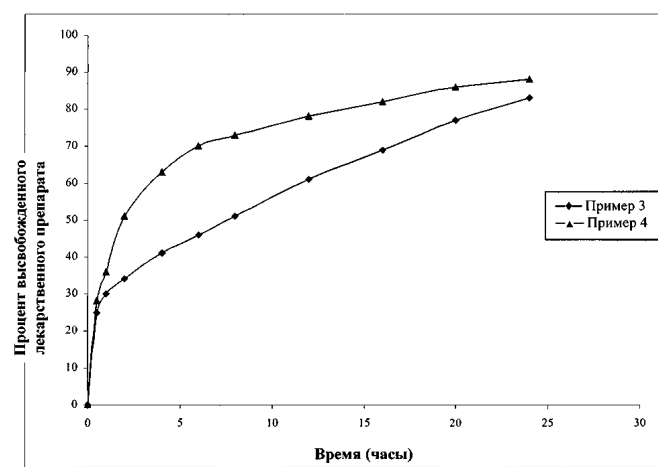
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

