

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191574** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.05

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ТОЛСТУЮ КИШКУ

(31) 18211154.2

(32) 2018.12.07

(33) EP

(86) PCT/EP2019/083909

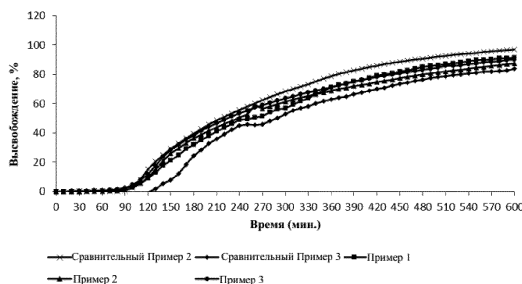
(87) WO 2020/115254 2020.06.11

(71) Заявитель:
ТИЛЛОТТС ФАРМА АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Варум Фелипе, Браво Гонсалес
Роберто Карлос (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Лекарственный препарат с отсроченным высвобождением лекарственного средства для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку субъекта. Лекарственный препарат содержит ядро, содержащее лекарственное средство и покрытие для ядра. Покрытие содержит внешний слой и внутренний слой. Внешний слой содержит пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение pH приблизительно pH 6 или выше, и внутренний слой содержит пленкообразующий неионный полимер, который растворим в кишечной или желудочно-кишечной жидкости, и буферный агент в количестве от более 20 до приблизительно 60 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера.



A1

202191574

202191574

A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ТОЛСТУЮ КИШКУ

Настоящее изобретение относится к лекарственному препарату с отсроченным
5 высвобождением лекарственного средства, с ядром, содержащим лекарственное средство и
покрытие с отсроченным высвобождением. В частности, оно относится к лекарственному
препарату с отсроченным высвобождением лекарственного средства для доставки
лекарственного средства в толстую кишку.

Направленная доставка лекарственных средств в кишечник хорошо известна более
10 ста лет. Обычно мишенью лекарственных средств является тонкий кишечник, хотя толстую
кишку можно использовать как средство достижения местной терапии или системного
лечения. Требования к покрытиям лекарственных средств различаются в зависимости от
участка-мишени. Для того, чтобы достичь толстой кишки, необходимо, чтобы
15 лекарственные средства прошли через тонкий кишечник, и поэтому предъявляется
требование, чтобы покрытие с отсроченным высвобождением, предназначенное для
высвобождения лекарственного средства в толстой кишке, не высвобождало лекарственное
средство в тонкой кишке.

В продуктах с покрытием для высвобождения в тонкой кишке обычно используются
полимерные покрытия, которые растворяются или распадаются в зависимости от pH. В
20 среде желудка с низким pH полимерное покрытие нерастворимо. Однако при достижении
тонкой кишки pH повышается до 5 и выше, и полимерное покрытие растворяется или
распадается. Обычно используется покрытие, содержащее ионизируемые карбоксильные
группы. При более высоких уровнях pH карбоксильные группы ионизируются, в результате
чего полимерные покрытия распадаются или растворяются. Обычно используемые
25 полимеры этого типа включают Eudragit[®] L и Eudragit[®] S.

Известны различные способы улучшения высвобождения в тонкой кишке путем
обеспечения более раннего высвобождения лекарственного средства. В патентной заявке
США 2008/0200482, как в одной из ссылок, раскрыта частичная нейтрализация
карбоксильных групп с целью снижения pH, при котором происходит распад. В
30 WO2008/135090 описана таблетка с внутренним покрытием из частично нейтрализованного
материала и внешним покрытием с меньшей нейтрализацией или без нее. Считается, что
это приводит к распаду в более ранний момент времени при переносе из желудка.

Высвобождение лекарственных средств в толстой кишке обычно требует
альтернативного подхода. Толстая кишка восприимчива к ряду болезненных состояний,
35 включая воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника,

запор, диарею, инфекционное заболевание и карциному. В таких условиях направленная доставка лекарственного средства в толстую кишку должна максимизировать терапевтическую эффективность лечения. Толстую кишку также можно использовать в качестве портала для поступления лекарственного средства в большой круг

5 кровообращения. Для доставки лекарственного средства в толстую кишку разработаны различные лекарственные препараты, включая пролекарственные средства, а также готовые лекарственные формы, при этом последние являются более популярными, поскольку однажды доказанная концепция может быть применена к другим лекарственным средствам.

Высокую бактериальную микрофлору толстой кишки также использовали при

10 разработке лекарственных форм для доставки лекарственного средства в толстую кишку путем использования, в качестве перевариваемых материалов-носителей, встречающихся в природе полисахаридов, которые составляют субстраты для многочисленных ферментов, продуцируемых резидентными бактериями толстой кишки. Эти материалы способны проходить через верхние отделы желудочно-кишечного тракта в неизменном виде, но

15 перевариваются при попадании в толстую кишку. Примеры включают крахмал, амилозу, амилопектин, пектин, хитозан, галактоманнан и гуаровую камедь.

Одним из основных преимуществ использования полисахаридов в этом подходе с бактериальными ферментами к доставке лекарственного средства в толстую кишку является то, что используемые материалы являются пищевыми и поэтому безопасны для

20 использования людьми. Их обычно наносят в виде покрытий или включают в материал ядра в качестве носителя матрицы, и их переваривание при попадании в толстую кишку бактериальными ферментами толстой кишки приводит к высвобождению лекарственной нагрузки. Пример такого состава, в котором используется покрытие из амилозы, раскрыт в EP0343993A (BTG International Limited).

Однако основным ограничением этих природных материалов является то, что они чрезмерно набухают в водной среде, что приводит к вымыванию лекарственной нагрузки в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Чтобы обойти эту проблему, природные материалы были использованы в смеси с различными непроницаемыми материалами.

В EP0502032A (British Technology Group Ltd) описано использование внешнего

30 покрытия, содержащего пленкообразующий целлюлозный или акрилатный полимерный материал и аморфную амилозу для таблетки, содержащей активное соединение. Используемый полимерный материал является полимерным материалом pH-независимого высвобождения.

В статье в Journal of Controlled Release (Milojevic et al., 38; (1996); 75-84) сообщается

35 о результатах исследований, касающихся введения ряда нерастворимых полимеров в

покрытие из амилозы с целью регулирования набухания амилозы. Оценивается ряд сополимеров на основе целлюлозы и акрилата, и обнаружено, что коммерчески доступная этилцеллюлоза (Ethocel[®]) наиболее эффективно регулирует набухание. Используется и pH-зависимое растворимое покрытие Eudragit[®] L100, но только в многослойной системе, включающей биоактивное покрытие с внутренним покрытием из амилозы, и с внешним покрытием из Eudragit[®] L 100.

Еще одна композиция покрытия на основе амилозы раскрыта в WO99/21536A (BTG International Limited). Композиция покрытия включает смесь амилозы и водонерастворимого pH-независимого пленкообразующего полимера, который образован из водонерастворимого целлюлозного или акрилатного полимерного материала.

В WO99/25325A (BTG International Limited) также описано покрытие с отсроченным высвобождением, содержащее амилозу и (предпочтительно) этилцеллюлозу или, альтернативно, нерастворимый акрилатный полимер. Композиция покрытия также включает пластификатор, и способ находит особое применение при получении лекарственных форм, содержащих активные материалы, которые нестабильны при температурах выше 60 °C, поскольку композиция образуется при более низких температурах, чем указанная.

В WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) раскрыто специальное покрытие с отсроченным высвобождением для биоактивного преднизолона метасульфобензоата натрия, содержащее стекловидную амилозу, этилцеллюлозу и дибутилсебацат.

Использование полисахаридов, отличных от аморфной амилозы, в покрытии с отсроченным высвобождением раскрыто в GB2367002 (British Sugar PLC). Примеры включают гуаровую камедь, камедь карайи, трагакантовую камедь и ксантановую камедь. Микрочастицы этих полисахаридов диспергированы в водонерастворимой пленкообразующей полимерной матрице, образованной, например, из производного целлюлозы, акрилового полимера или лигнина.

В WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) раскрыт пероральный фармацевтический препарат, содержащий лекарственное средство и хитозан (полисахарид, полученный из хитина) для контроля его высвобождения. Лекарственное средство и хитозан смешивают в однородную механическую порошковую смесь, которую гранулируют и затем, при необходимости, таблетуют. Гранулирование может быть выполнено с энтеросолюбильным полимером (например, сополимером метакриловой кислоты), или на гранулы может быть нанесено пористое энтеросолюбильное покрытие.

В WO2004/052339A (Salvona LLC) описана pH-зависимая система высвобождения лекарственного средства, которая является сыпучим порошком твердых гидрофобных

наносфер, содержащих лекарственное средство, инкапсулированное в pH-чувствительную микросферу. Наносферы формируются из лекарственного средства в комбинации с восковым материалом, а pH-чувствительные микросферы формируются из pH-чувствительного полимера (такого как полимер Eudragit®) в комбинации с чувствительным к воде материалом, таким как полисахарид.

В статье в European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al.; 28; March 2006; 307-314) сообщается о результатах исследований, касающихся использования определенных полиметакрилатных полимеров для, среди прочего, контроля набухания инулина. Испытанными полиметакрилатными полимерами были Eudragit® RS; Eudragit® RL; 1:1 смеси Eudragit® RS и Eudragit® RL; Eudragit® FS; и смеси 1:1 из Eudragit® RS и Eudragit® S.

В US5422121 (Rohm GmbH) описана пероральная лекарственная форма, имеющая ядро, содержащее, по меньшей мере, один активный ингредиент, заключенный в материал оболочки, который включает полисахарид, разлагающийся в толстой кишке в смеси с пленкообразующим полимером. Весовое соотношение полисахарида к пленкообразующему полимеру составляет от 1:2 до 5:1, предпочтительно от 1:1 до 4:1. Преждевременная диффузия активного ингредиента из ядра может быть подавлена с помощью изолирующего слоя, устойчивого в желудке. В ссылке приведены примеры таблеток, среди прочего, имеющих внутренний изолирующий слой Eudragit® L30D с внешним слоем, содержащим Eudragit® L30D и гуаровую камедь (Пример 2).

В WO96/36321A раскрыта пероральная лекарственная форма, включающая ядро, содержащее бисакодил, и энтеросолюбильное полимерное покрытие для ядра, при этом покрытие включает, по меньшей мере, один внутренний слой покрытия и внешний слой покрытия. Внутренний слой (слои) покрытия или каждый из них является энтеросолюбильным полимером, который начинает растворяться в водной среде при pH от приблизительно 5 до приблизительно 6,3, а внешний слой покрытия является энтеросолюбильным полимером, который начинает растворяться в водной среде при pH от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2. Материалы энтеросолюбильного полимерного покрытия для внутреннего слоя (слоев) выбраны из группы, состоящей из фталата ацетилцеллюлозы; тримеллитата ацетилцеллюлозы; фталата гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; поливинилацетатфталата; поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:1; поли(метакриловой кислоты, этилакрилата) 1:1; и их совместимых смесей.

В WO2007/122374A раскрыт лекарственный препарат для доставки в толстую кишку, в котором используется смесь pH-зависимого пленкообразующего материала и

полисахарида, такого как крахмал. Хотя известно, что этот препарат показывает отсроченное высвобождение с последующим быстрым высвобождением лекарственного средства, было бы предпочтительным, если бы высвобождение лекарственного средства происходило быстрее в толстой кишке.

5 В обеих патентных заявках - WO2013/164315A и WO2013/164316A раскрыты лекарственные препараты для доставки лекарственного средства в толстую кишку, в которых смесь рН-зависимого пленкообразующего полимерного материала и полисахарида, такого как крахмал, используется в качестве внешнего слоя. Используемый внутренний слой, который растворим в кишечной жидкости или
10 желудочно-кишечной жидкости, выбран из полимера поликарбоновой кислоты, которая является частично нейтрализованной, и неионного полимера. Внутренний слой, содержащий неионный полимер, дополнительно содержит буферный агент и/или основание.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предлагается
15 лекарственный препарат с отсроченным высвобождением лекарственного средства для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку субъекта, при этом указанный лекарственный препарат содержит:

ядро и покрытие для ядра, при этом ядро содержит лекарственное средство и покрытие содержит внешний слой и внутренний слой,
20 при этом внешний слой содержит пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение рН приблизительно рН 6 или выше, и при этом внутренний слой содержит пленкообразующий неионный полимер, который растворим в кишечной или желудочно-кишечной жидкости, и буферный агент в количестве от более 20 мас.% до приблизительно 60 мас.%
25 в расчете на сухую массу неионного полимера.

Неожиданно было обнаружено, что лекарственные препараты с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению преимущественно демонстрируют неизменный профиль высвобождения в буфере Кребса (рН 7,4) не только тогда, когда препарат предварительно подвергали воздействию сред, моделирующих желудочную
30 жидкость в состоянии натощак (FaSSGF), но также, когда препарат подвергали воздействию сред, моделирующих желудочную жидкость в состоянии после еды (FSSGF). Это является преимуществом, поскольку высвобождение лекарственного средства с использованием препаратов по настоящему изобретению является относительно постоянным, независимо от времени приема лекарственного препарата или диеты
35 пользователя. Кроме того, механизм ускоренного высвобождения лекарственного средства

не зависит от состояния желудка, то есть от того, находится ли желудок в состоянии «после еды» или в состоянии «натощак».

Дополнительным преимуществом является то, что препараты по настоящему изобретению не содержат промежуточного слоя, содержащего энтеросолюбильный материал. Энтеросолюбильные материалы относительно дорогостоящие, и поэтому отсутствие промежуточного слоя, содержащего такой материал, при сохранении рабочих характеристик, снизит стоимость производства препарата с отсроченным высвобождением. Кроме того, энтеросолюбильные полимеры, нейтрализованные для образования водной композиции покрытия, требуют большого количества пластификатора, чтобы обеспечить хорошее пленкообразование и избежать хрупкости.

Еще одно техническое преимущество настоящего изобретения (по сравнению, например, с препаратом, описанным в WO01/76562A) состоит в том, что практически никакое лекарство не высвобождается в течение длительного периода (то есть пока покрытие растворяется), после чего лекарство высвобождается относительно быстро. В этом его отличие от матричных таблеток с длительным высвобождением, описанных в WO01/76562A, у которых профиль высвобождения лекарственного средства вначале постепенный, а не отсроченный, а затем пульсирующий.

Внешний слой

Внешний слой содержит пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение pH приблизительно pH 6 или выше. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения внешний слой содержит смесь энтеросолюбильного полимера и ферментативно разлагаемого полимера, который разлагается ферментами толстой кишки. Обнаружено, что смесь двух подходящих полимеров в соответствующем соотношении, нанесенная в виде пленочного покрытия на ядро, по меньшей мере, минимизирует и может существенно исключить высвобождение лекарственного средства в желудке и тонкой кишке. Полагают, что последующее высвобождение лекарственного средства в толстой кишке происходит за счет комбинированных активных физиологических инициаторов: то есть путем растворения второго материала, в частности Eudragit® S, и переваривания первого материала, например, крахмала или амилозы.

Соотношение ферментативно разлагаемого полимера к пленкообразующему энтеросолюбильному полимеру обычно составляет, по меньшей мере, 1:99, например, по меньшей мере, 10:90 и предпочтительно, по меньшей мере, 25:75. Соотношение обычно составляет не более 99:1, например, не более 75:25 и предпочтительно не более 60:40. В некоторых вариантах воплощения изобретения соотношение может быть не более 35:65. В

некоторых предпочтительных вариантах воплощения изобретения, соотношение находится в диапазоне от 10:90 до 75:25, например, от 10:90 до 60:40 и предпочтительно от 25:75 до 60:40. В некоторых особенно предпочтительных вариантах воплощения изобретения соотношение находится в диапазоне от 15:85 до 35:65, например, от 25:75 до 35:65 и предпочтительно составляет приблизительно 30:70. В других особенно предпочтительных вариантах воплощения изобретения соотношение находится в диапазоне от 40:60 до приблизительно 60:40, например, составляет приблизительно 50:50.

Толщина внешнего слоя покрытия ядра обычно находится в диапазоне от приблизительно 10 мкм до приблизительно 300 мкм. Однако, толщина конкретного покрытия будет зависеть от композиции покрытия и от размера ядра. Например, толщина покрытия прямо пропорциональна количеству полисахарида в покрытии.

Таким образом, в вариантах воплощения изобретения, в которых внешний слой покрытия содержит высокоамилозный крахмал и Eudragit® S в соотношении приблизительно 30:70, толщина покрытия может быть от приблизительно 70 мкм до приблизительно 300 мкм, и предпочтительно от приблизительно 150 мкм до приблизительно 250 мкм. Толщина (в мкм) для данной композиции покрытия зависит от размера ядра.

Количество энтеросолюбивого полимера во внешнем слое не связано с размером ядра. Внешнее покрытие обычно имеет количество энтеросолюбивого полимера в покрытии от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 10 мг/см², например, от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 3 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 4 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 5 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 6 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 7 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², например, приблизительно 7,5 мг/см². Это применимо, когда внешнее покрытие содержит только пленкообразующий энтеросолюбивый полимер и когда внешний слой включает смесь пленкообразующего энтеросолюбивого полимера и ферментативно разлагаемого полимера. Типичное ядро имеет диаметр от приблизительно 5 x 10⁻⁴ м до приблизительно 25 мм.

Заявление, что внешнее покрытие включает смесь полисахарида и энтеросолюбивого полимера, предполагает исключение известной многослойной лекарственной дозированной формы (раскрытой, например, в Milojevic *et al.*, описанной выше), в которой активное ядро сначала покрывают внутренним покрытием из амилозы, а затем внешним покрытием из Eudragit® L 100. В контексте настоящего изобретения такая многослойная лекарственная форма не включает смесь крахмала и Eudragit® L 100.

Внешнее покрытие предпочтительно является одинарным покрытием из смеси полисахарида и энтеросолюбильного полимера, предпочтительно, из гомогенной смеси.

Внешний слой может, необязательно, содержать одни или более обычных вспомогательных веществ для полимерных пленок, таких как пластификаторы для образования пленок (например, триэтилцитрат (ТЭЦ)), поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 80), препятствующие прилипанию агенты (например, глицерилмоностеарат) и пигменты (например, оксид железа красный или оксид железа желтый). Эти необязательные вспомогательные вещества могут быть включены в количествах вплоть до 30 мас.% готовой композиции полимерного препарата для покрытия.

Пленкообразующий энтеросолюбильный полимер

Внешний слой содержит пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение рН, приблизительно рН 6 или выше. Пленкообразующий энтеросолюбильный полимер является рН-чувствительным и имеет пороговое значение рН, приблизительно рН 6 или выше. «Пороговое значение рН» означает значение рН, ниже которого полимер является нерастворимым и при котором, или выше которого, он является растворимым. Поэтому рН окружающей среды вызывает растворение полимерного материала. Таким образом, никакой (или практически никакой) энтеросолюбильный полимер не растворяется ниже порогового значения рН. Когда рН окружающей среды достигает (или превышает) пороговое значение рН, второй материал становится растворимым.

«Нерастворимый» означает, что 1 г второго материала требует более 10 000 мл растворителя (окружающей среды) для растворения при данном рН.

«Растворимый» означает, что 1 г второго материала требует менее 10 000 мл, предпочтительно менее 5 000 мл, более предпочтительно, менее 1000 мл, даже более предпочтительно, менее 100 мл или 10 мл растворителя для растворения при данном рН.

«Окружающая среда» предпочтительно означает среду в желудочно-кишечном тракте, такую как желудочный сок или кишечный сок. Альтернативно, окружающая среда может быть *in vitro* эквивалентом среды в желудочно-кишечном тракте.

Нормальное значение рН желудочного сока обычно находится в диапазоне от 1 до 3. Энтеросолюбильный полимер является нерастворимым при рН ниже 6, и растворимым при рН, приблизительно равным или выше 6 и, таким образом, он обычно нерастворим в желудочном соке.

Значение рН кишечного сока постепенно повышается от приблизительно 6 в

двенадцатиперстной кишке до приблизительно от 7 до 8 в дистальных отделах тонкой кишки. Энтеросолюбильный полимер предпочтительно нерастворим при pH ниже 6,5 (и растворим при pH приблизительно 6,5 или выше) и, более предпочтительно нерастворим при pH ниже 7 (и растворим при pH приблизительно 7 или выше).

5 Пороговое значение pH, при котором материал становится растворимым, можно определить путем простого титрования, которое является частью общеизвестных знаний для специалиста в данной области техники.

10 Примеры подходящих пленкообразующих энтеросолюбильных полимеров включают акрилатный полимер, целлюлозный полимер или полимер на основе поливинилового спирта. Примеры подходящих целлюлозных полимеров включают фталат ацетилцеллюлозы (ФАЦ) и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

15 Пленкообразующий энтеросолюбильный полимер предпочтительно является сополимером (мет)акриловой кислоты и алкилового C₁₋₄ сложного эфира (мет)акриловой кислоты, например, сополимером метакриловой кислоты и метилового сложного эфира метакриловой кислоты. Такой полимер известен как сополимер поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата). Подходящие примеры таких сополимеров обычно являются анионными полиметакрилатами с недлительным высвобождением. Соотношение количества свободных групп карбоновой кислоты к метиловым сложноэфирным группам (соотношение «кислота:сложный эфир») в этих сополимерах определяет значение pH, при 20 котором сополимер является растворимым. Соотношение кислота:сложный эфир может быть от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:3, например, приблизительно 1:1, или предпочтительно, приблизительно 1:2. Молекулярная масса (MW) предпочтительных анионных сополимеров обычно находится в диапазоне от приблизительно 120000 до 150000, предпочтительно приблизительно 135000.

25 Предпочтительные анионные сополимеры поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата) включают Eudragit[®] L (соотношение кислота:сложный эфир приблизительно 1:1; MW приблизительно 135000; пороговое значение pH приблизительно 6); Eudragit[®] S 100 (соотношение кислота:сложный эфир приблизительно 1:2; MW приблизительно 135000; пороговое значение pH приблизительно 7); и Eudragit[®] FS 30 (поли(метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота); соотношение кислота:сложный эфир приблизительно 1:10; MW приблизительно 220000; пороговое значение pH приблизительно 7).

35 Пленкообразующий энтеросолюбильный полимер может быть сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата. Eudragit[®] L100-55 поли(метакриловая кислота/этилакрилат); соотношение кислота:сложный эфир приблизительно 1:1; MW

приблизительно 250000; пороговое значение pH приблизительно 6. Сополимеры Eudragit® производятся и/или распространяются компанией Evonik, Дармштадт, Германия.

5 При необходимости можно использовать смеси пленкообразующих энтеросолюбивых полимеров. Пример подходящей смеси мог бы включать, например, смесь 1:1 из Eudragit® L и Eudragit® S 100. Однако, предпочтительно использование одного определенного пленкообразующего полимерного материала, например, сополимера поли(метакриловой кислоты/метилметакрилата).

Использование только Eudragit® S 100 в качестве пленкообразующего энтеросолюбивого полимера является особенно предпочтительным.

10 Предпочтительно типичные полимеры используются в качестве пленкообразующего энтеросолюбивого полимера, по меньшей мере, в частично нейтрализованной форме, т.е. по меньшей мере, часть, например, по меньшей мере, 10%, предпочтительно от 15% до 20% (на молярной основе), более предпочтительно, по меньшей мере, 50% и предпочтительнее всего по меньшей мере, 90% групп карбоновой кислоты находятся в форме карбоксилат-анионов.

Ферментативно разлагаемый полимер

20 Как описано выше, внешний слой может содержать смесь пленкообразующего энтеросолюбивого полимера и ферментативно разлагаемого полимера, который разлагается под действием ферментов толстой кишки. Ферментативно разлагаемый полимер распадается под действием одного или более бактериальных ферментов, которые находятся в толстой кишке субъекта (бактериальные ферменты толстой кишки). Такие ферменты образуются под действием бактерий толстой кишки и включают амилазы, такие как альфа-амилазы, бета-амилазы и изо-амилазы; амилапоуллуназу, глюкоамилазу, альфа-глюкозидазу, мальтогенную амилазу, глюкозилтрансферазы и амиламальтазу.

25 Специалист в данной области техники способен определить, подвержен ли материал атаке бактериальными ферментами толстой кишки, используя методики, составляющие часть общеизвестных знаний. Например, заранее определенное количество данного материала можно подвергнуть анализу, который включает фермент из бактерии, обнаруженной в толстой кишке, и можно измерить изменение веса материала с течением времени. Альтернативно, можно измерить количество продукта разложения, образующегося в результате действия бактериальных ферментов толстой кишки.

30 Ферментативно разлагаемый полимер является предпочтительно полисахаридом. Подходящие полисахариды выбраны из группы, состоящей из крахмала; амилозы;

амилопектина; хитозана; хондроитин сульфата; циклодекстрина; декстрана; пуллулана; каррагинина; склерглюкана; хитина; курдулана и левана. Полисахаридом предпочтительно является крахмал. Крахмалы обычно выделяют из природных источников, таких как злаки; бобовые; и клубни. Подходящие крахмалы для использования в настоящем изобретении
5 обычно являются крахмалами пищевого качества и включают рисовый крахмал; пшеничный крахмал; кукурузный (или маисовый) крахмал; гороховый крахмал; картофельный крахмал; крахмал из батата; крахмал тапиоки; крахмал из сорго; саговый крахмал; и крахмал аррорута. Примеры использования кукурузного крахмала приведены ниже.

10 Крахмал обычно является смесью двух разных полисахаридов, а именно амилозы и амилопектина. Разные крахмалы могут содержать эти полисахариды в разных соотношениях. Большинство натуральных (немодифицированных) кукурузных крахмалов содержат от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% амилозы, а остальная часть, по меньшей мере, в основном, состоит из амилопектина.

15 Подходящие крахмалы включают «высокоамилозный» и «низкоамилозный» крахмалы. Высокоамилозные крахмалы особенно предпочтительны.

«Высокоамилозные» крахмалы являются крахмалами, которые содержат, по меньшей мере, 50 мас.% амилозы. Особенно подходят крахмалы, содержащие от приблизительно 50 мас.% до приблизительно 75 мас.% амилозы, предпочтительно от
20 приблизительно 50 мас.% до приблизительно 70 мас.%, более предпочтительно от приблизительно 50 мас.% до приблизительно 65 мас.%, и предпочтительнее всего от приблизительно 50 мас.% до приблизительно 60 мас.%, например, приблизительно 55 мас.%.

«Низкоамилозные» крахмалы являются крахмалами, которые содержат менее 50
25 мас.% амилозы и, по меньшей мере, 50 мас.% амилопектина, например, вплоть до 75 мас.% амилопектина и даже вплоть до 99 мас.% амилопектина.

Крахмалы, подходящие для использования в настоящем изобретении, обычно имеют, по меньшей мере, 0,1 мас.%, например, по меньшей мере, 10 мас.% или 15 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере, 35 мас.% амилозы. Такие крахмалы имеют не более
30 99,9 мас.%, например, не более 90 мас.% или 85 мас.%, предпочтительно не более 65 мас.% амилопектина. Такие крахмалы могут иметь вплоть до приблизительно 99 мас.% амилозы и не менее 1 мас.% амилопектина.

Крахмалы, подходящие для использования в настоящем изобретении, могут иметь вплоть до 100 % амилопектина, более типично от приблизительно 0,1 мас.%, до
35 приблизительно 99,9 мас.% амилопектина. Крахмал может быть, например,

немодифицированным крахмалом из восковой кукурузы. Обычно он содержит приблизительно 100 % амилопектина.

Предпочтительные крахмалы имеют не более 50 мас.% амилопектина. Особенно подходящие крахмалы имеют от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 35 мас.% амилопектина, например, приблизительно 30 мас.% амилопектина.

Специалист в данной области техники способен определить относительные соотношения амилозы и амилопектина в любом данном крахмале. Например, спектроскопию в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопию) можно использовать для определения содержания амилозы и амилопектина в крахмале, используя калибровочные кривые, полученные БИК-спектроскопией на лабораторных смесях известных количеств этих двух компонентов. Кроме того, крахмал можно гидролизовать до глюкозы, используя амилоглюкозидазу. Серия реакций фосфорилирования и окисления, катализируемых ферментами, приводит к образованию восстановленного никотинамидадениндинуклеотид фосфата (НАДФ-Н). НАДФ-Н образуется в стехиометрическом количестве относительно исходного содержания глюкозы. Доступны подходящие тест-комплекты для этой процедуры (например, от R-Biopharm GmbH, Германия). В другом способе, который можно использовать, покрытие подвергают перевариванию бактериальными ферментами, например, α -амилазой, чтобы получить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые можно количественно определить газо-жидкостной хроматографией, используя капиллярную колонку.

Предпочтительные крахмалы являются «выпускаемыми промышленностью» крахмалами, то есть крахмалами, которые не требуют обработки перед использованием в контексте настоящего изобретения. Примеры особенно подходящих «высокоамилозных» крахмалов включают Eurylon[®] 6 (или VI) и Amylo N-400 (Roquette, Лестрем, Франция) или Amylogel 03003 (Cargill, Миннеаполис, США), все из которых являются примерами кукурузного крахмала с содержанием амилозы приблизительно 50 - 70 мас.%.

Внутренний слой

Внутренний слой содержит пленкообразующий неионный полимер, который растворим в желудочно-кишечной жидкости (в обеих жидкостях – желудочной и кишечной), и буферный агент в количестве от более приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера.

Как и в случае с внешним слоем, количество полимера во внутреннем слое не связано с размером ядра. Внутренний слой обычно имеет количество покрытия из неионного полимера от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 5 мг/см², например,

приблизительно 3 мг/см², в расчете на сухую массу неионного полимера.

Внутренний слой, необязательно, может содержать одно или более обычных вспомогательных веществ для полимерных пленок, таких как пластификаторы для пленкообразования (например, триэтилцитрат), поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 80) и агенты, препятствующие прилипанию (например, глицерилмоностеарат).

Пленкообразующий неионный полимер

Пленкообразующий неионный полимер внутреннего слоя растворим в кишечной жидкости или в желудочно-кишечной жидкости (в обеих жидкостях – желудочной и кишечной).

Под «желудочной жидкостью» авторы изобретения подразумевают водянистую жидкость в желудке млекопитающего, в частности, человека. Жидкость содержит вплоть до приблизительно 0,1 Н хлороводородной кислоты и значительные количества хлорида калия и хлорида натрия, и играет ключевую роль в пищеварении, активируя пищеварительные ферменты и денатурируя проглоченный белок. Кислота желудочного сока вырабатывается клетками, выстилающими желудок, а другие клетки производят бикарбонат, который действует как буфер, предотвращающий чрезмерную кислотность желудочного сока.

Под «кишечной жидкостью» авторы изобретения подразумевают жидкость в просвете кишечника млекопитающего, в частности человека. Кишечная жидкость является бледно-желтой водянистой жидкостью, выделяемой железами, выстилающими стенки кишечника. Кишечная жидкость включает жидкость, обнаруженную в тонкой кишке, то есть жидкость, обнаруженную в двенадцатиперстной кишке (или «жидкость двенадцатиперстной кишки»), жидкость, обнаруженную в тощей кишке (или «жидкость тощей кишки»), и жидкость, обнаруженную в подвздошной кишке (или «жидкость подвздошной кишки»), и жидкость, обнаруженную в толстом кишечнике, например, «жидкость толстой кишки».

Специалист в данной области техники легко может определить, является ли полимер растворимым в желудочной жидкости и/или кишечной жидкости. Если полимер растворим в воде (или в водном растворе, например, в буферном растворе) при pH от 1 до 3, то этот полимер обычно будет растворим в желудочной жидкости. Аналогично, если полимер растворим в воде (или в водном растворе, например, в буферном растворе) при pH от 5 до 8, то этот полимер обычно будет растворим в кишечной жидкости. Альтернативно, составы желудочной жидкости и кишечной жидкости известны и могут быть воспроизведены *in*

vitro. Если полимер растворим в искусственной желудочной жидкости или кишечной жидкости *in vitro*, то он обычно будет растворим в желудочной жидкости или кишечной жидкости соответственно *in vivo*.

Пленкообразующий неионный полимер может быть растворим, по меньшей мере, в одной жидкости, выбранной из желудочной жидкости, жидкости двенадцатиперстной кишки, жидкости тощей кишки и жидкости подвздошной кишки. Однако, в предпочтительных вариантах воплощения изобретения растворимость пленкообразующего неионного полимера в воде не зависит от pH; по меньшей мере, не находится в диапазоне pH, который имеет место в кишечнике. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения пленкообразующий неионный полимер растворим в жидкости в любой точке в желудке и в кишечнике, то есть в желудочно-кишечной жидкости.

Предпочтительно, когда неионный полимер внутреннего слоя является неионным полимером на основе целлюлозы. Примеры подходящих неионных полимеров на основе целлюлозы включают метилцеллюлозу (МЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). Особенно предпочтительным неионным полимером на основе целлюлозы является ГПМЦ. Также предпочтительны нецеллюлозные полимеры, такие как привитой сополимер поли(этиленоксид)-поливиниловый спирт, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), привитой сополимер ПВП-ПЭГ и поливиниловый спирт (ПВС). Также можно использовать смеси неионных полимеров. Особенно предпочтительной является смесь ГПМЦ и ПЭГ.

Основание

В предпочтительных вариантах воплощения изобретения внутренний слой содержит, по меньшей мере, одно основание. Основание предназначено для создания щелочной среды на нижней стороне внешнего слоя, когда кишечная жидкость начинает проникать во внешний слой. Не привязываясь к какой-либо конкретной теории, авторы изобретения полагают, что щелочная среда способствует растворению и, таким образом, также распаду внешнего слоя, поскольку pH щелочной среды выше порогового значения pH второго полимерного материала, тем самым ускоряя высвобождение лекарственного средства из лекарственного препарата после растворения и/или распада внешнего покрытия.

В принципе, можно использовать любое фармакологически приемлемое основание. Основание обычно является не полимерным соединением. Подходящие основания включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и

гидроксид аммония, и органические основания, такие как триэтаноламин, бикарбонат натрия, карбонат калия, тринатрийфосфат, тринатрийцитрат или физиологически переносимые амины, такие как триэтиламин.

5 Основание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из гидроксидных оснований, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов или физиологически переносимых аминов. Более предпочтительно основание является гидроксидным основанием и особенно предпочтительно гидроксидом натрия.

10 Количество основания, присутствующего во внутреннем слое, будет зависеть, по меньшей мере, частично, от конечного значения pH препарата для внутреннего покрытия перед нанесением покрытия на ядра данной партии; количества ядер, предназначенных для нанесения покрытия в партии; количества препарата для внутреннего слоя покрытия, используемого в процессе нанесения покрытия в партии.

15 Буферный агент

Внутренний слой содержит, по меньшей мере, один буферный агент. Буферный агент предназначен для обеспечения или увеличения буферной емкости на нижней стороне внешнего слоя, когда кишечная жидкость начинает проникать во внешний слой. Не желая
20 ограничиваться какой-либо конкретной теорией, авторы изобретения полагают, что буферный агент увеличивает буферную емкость при растворении внутреннего слоя и способствует ионизации и растворению полимера во внешнем слое. При заданном pH чем выше буферная емкость, тем выше скорость растворения полимера. В вариантах воплощения изобретения, в которых основание присутствует во внутреннем слое,
25 буферный агент способствует поддержанию щелочной среды под внешним слоем, когда кишечная жидкость начинает проникать во внешний слой.

Буферный агент(-ы) присутствует во внутреннем слое в количестве от более 20 мас.% до приблизительно 60 мас.%. Предпочтительно, буферный агент присутствует во внутреннем слое в количестве более от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 50
30 мас.%, или от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 40 мас.%, например, приблизительно 30 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера во внутреннем слое.

Буферным агентом может быть любой подходящий буферный агент, известный специалисту в данной области техники. Буферным агентом может быть органическая
35 кислота, такая как фармакологически приемлемая не полимерная карбоновая кислота,

например, карбоновая кислота, имеющая от 1 до 16, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода. Подходящие карбоновые кислоты раскрыты в WO2008/135090A. Лимонная кислота является примером такой карбоновой кислоты. Карбоновые кислоты можно использовать в форме карбоксилатной соли, а также можно использовать смеси карбоновых кислот, карбоксилатных солей или того и другого.

Буферный агент также может быть неорганической солью, такой как соль щелочного металла, соль щелочноземельного металла, соль аммония и растворимая соль металла. В качестве металлов для растворимых солей металлов можно упомянуть марганец, железо, медь, цинк и молибден. Кроме того, предпочтительно, что неорганическая соль является выбранной из хлорида, фторида, бромида, йодида, фосфата, нитрата, нитрита, сульфата и бората. Фосфаты, такие как дигидрофосфат калия, являются предпочтительными по сравнению с другими неорганическими буферными солями и буферами органических кислот из-за их большей буферной емкости при pH раствора покрытия, например, pH 8.

В другом предпочтительном варианте воплощения изобретения буферный агент может быть объединен с основанием в форме солевого комплекса. Основание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из гидроксидных оснований, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов или физиологически переносимых аминов. Более предпочтительно основание является гидроксидным основанием и особенно предпочтительно гидроксидом натрия.

Необязательные дополнительные слои

Внутренний слой находится в прямом контакте с поверхностью ядра, то есть внутренний слой находится в прямом контакте с самим лекарственным средством, или со смесью лекарственного средства и одного или более вспомогательных веществ, образующих ядро без покрытия, или с поверхностью изолированного ядра, то есть ядра, покрытого изолирующим слоем. Таким образом, лекарственный препарат по настоящему изобретению может иметь дополнительный изолирующий слой как часть ядра, то есть между поверхностью активного ядра и внутренним слоем.

Изолирующий слой может быть желательным, когда состав ядра является несовместимым с покрытием с отсроченным высвобождением. Например, настоящее изобретение включает варианты воплощения изобретения, в которых внутренний слой обеспечивает щелочную среду, которая, как считается, способствует растворению и разрушению внешнего слоя. Однако, если ядро содержит лекарственное средство, имеющее

кислотные группы, то внутренний слой может быть несовместимым с ядром. Примером лекарственного средства, имеющего кислотную группу, может быть 5-АСК (5-аминосалициловая кислота). В таких случаях обычно целесообразно включить изолирующий слой.

5 Можно использовать любой подходящий изолирующий слой, известный специалисту в данной области техники. В одном предпочтительном варианте воплощения изобретения изолирующий слой содержит неионный полимер. Подходящие неионные полимеры включают метилцеллюлозу (МЦ); гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ); гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ); привитой сополимер поли(этиленоксид)-
10 поливиниловый спирт; поливинилпирролидон (ПВП); полиэтиленгликоль (ПЭГ); и поливиниловый спирт (ПВС). ГПМЦ или ПВС являются предпочтительными. Также можно использовать смеси неионных полимеров. Особенно предпочтительной является смесь ГПМЦ и ПЭГ. Изолирующий слой может дополнительно содержать пластификатор. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль,
15 триэтилцитрат (ТЭЦ), триацетин и ацетилтриэтилцитрат.

 Также возможно иметь промежуточный слой между внешним и внутренним слоями при условии, что промежуточный слой не влияет отрицательно на характеристики высвобождения лекарственного препарата. Однако внешний слой обычно находится в
20 контакте с внутренним слоем, то есть внешний слой обычно наносится непосредственно на внутренний слой, то есть обычно нет промежуточного слоя, разделяющего внутренний и внешний слой.

 Препарат может, необязательно, иметь внешний слой, покрывающий слой композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению. Например, если
25 слой композиции с замедленным высвобождением включает смесь Eudragit[®] L и крахмала, добавление внешнего слоя из материала покрытия с pH-зависимым высвобождением, который имеет пороговое значение pH приблизительно 7, например, Eudragit[®] S, может быть предпочтительным. Покрытие с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно является внешним покрытием лекарственного препарата. Преимущественно было обнаружено, что дополнительный внешний слой не требуется,
30 чтобы гарантировать, что композиция является композицией с отсроченным высвобождением.

Ядро

35 «Ядро» является твердым телом, на которое нанесено покрытие. Ядро может быть в

любой подходящей дозированной лекарственной форме, например, в форме таблетки, пеллета, гранулы, микрочастицы, твердой или мягкой капсулы, или микрокапсулы. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения ядро является таблеткой или капсулой.

5 Ядро содержит лекарственное средство(-а). Лекарственное средство(-а) может находиться в теле ядра, например, в матрице таблетки или пеллета, или в содержимом, заключенном в капсулу. Альтернативно, лекарственное средство может быть в покрытии, нанесенном на ядро, например, если ядро является шариком из съедобного материала, такого как сахар, например, где ядро находится в форме сахарной крупки или драже.

10 Ядро может состоять только из лекарственного средства(-в) или, что чаще, может состоять из лекарственного средства(-в) и, по меньшей мере, одного фармакологически приемлемого вспомогательного вещества. В этой связи ядро обычно является таблеткой или пеллетом и в случае таблетки обычно состоит из смеси лекарственного средства(-в) с
15 одним или более вспомогательными веществами, выбранными из наполнителя или разбавителя, например, лактозы или целлюлозного материала, такого как микрокристаллическая целлюлоза; связующего, например, поливинилпирролидона (ПВП) или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ); разрыхлителя, например, кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol®) и натрия гликолят крахмала (например, Explotab®); и/или смазывающего вещества, например, стеарата магния и талька. Ядро может быть
20 прессованным гранулятом, содержащим, по меньшей мере, некоторые из этих материалов. Ядро может быть без покрытия или как указано выше, ядро само может содержать слой покрытия, такой как изолирующий слой, на который нанесены внутренний слой и затем внешний слой покрытия.

Минимальный диаметр каждого ядра обычно равен, по меньшей мере,
25 приблизительно 10^{-4} м, обычно, по меньшей мере, приблизительно 5×10^{-4} м и, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 10^{-3} м. Максимальный диаметр обычно составляет не более 30 мм, обычно не более 25 мм и, предпочтительно, не больше 20 мм. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения ядро имеет диаметр от
30 приблизительно 0,2 мм до приблизительно 25 мм, и предпочтительно от приблизительно 0,2 мм до приблизительно 4 мм (например, для пеллетов или мини-таблеток) или от приблизительно 5 мм до приблизительно 25 мм (например, для определенных таблеток или капсул). Термин «диаметр» относится к наибольшему линейному измерению ядра.

Лекарственный препарат может содержать множество покрытых ядер, чтобы
35 обеспечить одну дозу лекарственного средства(-в), особенно в вариантах воплощения изобретения, в которых ядро является «маленьким», например, имеет диаметр меньше 5 мм.

Предпочтительны многокомпонентные лекарственные формы, содержащие частицы диаметром меньше 3 мм.

Настоящее изобретение находит применение в лекарственном препарате многофазного высвобождения лекарственного средства, содержащем по меньшей мере два множества частиц, например, пеллетов с покрытием, в той же лекарственной форме, например, капсуле, в которой частицы одного множества отличаются покрытием от частиц другого или каждого другого множества. Покрытия могут различаться от одного множества к другому по толщине или составу покрытия, например, соотношением и/или идентичностью компонентов. Составы с многофазным высвобождением лекарственного средства будут особенно подходящими для людей, страдающих болезнью Крона, поражающей различные области кишечника.

Высвобождение из лекарственных препаратов, согласно настоящему изобретению, задерживается до кишечника и, предпочтительно, до толстой кишки. Высвобождение из определенных лекарственных препаратов также может быть продолжительным. Однако в предпочтительных составах высвобождение является пульсирующим.

Время между первоначальным воздействием условий, подходящих для высвобождения лекарственного средства, и началом высвобождения лекарственного средства известно, как «время задержки». «Время задержки» зависит от ряда факторов, включая толщину и состав покрытия. Лекарственные препараты, согласно настоящему изобретению, обычно показывают время задержки в условиях толстой кишки, по меньшей мере, 30 минут. В большинстве вариантов воплощения настоящего изобретения время задержки составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов и в предпочтительных препаратах время задержки предпочтительно составляет от приблизительно 45 минут до приблизительно 2 часов.

Лекарственный препарат обычно определяется как устойчивый к желудочной среде, если через 2 часа высвобождение лекарственного средства в кислой среде составляет менее 10 мас.%. Лекарственные препараты согласно настоящему изобретению обычно показывают высвобождение лекарственного средства в кислой среде намного менее 10 мас.% и могут считаться устойчивыми к желудочной среде. Лекарственные препараты обычно показывают высвобождение лекарственного средства менее 1 мас.% в кислой среде и, обычно, показывают практически отсутствующее высвобождение лекарственного средства в кислой среде. Когда крахмал объединяют с акрилатным пленкообразующим материалом для образования покрытия ядра, то высвобождение лекарственного средства обычно составляет менее 5% в течение 6 часов в условиях, моделирующих желудок и тонкий кишечник. Объединение крахмала с целлюлозным пленкообразующим материалом

для покрытия ядра приводит к высвобождению лекарственного средства, обычно менее 10% в течение 5 часов в условиях, моделирующих желудок и тонкий кишечник.

Время между первоначальным воздействием условий, подходящих для высвобождения лекарственного средства, и полным высвобождением лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая состав и природу лекарственного средства. В большинстве вариантов воплощения настоящего изобретения это время обычно не больше 5 часов. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения это время обычно составляет не больше 4 часов.

10 Способ

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предлагается способ получения лекарственного препарата с отсроченным высвобождением лекарственного средства согласно первому аспекту, при этом указанный способ включает:

- 15 формирование ядра, содержащего лекарственное средство;
 растворение пленкообразующего неионного полимера, который растворим в желудочной или желудочно-кишечной жидкости, в водном растворителе с буферным агентом в количестве более от 20 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера, для получения препарата для внутреннего слоя покрытия, имеющего pH более pH 7;

20 нанесение на ядро препарата для внутреннего слоя покрытия с формированием ядра, покрытого внутренним слоем; и

- нанесение на ядро, покрытое внутренним слоем, препарата для внешнего слоя покрытия, содержащего пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение pH приблизительно pH 6 или выше, в системе растворителя, для формирования ядра с внешним покрытием.

- 25 Способ предпочтительно включает первоначальное нанесение на ядро препарата для изолирующего слоя покрытия, содержащего пленкообразующий неионный полимер в растворителе, с формированием ядра с изолирующим покрытием для нанесения препарата для внутреннего слоя покрытия. Кроме того, предпочтительно, что идентификация неионного полимера в препарате для изолирующего слоя покрытия такая же, как для неионного полимера в препарате для внутреннего слоя покрытия. Предпочтительные пленкообразующие неионные полимеры являются такими, как подробно описано выше.

- 30 В некоторых вариантах воплощения изобретения количество буферного агента, присутствующего в водном растворителе, недостаточно для достижения заданного pH

препарата для внутреннего слоя покрытия. В этих вариантах воплощения изобретения к препарату для внутреннего слоя покрытия добавляют основание в количестве, достаточном для увеличения рН до требуемого уровня. Кроме того, предпочтительно, если количество основания, добавленного к препарату для внутреннего слоя покрытия, является достаточным для повышения рН препарата для внутреннего слоя покрытия до диапазона от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 10, более предпочтительно в диапазоне от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 8,5, и предпочтительнее всего приблизительно рН 8.

Предпочтительные основания подробно описаны выше.

Предпочтительно, когда ядро покрывают препаратом для внутреннего слоя покрытия до тех пор, что количество неионного полимера, покрывающего ядро, будет находиться в диапазоне от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 5 мг/см², например, приблизительно 3 мг/см² в расчете на сухую массу неионного полимера.

Буферный агент предпочтительно присутствует в препарате для внутреннего слоя покрытия в количестве более от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 40 мас., например, приблизительно 30 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера. Предпочтительные буферные агенты подробно описаны выше.

Предпочтительно, когда препарат для внешнего слоя покрытия содержит смесь энтеросолюбильного полимера и ферментативно разлагаемого полимера, который восприимчив к атаке ферментами толстой кишки. Кроме того, предпочтительно, что когда ферментативно разлагаемый полимер и энтеросолюбильный полимер присутствуют в препарате для внешнего слоя покрытия, то они присутствуют в соотношении более чем от 10:90 до 80:20, например, от 10:90 до 60:40 и предпочтительно от 25:75 до 60:40. В некоторых особенно предпочтительных вариантах воплощения изобретения соотношение находится в диапазоне от 15:85 до 35:65, например, от 25:75 до 35:65 и предпочтительно составляет приблизительно 30:70. В других особенно предпочтительных вариантах воплощения изобретения соотношение находится в диапазоне от 40:60 до приблизительно 60:40, например, составляет приблизительно 50:50.

Предпочтительные ферментативно разлагаемые полимеры и энтеросолюбильные полимеры, пригодные для использования во внешнем слое, подробно описаны выше.

Предпочтительно, ядро с внутренним покрытием покрывают препаратом для внешнего слоя покрытия до тех пор, чтобы количество энтеросолюбильного полимера, нанесенного на ядро с внутренним покрытием составляло от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 10 мг/см², например, от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 8

мг/см², или от приблизительно 4 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 5 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 6 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², или от приблизительно 7 мг/см² до приблизительно 8 мг/см², например, приблизительно 7,5 мг/см².

5 В вариантах воплощения изобретения, в которых препарат для внешнего слоя покрытия содержит смесь энтеросолюбильного полимера и ферментативно разлагаемого полимера, способ получения препарата для внешнего покрытия включает следующие этапы:

- 10 приготовление органического раствора водной дисперсии, содержащей энтеросолюбильный полимер;
- приготовление спиртового или водного раствора, содержащего ферментативно разлагаемый полимер; и
- добавление, предпочтительно, по каплям, по меньшей мере, части спиртового или водного раствора, содержащего ферментативно разлагаемый полимер, к
- 15 органическому раствору или водной дисперсии, содержащей энтеросолюбильный полимер, с получением препарата для внешнего слоя покрытия.

В вариантах воплощения изобретения, в которых ферментативно разлагаемым полимером является крахмал, его предпочтительно диспергируют, по меньшей мере, в

20 одном спирте, предпочтительно в спирте от C₁ до C₆, например, в метаноле; этаноле; пропан-1-оле; пропан-2-оле; бутан-1-оле; бутан-2-оле; или в смесях из них, в частности, только в бутан-1-оле, и затем обычно постепенно добавляют воду при хорошем перемешивании. Полученную водную дисперсию обычно нагревают до кипения с обратным холодильником и затем охлаждают при перемешивании в течение ночи.

25 Назначение спирта(-ов) состоит в сольватировании первого материала, готового к образованию водной дисперсии. Альтернативно, материал можно диспергировать непосредственно в воде.

Энтеросолюбильный полимер обычно растворяют, по меньшей мере, в одном растворителе, например, в воде или в органическом растворителе. Органическим

30 растворителем может быть спирт, например, метанол; этанол, пропан-2-ол; метилгликоль, бутилгликоль; ацетон; ацетат метилгликоля; и смеси из них, например, ацетон и изопропиловый спирт (например, в соотношении приблизительно 2:3). Энтеросолюбильный полимер предпочтительно растворяется в этаноле (предпочтительно от 85 до 98%) при перемешивании с высокой скоростью.

35 Препарат для внешнего покрытия предпочтительно получают путем добавления по

каплям и при быстром перемешивании соответствующего количества спиртового или водного раствора или дисперсии, содержащей ферментативно разлагаемый полимер, к органическому раствору или водной дисперсии, содержащей энтеросолюбильный полимер. Дополнительное вспомогательное вещество(-а), такое как пластификатор (например, триэтилцитрат (ТЭЦ)) и/или смазывающее вещество (глицерилмоностеарат) обычно добавляют к препарату при перемешивании.

Различные аспекты

10 В дополнительном аспекте предлагается лекарственный препарат согласно первому аспекту для использования в способе лечения организма человека или животного путем терапии.

Ядро содержит, по меньшей мере, одно лекарственное средство. Препараты обычно используют для введения одного лекарственного средства в качестве единственного терапевтически активного компонента. Однако, можно вводить более одного лекарственного средства в одном препарате.

Лекарственный препарат по настоящему изобретению может содержать ядро любого размера. В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство может присутствовать в ядре препарата в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 1650 мг, или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1550 мг, или от приблизительно 150 мг до приблизительно 1500 мг, или от приблизительно 200 мг до приблизительно 1450 мг, или от приблизительно 250 мг до приблизительно 1400 мг, или от приблизительно 300 мг до приблизительно 1350 мг, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1300 мг, или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1250 мг, или от приблизительно 450 мг до приблизительно 1200 мг, или от приблизительно 500 мг до приблизительно 1150 мг, или от приблизительно 550 мг до приблизительно 1100 мг, или от приблизительно 600 мг до приблизительно 1050 мг, или от приблизительно 650 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 700 мг до приблизительно 950 мг, или от приблизительно 800 мг до приблизительно 1600 мг, или от приблизительно 850 мг до приблизительно 1600 мг, или от приблизительно 900 мг до приблизительно 1500 мг, или от приблизительно 950 мг до приблизительно 1400 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1300 мг, или от приблизительно 1150 мг до приблизительно 1200 мг. Предпочтительно, лекарственное средство присутствует в ядре в количестве, выбранном из приблизительно 400 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1500 мг или приблизительно 1600 мг.

Лекарственный препарат по настоящему изобретению предназначен для введения широкого ряда лекарственных средств. Подходящие лекарственные средства включают те лекарственные средства, которые известны для кишечного введения с использованием известных пероральных лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением лекарственного средства. Настоящее изобретение можно использовать для введения лекарственных средств, оказывающих местный или системный эффект.

Лекарственный препарат по настоящему изобретению имеет особое применение при кишечном введении лекарственного средства, содержащего, по меньшей мере, одну кислотную группу, такую как группа карбоновой кислоты. Такие лекарственные средства могут быть кислыми лекарственными средствами или цвиттерионными лекарственными средствами. Примером такого лекарственного средства является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК).

Идентификация лекарственного средства(-в) в лекарственном препарате, очевидно, зависит от состояния, подлежащего лечению. В этой связи препарат имеет особое применение при лечении ВЗК (воспалительного заболевания кишечника) (включая болезнь Крона и язвенный колит); СРК (синдрома раздраженного кишечника); запора; диареи; инфекционного заболевания; и карциномы, особенно рака толстой кишки или колоректального рака.

Для лечения или профилактики ВЗК лекарственный препарат может содержать, по меньшей мере, одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из противовоспалительных агентов (например, 5-АСК, 4-АСК, сульфасалазина и балсалазида); нестероидных противовоспалительных агентов (например, ибупрофена и диклофенака); стероидов (например, преднизолона; будесонида или флутиказона); иммунодепрессантов (например, азатиоприна; циклоспорина; и метотрексата); антибиотиков; и биологических агентов, включая пептиды, протеины и фрагменты антител. Подходящие примеры биологических агентов включают щелочную фосфатазу и антитела к TNF (ФНО, фактор некроза опухоли), такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертулизумаб пегол, голимумаб и устекинумаб.

Для лечения или профилактики рака препарат может содержать, по меньшей мере, одно противоопухолевое средство. Подходящие противоопухолевые средства включают фторурацил; метотрексат; дактиномицин; блеомицин; этопозид; таксол; винкристин; доксорубин; цисплатин; даунорубин; VP-16; ралтитрексед; оксалиплатин; и их фармакологически приемлемые производные и соли. Для профилактики рака толстой кишки или колоректального рака, в первую очередь у пациентов, страдающих колитом, состав может содержать противовоспалительные агенты 5-АСК, сулиндак, целекоксиб

и/или эфлорнитин (дифторметилорнитин, ДФМО).

Для лечения или профилактики СРК, запора, диареи или инфекционного заболевания препарат может содержать, по меньшей мере, один активный агент, подходящий для лечения или профилактики этих состояний.

5 Фармакологически приемлемые производные и/или соли лекарственных средств также можно использовать в лекарственном препарате. Примером подходящей соли преднизолона является метилпреднизолона натрия сукцинат. Еще одним примером является флутиказона пропионат.

10 Настоящее изобретение имеет особое применение или для лечения ВЗК (в частности, язвенного колита), или для профилактики рака толстой кишки или колоректального рака (в первую очередь у пациентов с колитом), в обоих случаях используется 5-АСК. Оно также используется в качестве портала для входа лекарственного средства в системный кровоток через толстую кишку. Это особенно полезно для пептидных и белковых лекарственных средств, которые нестабильны в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Настоящее
15 изобретение также можно использовать для хронотерапии.

В третьем аспекте изобретения предлагается способ направленной доставки лекарственного средства в толстую кишку, включающий введение пациенту лекарственного препарата, определенного выше.

В четвертом аспекте изобретения предлагается использование лекарственного
20 препарата, определенного выше, в производстве медицинского препарата для лечения или профилактики ВЗК (особенно язвенного колита); СРК; запора; диареи; инфекционного заболевания; и рака.

Также предлагается использование, по меньшей мере, одного лекарственного средства, выбранного из противовоспалительных агентов и стероидов в производстве
25 медицинского препарата, содержащего лекарственный препарат, определенный выше для использования в лечении ВЗК. Кроме того, также предлагается использование, по меньшей мере, одного противоопухолевого агента в производстве медицинского препарата, содержащего лекарственный препарат, определенный выше, для использования в лечении карциномы. Кроме того, также предлагается использование 5-АСК в производстве
30 медицинского препарата, содержащего лекарственный препарат, определенный выше, для профилактики рака толстой кишки или колоректального рака.

Согласно пятому аспекту изобретения предлагается способ медицинского лечения или профилактики ВЗК или карциномы, который включает введение пациенту терапевтического количества лекарственного препарата, определенного выше.

35 Лекарственный препарат обычно содержит терапевтически эффективное количество

каждого лекарственного средства, которое может быть от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 99 мас.%, в расчете на общую массу препарата. Специалист в данной области техники может определить фактическую дозу, используя общеизвестные знания. Однако, в качестве примера препараты с «низкими» дозами обычно содержат не более

5 приблизительно 20 мас.% лекарственного средства и предпочтительно содержат от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 10 мас.%, например, приблизительно 5 мас.% лекарственного средства. Препараты с «высокими» дозами обычно содержат, по меньшей мере, 40 мас.% лекарственного средства и предпочтительно от приблизительно 45 мас.% до

10 приблизительно 85 мас.%, например, приблизительно 50 мас.% или приблизительно 80 мас. %.

Эффект еды

Профиль высвобождения лекарственного средства у обычной лекарственной

15 дозированной формы с отсроченным высвобождением лекарственного средства часто зависит от состояния желудка, то есть находится ли желудок в состоянии «после еды» или в состоянии «натощак». Коротко, «состояние после еды» приводит к увеличению времени пребывания в желудке, которое может влиять на t_{lag} , то есть время перед первоначальным высвобождением лекарственного средства из лекарственной дозированной формы. Кроме

20 того, быстрое растворение *in vivo* после выхода из желудка может привести к увеличению C_{max} или максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови.

Зависимость высвобождения лекарственного средства от состояния желудка известно в разговорной речи как «эффект еды» и он является причиной, почему обычные лекарственные формы часто необходимо вводить или на пустой желудок или сразу же после

25 еды. Очевидно, что значительный эффект еды нежелателен, поскольку он диктует, когда можно вводить пероральную лекарственную форму, что может отрицательно сказаться на безопасности пациента и эффективности лечения из-за преждевременного высвобождения лекарственного средства.

Состояние «натощак» и «после еды» можно моделировать *in vitro*, если подвергнуть

30 лекарственные формы воздействию вначале или 0,1 N HCl в течение 2 часов (состояние натощак) или действию моделированной желудочной жидкости в состоянии после еды (Fed State Simulated Gastric Fluid, FeSSGF), например, при pH 5 в течение 4 часов. После воздействия моделированной желудочной жидкости в состоянии натощак или после еды, таблетки дополнительно подвергают действию буфера Кребса при pH 7,4 в течение, по

35 меньшей мере, 4 часов, которые моделируют условия в подвздошно-ободочной области.

Если таблетки подвергать воздействию дольше, чем 4 часа, например, в течение 10 часов в буфере Хенкса при pH 6,8, как в примерах, описанных ниже, то можно получить свидетельство «устойчивости» таблеток в моделированных условиях верхнего отдела тонкой кишки.

- 5 Пример FeSSGF описан Jantravid *et al* (2008) “*Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update.*” (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). Вкратце, этот пример среды FeSSGF состоит из смеси (50:50) молока и буфера уксусной кислоты/ацетата натрия и хлорида натрия.

- 10 В качестве примера авторы изобретения наблюдали, что 800 мг покрытые таблетки 5-АСК (покрытые одинарным покрытием из Eudragit® S) показывают более короткое время t_{lag} , когда их подвергают воздействию *in vitro* моделированных условий состояния после еды в сравнении с моделированными условиями состояния натощак. Более раннее первоначальное высвобождение 5-АСК может приводить к поглощению лекарственного средства в тонком кишечнике, что может вызвать усиление системных побочных эффектов.
- 15 Аналогичный эффект также наблюдался как *in vitro* так и *in vivo* для Lialda®/Mezavant®, 1200 мг таблеток 5-АСК, лекарственного препарата от Cosmo Pharmaceuticals/Shire, которые предназначены для локального специфического высвобождения 5-АСК в толстой кишке.

Примеры

- 20 Ряд предпочтительных вариантов воплощения настоящего изобретения будет описан со ссылкой на Фигуры, на которых:

- 25 На ФИГ. 1 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии со Сравнительным Примером 1, при действии (а) FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов; и (б) FeSSGF в течение 4 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4.

- 30 На ФИГ. 2 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии со Сравнительными Примерами 2 и 3 и Примерами 1-3 при действии FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4. На ФИГ. 3 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии со Сравнительным
- 35 Примером 3, при действии (а) FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов; и (б) FeSSGF в течение 4 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение

10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4.

На ФИГ. 4 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии с Примером 1, при действии (а) FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов; и (б) FeSSGF в течение 4 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4.

На ФИГ. 5 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии с Примером 2, при действии (а) FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов; и (б) FeSSGF в течение 4 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4.

На ФИГ. 6 приведен для сравнения график высвобождения лекарственного средства как функции от времени для покрытых таблеток 5-АСК в соответствии с Примером 3, при действии (а) FaSSGF в течение 2 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов; и (б) FeSSGF в течение 4 часов и затем буфера Кребса (pH 7,4) в течение 10 часов. Представлены только данные для буфера Кребса, pH 7,4.

Материалы

Eudragit® S 100 был приобретен у компании Evonik GmbH, Дармштадт, Германия. Кукурузный крахмал (Eurylon® 6) был приобретен у Roquette, Лестрем, Франция. Полисорбат 80 (Tween 80), бутан-1-ол, триэтилцитрат (ТЭЦ), этанол 95%, бутанол, одноосновный фосфат калия (KH_2PO_4), дигидрат двухосновного дифосфата натрия ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), и гидроксид натрия были все приобретены у компании Sigma-Aldrich, Buchs, Швейцария. ГПМЦ (Pharmacoat 603) была приобретена у Shin-Etsu. Opadry® AMB был приобретен у Colorcon. Глицерилмоностеарат (ГМС) был приобретен у Cognis. Полиэтиленгликоль (PEG 6000) был приобретен у Aldrich. Оксид железа красный и оксид железа желтый (Sicovit) были приобретены у BASF.

Ядра таблеток

В наличии были ядра таблеток, содержащие 800 мг 5-АСК (Примеры 1-3 и Сравнительные Примеры 2 и 3 и содержащие 1200 мг 5-АСК (Сравнительный Пример 1).

Ядра таблеток Сравнительных Примеров 1-3 и Примера 1 покрывали изолирующим слоем гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), а ядра таблеток Примеров 2 и 3

покрывали изолирующим слоем Opadry® AMB, материалом для покрытия на основе поливинилового спирта (ПВС).

Нанесение покрытия на ядра таблеток

5

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ 1 и 2 (ядра таблеток 5-АСК, покрытые изолирующим слоем ГПМЦ/внутренним слоем из нейтрализованного Eudragit® S 100 с буфером и основным/внешним слоем из смеси Eudragit® S 100 и высокоамилозного крахмала в соотношении 50:50 (Сравнительный Пример 1) или 70:30 (Сравнительный

10 Пример 2).

Изолирующий слой

15 Изолирующий слой наносили из водной смеси ГПМЦ и 20% PEG 6000 в следующих количествах:

Таблица 1

Компонент	мг/см ²
ГПМЦ	3
PEG 6000	0,6

ГПМЦ растворяли в воде при перемешивании на магнитной мешалке и затем добавляли PEG 6000 с получением препарата для изолирующего слоя покрытия.

20 Препарат для изолирующего слоя покрытия распыляли на ядра 5-АСК, используя устройство для нанесения покрытий с 0,8 л барабаном при размере партии 400 г до достижения в покрытии массы ГПМЦ 3 мг полимера/см², чтобы сформировать ядра, покрытые изолирующим слоем. Параметры распыления были следующими:

Таблица 2

Скорость барабана (об/мин)	10-15
Диаметр сопла (мм)	0,8
Скорость распыления (г/мин)	3-5,2
Давление распыления (бар)	0,7
Контурное давление (бар)	1,0
Расход воздуха, м ³ /час	30
Температура входящего	65-70

воздуха (°C)	
Температура выходящего воздуха (°C)	40-43
Температура продукта (°C)	33-34

Внутренний слой

Внутренний слой наносили из водного препарата Eudragit® S 100, где pH скорректировали до pH 8. Композиция внутреннего слоя также включала 70% ТЭЦ (в расчете на сухую массу полимера), 1% KH_2PO_4 (в расчете на сухую массу полимера), 10% ГМС (в расчете на сухую массу полимера) и 40% полисорбата 80 (в расчете на массу ГМС). Значение pH скорректировали до pH 8, используя 1M NaOH.

10 Таблица 3

	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2
	мг/см ²	
Eudragit® S	5	5
KH_2PO_4	0,05	0,05
Глицерилмоностеарат	0,5	0,5
Полисорбат 80	0,2	0,2
Триэтилцитрат	3,5	3,5
1M NaOH	Сколько требуется до достижения pH 8	

Препарат для внутреннего слоя покрытия получали растворением требуемых количеств KH_2PO_4 и ТЭЦ в дистиллированной воде с последующим диспергированием Eudragit® S 100 при механическом перемешивании. Затем значение pH скорректировали до pH 8 добавлением 1M NaOH и затем перемешивали 1 час с получением нейтрализованного раствора Eudragit® S.

Эмульсию ГМС получали с концентрацией 10% масса/масса. Полисорбат 80 (40% в расчете на массу ГМС) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием ГМС. Этот препарат затем нагревали до 75°C в течение 15 минут при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке с образованием эмульсии. Эмульсию охлаждали до комнатной температуры при перемешивании.

Эмульсию ГМС добавляли к нейтрализованному раствору Eudragit® S и готовый

внутренний слой покрытия распыляли на таблетки, покрытые изолирующим слоем, используя перфорированное устройство для нанесения покрытий до достижения в покрытии массы Eudragit® S 100 5 мг полимера/см², чтобы сформировать ядра, покрытые внутренним слоем. Параметры распыления были следующими:

5

Таблица 4

	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2
Скорость барабана (об/мин)	12-16	12
Диаметр сопла (мм)	0,8	0,8
Скорость распыления (г/мин)	3,1	6,8-7,2
Давление распыления (бар)	0,4	0,7
Контурное давление (бар)	0,5	1,0
Расход воздуха (м ³ /час)	30	30
Температура входящего воздуха (°C)	58-65	70
Температура выходящего воздуха (°C)	37,6-38,0	34,1-37,8
Температура продукта (°C)	24,5-25,5	25,5-31,5

Внешний слой

10

На ядра таблеток, покрытые внутренним слоем, наносили внешнее покрытие, полученное из

50% Eudragit® S 100 и 50% высокоамилозного крахмала (Сравнительный Пример 1)

или

15

внешний слой, полученный из 70% Eudragit® S 100 и 30% высокоамилозного крахмала

(Сравнительный Пример 2).

Внешний слой покрытия наносили из смеси водной дисперсии крахмала и этанольного

20

раствора Eudragit® S 100 в следующих количествах (в расчете на сухую массу полимера

Eudragit® S 100):

Таблица 5

	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2
	мг/см ²	
Крахмал (сырой)	5,71	2,45
Глицерилмоностеарат	0,5	0,36
Полисорбат 80	0,2	0,14
Оксид железа желтый	0,11	0,11
Оксид железа красный	0,66	0,66
Eudragit® S 100	5	5,00
Триэтилцитрат	2	2

5 Водную дисперсию крахмала получали путем диспергирования высокоамилозного кукурузного крахмала (Eugylon® 6 также известного как Amylo N-400) в бутан-1-оле, а затем в воде при перемешивании на магнитной мешалке. Полученную дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником и затем охлаждали при перемешивании в течение ночи.

10 Раствор Eudragit® S 100 получали диспергированием Eudragit® S 100 в 96% этаноле при перемешивании с высокой скоростью.

Водную дисперсию крахмала добавляли по каплям к раствору Eudragit® S 100 при перемешивании, чтобы получить соотношение Eudragit® S 100:крахмал, равное 50:50, (Сравнительный Пример 1) или 70:30 (Сравнительный Пример 2). Смесь перемешивали 1 час и добавляли триэтилцитрат и эмульсию ГМС (предварительно полученную с Полисорбат 80) и перемешивали еще 30 минут. Затем добавляли суспензию оксида железа красного и оксида железа желтого и смесь перемешивали еще 10 минут.

Эмульсию ГМС получали с концентрацией 5% мас./мас. Полисорбат 80 (Tween®, 40% в расчете на массу ГМС) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием ГМС. Дисперсию нагревали при 75°C в течение 15 минут при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке с образованием эмульсии. Эмульсию охлаждали до комнатной температуры при перемешивании.

Суспензию пигмента получали суспендированием красного и желтого железистооксидных пигментов в 96% этаноле в течение 10 минут до однородного состояния.

25 Готовый препарат для внешнего слоя покрытия распыляли на ядра, покрытые внутренним слоем, используя такое же устройство для нанесения покрытий, как при

нанесении изолирующего слоя, с 0,8 л барабаном при размере партии 400 г до достижения в покрытии массы Eudragit® S 100 5 мг полимера/см². Параметры распыления были следующими:

5 Таблица 6

	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2
Скорость барабана (об/мин)	12	12
Диаметр сопла (мм)	1,0	0,8
Скорость распыления (г/мин)	2,95	3,2
Давление распыления (бар)	0,4	0,4
Контурное давление (бар)	0,5	0,5
Расход воздуха, м ³ /час	40	40
Температура входящего воздуха (°C)	53-55	52-55
Температура выходящего воздуха (°C)	40,5-41,6	40,9-42,6
Температура продукта (°C)	34,5-36,5	34,5-36,5

10 **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3** и **ПРИМЕР 1** (ядра таблеток 5-АСК, покрытые изолирующим слоем ГПМЦ/внутренним слоем ГПМЦ с 10 мас.% буферной соли (Сравнительный Пример 3) или 30 мас.% буферной соли (Пример 1) и основным/внешним слоем из смеси 70:30 Eudragit® S 100 и высокоамилозного крахмала).

Изолирующий слой наносили, как описано для Сравнительного Примера 1 и 2.

Внутренний слой наносили из смеси ГПМЦ, 20% PEG 6000 (в расчете на сухую массу ГПМЦ) и буферного агента КН₂РО₄ в следующих количествах:

15 Таблица 7

	Сравнительный Пример 1	Пример 1
	мг/см²	
ГПМЦ	3	
КН ₂ РО ₄	0,3	0,9

PEG 6000	0,6
1M NaOH	Сколько требуется до достижения pH 8

Внутренний слой покрытия получали растворением требуемых количеств KH_2PO_4 и PEG 6000 в воде при перемешивании на магнитной мешалке. Затем медленно добавляли ГПМЦ и перемешивали до полного растворения. Значение pH раствора скорректировали до pH 8 добавлением аликвотных количеств 1M NaOH.

Препарат для внутреннего слоя покрытия распыляли на ядра, покрытые изолирующим слоем, используя такое же устройство для нанесения покрытий, как для изолирующего слоя, до достижения в покрытии массы ГПМЦ 3 мг полимера/см², чтобы сформировать на ядрах внутренний слой покрытия. Параметры распыления были следующими:

Таблица 8

	Сравнительный Пример 3 и Пример 1
Скорость барабана (об/мин)	10-12
Диаметр сопла (мм)	0,8
Скорость распыления (г/мин)	2,5
Давление распыления (бар)	0,6
Контурное давление (бар)	0,8
Расход воздуха (м ³ /час)	30
Температура входящего воздуха (°C)	62-70
Температура выходящего воздуха (°C)	40,6-40,9
Температура продукта (°C)	30,5-31

Внешний слой

На ядра таблеток, покрытых внутренним слоем, наносили внешнее покрытие, полученное из 30% Eudragit® S 100 и 70% высокоамилозного крахмала.

Внешнее покрытие наносили из смеси водной дисперсии крахмала и этанольного раствора Eudragit® S 100 в соответствующих количествах (в расчете на сухую массу

полимера Eudragit® S 100):

Таблица 9

	Сравнительный Пример 3 и Пример 1
	мг/см ²
Крахмал (сырой)	2,45
Глицерилмоностеарат	0,36
Полисорбат 80	0,14
Оксид железа желтый	0,11
Оксид железа красный	0,66
Eudragit® S 100	5
Триэтилцитрат	1,43

5

Водную дисперсию крахмала получали путем диспергирования высокоамилозного кукурузного крахмала (Eugylon® 6 также известного как Amylo N-400) в бутан-1-оле, а затем в воде при перемешивании на магнитной мешалке. Полученную дисперсию нагревали до кипения с обратным холодильником и затем охлаждали при перемешивании в течение

10

ночи.
Раствор Eudragit® S 100 получали диспергированием Eudragit® S 100 в 96% этаноле при перемешивании с высокой скоростью.

Водную дисперсию крахмала добавляли по каплям к раствору Eudragit® S 100 при перемешивании, чтобы получить соотношение Eudragit® S 100:крахмал, равное 30:70, (Пример 1 и 2) или 50:50 (Пример 3). Смесь перемешивали 1 час и добавляли триэтилцитрат и эмульсию ГМС (предварительно полученную с Полисорбат 80) и перемешивали еще 30 минут. Затем добавляли суспензию оксида железа красного и оксида железа желтого и смесь перемешивали еще 10 минут.

15

Эмульсию ГМС получали с концентрацией 5% мас./мас. Полисорбат 80 (Tween®, 40% в расчете на массу ГМС) растворяли в дистиллированной воде с последующим диспергированием ГМС. Дисперсию нагревали при 75°C в течение 15 минут при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке с образованием эмульсии. Эмульсию охлаждали до комнатной температуры при перемешивании.

20

Суспензию пигмента получали суспендированием красного и желтого железоксидных пигментов в 96% этаноле в течение 10 минут до однородного состояния.

25

Готовый препарат для внешнего слоя покрытия распыляли на ядра, покрытые внутренним слоем, используя такое же устройство для нанесения покрытий, как при нанесении изолирующего слоя, с 0,8 л барабаном при размере партии 400 г до достижения в покрытии массы Eudragit® S 100 5 мг полимера/см². Параметры распыления были следующими:

Таблица 10

Скорость барабана (об/мин)	12
Диаметр сопла (мм)	0,8
Скорость распыления (г/мин)	3,8
Давление распыления (бар)	0,4
Контурное давление (бар)	0,5
Расход воздуха (м ³ /час)	40
Температура входящего воздуха (°C)	55-57
Температура выходящего воздуха (°C)	41-43
Температура продукта (°C)	32,5-33

ПРИМЕР 2 и ПРИМЕР 3 (ядра таблеток 5-АСК, покрытые изолирующим слоем на основе ПВС/внутренним слоем ГПМЦ с буфером и основным/внешним слоем из смеси 30:70 Eudragit® S 100 и высокоамилозного крахмала).

Изолирующий слой

Изолирующий слой наносили из водной дисперсии Opadry® AMB при 3,1 мг/см² (общее содержание твердых веществ).

Opadry® AMB является полностью составленной системой покрытия на основе поливинилового спирта (ПВС). Opadry® AMB разбавляли очищенной водой при перемешивании на магнитной мешалке в течение 30 минут, чтобы получить препарат для изолирующего слоя покрытия.

Препарат для изолирующего слоя покрытия распыляли на ядра 5-АСК, используя устройство для нанесения покрытий с 0,8 л барабаном при размере партии 400 г до достижения в покрытии массы Opadry® AMB заданного количества, чтобы сформировать

на ядрах изолирующий слой покрытия. Параметры распыления были такими же, как для Сравнительного Примера 3 и Примера 1.

Внутренний слой

5

Внутренний слой наносили из смеси ГПМЦ, 20% PEG 6000 (в расчете на сухую массу ГПМЦ) и буферного агента KH_2PO_4 в следующих количествах:

Таблица 11

10

	Пример 2	Пример 3
	мг/см ²	
ГПМЦ	3	
KH_2PO_4	0,9	1,5
PEG 6000	0,6	
1M NaOH	Сколько требуется до достижения pH 8	

Внутренний слой получали и наносили на ядра, покрытые изолирующим слоем в соответствии со Сравнительным Примером 3 и Примером 1.

15

Внешний слой

Внешнее покрытие получали и наносили в соответствии со Сравнительным Примером 3 и Примером 1.

20

Результаты

Испытание 1 на высвобождение лекарственного средства - Моделированное состояние натошак, затем буфер Кребса при pH 7,4

25

Исследования растворения *in vitro* проводили в аппарате для испытания растворимости USP, тип II, при скорости лопастей 50 об/мин и температуре среды $37 \pm 0,5$ °C.

Для моделирования состояния «натошак» таблетки сначала испытывали в 0,1 M HCl в течение 2 часов (FaSSGF), затем в течение 10 часов в буфере Кребса (pH 7,4).

Испытание 2 на высвобождение лекарственного средства - Моделированное состояние после еды, затем буфер Кребса при pH 7,4

Исследования растворения *in vitro* проводили в аппарате для испытания растворимости USP, тип II, при скорости лопастей 50 об/мин и температуре среды $37 \pm 0,5$ °C.

Для моделирования состояния «после еды» таблетки сначала испытывали в моделированной желудочной жидкости в состоянии после еды (FeSSGF) при pH 5,0 в течение 4 часов, затем в течение 10 часов в буфере Кребса (pH 7,4). Моделированная желудочная жидкость FeSSGF был такой, как описано автором Jantrid *et al* (2008) *supra*.

Результаты представлены на Фигурах 1-6.

Таблетки в соответствии со Сравнительным Примером 1 показали задержку при высвобождении в моделированной желудочной жидкости в состоянии после еды по сравнению с моделированной желудочной жидкостью в состоянии натощак (Фиг. 1).

Таблетки в соответствии с Примерами 1-3 показали аналогичные свойства, как у таблеток Сравнительного Примера 2 после воздействия 0,1 Н HCl в течение 2 часов. В частности, не наблюдалось высвобождения 5-АСК у какой-либо из таблеток, испытанных в течение 2 часов, когда таблетки подвергали действию моделированных условий желудка. Однако, следует отметить, что когда таблетки подвергали воздействию pH 7,4 (Испытание 2 на высвобождение лекарственного средства), то наблюдалось быстрое высвобождение 5-АСК (Фиг.2). Также следует отметить, что внутренний слой, содержащий только 10 мас.% буферной соли, показал самое медленное время задержки в моделированной желудочной жидкости в условиях натощак (Сравнительный Пример 3, Фиг. 2). Данные на Фиг. 2 также показывают, что замена внутреннего слоя с нейтрализованным Eudragit® S 100 в Сравнительном Примере 2 внутренним слоем ГПМЦ, содержащим более 10 мас.% буферной соли (Примеры 1-3) в равной степени эффективно способствует быстрому высвобождению лекарственного средства.

Таблетки согласно Примерам 1-3, имеющие внутренний слой ГПМЦ и количество буферной соли KH_2PO_4 в диапазоне от 30 мас.% до 50 мас.% (в расчете на сухую массу полимера) не показали высвобождения 5-АСК в буфере Кребса при pH 7,4 после воздействия моделированной желудочной жидкости в условиях после еды в сравнении с высвобождением после воздействия моделированной желудочной жидкости в условиях натощак (Фиг. 4 – Фиг. 6).

Таблетки согласно Сравнительному Примеру 3, имеющие средний слой ГПМЦ, содержащий 10 мас.% буферной соли (в расчете на сухую массу полимера) показали более

медленную скорость растворения в буфере Кребса при pH 7,4 после предварительного воздействия моделированной желудочной жидкости в состоянии после еды (Фиг. 3) по сравнению с таблетками согласно Примерам 1-3, имеющим буферную соль во внутреннем слое в диапазоне от 30 мас.% до 50 мас.% (Фиг. 4 – Фиг. 6).

5 Не привязываясь к теории, считается, что внешний слой лекарственного препарата проницаем для желудочной жидкости, например, для моделированной желудочной жидкости в условиях после еды (FeSSGF), таким образом осуществляя доступ к внутреннему слою, при этом может иметь место модификация внутреннего слоя, что может влиять на высвобождение лекарственного средства. Содержание буферной соли во
10 внутреннем слое, полученном из нейтрального полимера, такого как ГПМЦ, может вносить свой вклад в поддержание высокой буферной емкости на границе раздела между слоем покрытия и ядром таблетки, снижая или исключая влияние желудочной жидкости в состоянии после еды на отсроченное высвобождение лекарственного средства в буфере Кребса при pH 7,4, который напоминает электролитный состав на люминальной
15 поверхности дистальных отделов тонкой кишки.

Понятно, что изобретение не ограничивается деталями, описанными выше со ссылкой на предпочтительные варианты воплощения изобретения, но что многочисленные модификации и изменения могут быть сделаны, не выходя за рамки объема изобретения, определенного следующей формулой изобретения.

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением для перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку субъекта, при этом указанный
5 состав содержит:

ядро и покрытие для ядра, при этом ядро содержит лекарственное средство, а покрытие содержит внешний слой и внутренний слой, при этом внешний слой содержит пленкообразующий энтеросолюбильный полимер, имеющий пороговое значение pH приблизительно 6 или выше, и

10 внутренний слой содержит пленкообразующий неионный полимер, который растворим в кишечной или желудочно-кишечной среде, и буферный агент в количестве от более приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера.

2. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 1, отличающийся тем, что неионный полимер является неионным полимером на основе целлюлозы, при этом
15 предпочтительно неионный полимер выбран из метилцеллюлозы (МЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

3. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что неионный полимер является ГПМЦ.

4. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 1, отличающийся тем, что неионный полимер является неионным акрилатным полимером или поливиниловым полимером.

5. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что неионный полимер присутствует во
25 внутреннем слое в количестве от приблизительно 2 мг/см² до приблизительно 5 мг/см², предпочтительно приблизительно 3 мг/см², в расчете на сухую массу неионного полимера.

6. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что буферный агент присутствует во внутреннем слое в количестве от более 20 мас.% до приблизительно 50 мас.%,
30 предпочтительно от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 40 мас.%, более предпочтительно приблизительно 30 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера во внутреннем слое.

7. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что буферный агент выбран из группы,
35 состоящей из карбоновой кислоты, содержащей от 1 до 16 атомов углерода, соли щелочного

металла, соли щелочноземельного металла, соли аммония и растворимой соли металла.

8. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что буфер является солью фосфорной кислоты, предпочтительно дигидрофосфатом калия.

5 9. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что буферный агент объединен с основанием.

10 10. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 9, отличающийся тем, что основание выбрано из группы, состоящей из гидроксидных оснований, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов или физиологически приемлемых аминов.

11. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 9 или п. 10, отличающийся тем, что основанием является гидроксидное основание, предпочтительно основанием является гидроксид натрия.

15 12. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что внешний слой содержит смесь энтеросолюбильного полимера и ферментативно разлагаемого полимера, который разлагается ферментами толстой кишки.

20 13. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 12, отличающийся тем, что ферментативно разлагаемый полимер и энтеросолюбильный полимер присутствуют во внешнем покрытии в соотношении более 10:90, необязательно, более 60:40, или от приблизительно 60:40 до приблизительно 80:20, или от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, или приблизительно 75:25, или приблизительно 50:50.

25 14. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что энтеросолюбильный полимер присутствует во внешнем слое в количестве от приблизительно 3 до 10 мг/см², предпочтительно приблизительно 5 мг/см², в расчете на сухую массу энтеросолюбильного полимера.

30 15. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит изолирующий слой между ядром и покрытием.

16. Лекарственный состав с отсроченным высвобождением по п. 15, отличающийся тем, что изолирующий слой содержит пленкообразующий неионный полимер, предпочтительно тот же самый пленкообразующий неионный полимер, который присутствует во внутреннем слое.

35 17. Способ получения лекарственного состава с отсроченным высвобождением для

перорального введения для доставки лекарственного средства в толстую кишку по п. 1, включающий:

формирование ядра, содержащего лекарственное средство;

растворение пленкообразующего неионного полимера, который является
5 растворимым в кишечной или желудочно-кишечной среде, в водном растворителе с буферным агентом в количестве от более приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на сухую массу неионного полимера, с образованием препарата внутреннего слоя покрытия, имеющего рН более рН 7;

10 нанесение на ядро покрытия с применением препарата внутреннего слоя покрытия с получением внутреннего слоя покрытия на ядре; и

нанесение на ядро с внутренним слоем покрытия препарата внешнего слоя
покрытия, содержащего пленкообразующий энтеросолюбильный полимер,
имеющий пороговое значение рН приблизительно рН 6 или выше в системе
15 растворителей с получением внешнего слоя покрытия на ядре.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанный способ включает добавление основания к препарату внутреннего слоя покрытия в количестве, достаточном для
повышения рН до требуемого уровня.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что количество основания, добавляемого к
20 препарату внутреннего слоя покрытия, является достаточным для повышения рН препарата внутреннего слоя покрытия до рН в диапазоне от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 10, предпочтительно до рН в диапазоне от приблизительно рН 7,5 до приблизительно рН 8,5, и более предпочтительно до приблизительно рН 8.

20. Способ по п. 18 или п. 19, отличающийся тем, что основание выбрано из группы,
25 состоящей из гидроксидных оснований, бикарбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочных металлов, фосфатов щелочных металлов, цитратов щелочных металлов или физиологически приемлемых аминов.

21. Способ по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что основание является гидроксидным основанием, предпочтительно гидроксидом натрия.

22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что неионный полимер является
30 неионным полимером на основе целлюлозы, при этом предпочтительно неионный полимер выбран из метилцеллюлозы (МЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что неионным полимером является ГПМЦ.

24. Способ по любому из пп. 17 - 23, отличающийся тем, что ядро покрывают

препаратом внутреннего слоя покрытия до тех пор, пока количество нанесенного на ядро неионного полимера не будет составлять от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг/см², предпочтительно приблизительно 3 мг/см², в расчете на сухую массу неионного полимера.

5 25. Способ по любому из пп. 17 - 24, отличающийся тем, что буферный агент присутствует в препарате внутреннего слоя покрытия в количестве от более приблизительно 20 до приблизительно 50 мас.%, необязательно, от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 40 мас. %, или приблизительно 30 мас.%, в расчете на сухую массу неионного полимера.

10 26. Способ по любому из пп. 17 – 25, отличающийся тем, что буферный агент выбран из группы, состоящей из карбоновой кислоты, содержащей от 1 до 16 атомов углерода, соли щелочного металла, соли щелочноземельного металла, соли аммония и растворимой соли металла.

27. Способ по любому из пп. 17 - 26, отличающийся тем, что буфер является солью фосфорной кислоты, предпочтительно буфер является дигидрофосфатом калия.

15 28. Способ по любому из пп. 17 - 27, отличающийся тем, что препарат внешнего слоя покрытия содержит смесь энтеросолюбильного полимера и ферментативно разлагаемого полимера, который восприимчив к воздействию ферментов толстой кишки.

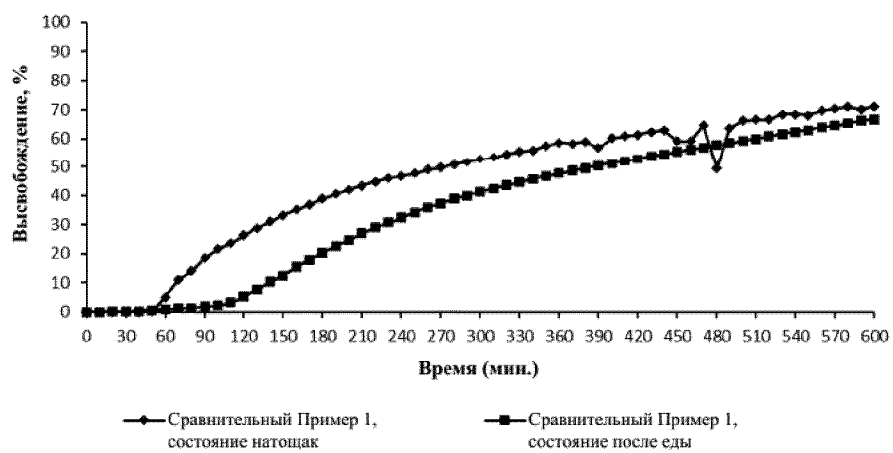
20 29. Способ по п. 28 отличающийся тем, что ферментативно разлагаемый полимер и энтеросолюбильный полимер присутствуют в препарате внешнего слоя покрытия в соотношении более 10:90, необязательно, более 60:40, или от приблизительно 60:40 до приблизительно 80:20, или от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, или приблизительно 75:25, или приблизительно 50:50.

25 30. Способ по п. 28 или п. 29, отличающийся тем, что ядро, покрытое внутренним покрытием, покрывают препаратом внешнего слоя покрытия до тех пор, пока количество энтеросолюбильного полимера, нанесенного на ядро с внутренним слоем покрытия, не будет составлять от приблизительно 3 до 10 мг/см², предпочтительно приблизительно 5 мг/см², в расчете на сухую массу энтеросолюбильного полимера.

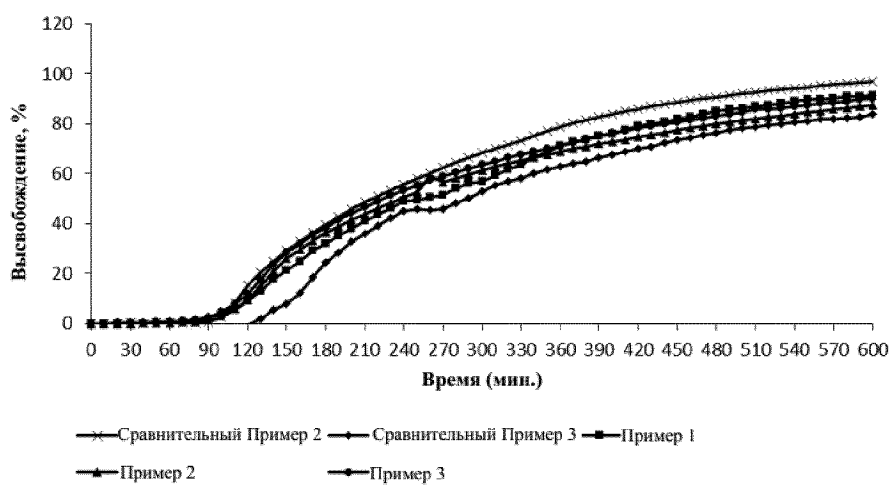
30 31. Способ по любому из пп. 17 - 30, отличающийся тем, что включает первоначальное покрытие ядра препаратом изолирующего слоя покрытия, содержащим пленкообразующий неионный полимер в растворителе, с получением изолированного ядра для покрытия его препаратом внутреннего слоя покрытия.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что неионный полимер в препарате изолирующего слоя покрытия идентичен неионному полимеру в препарате внутреннего слоя покрытия.

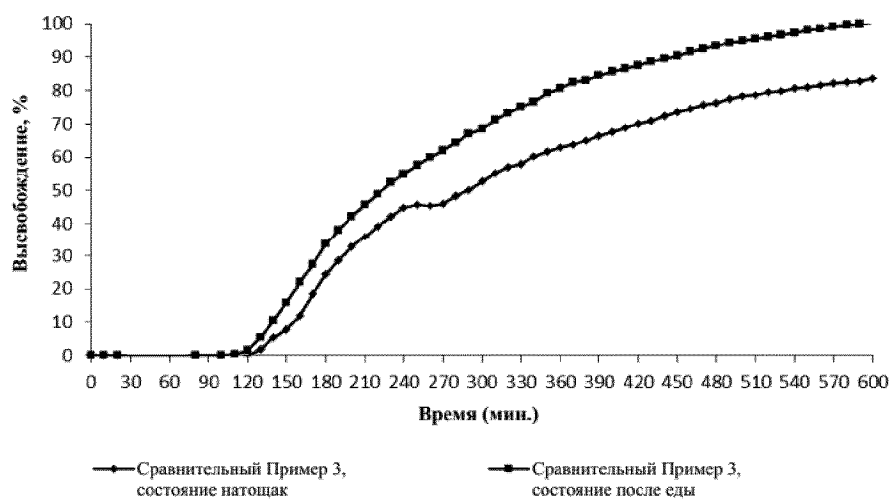
35



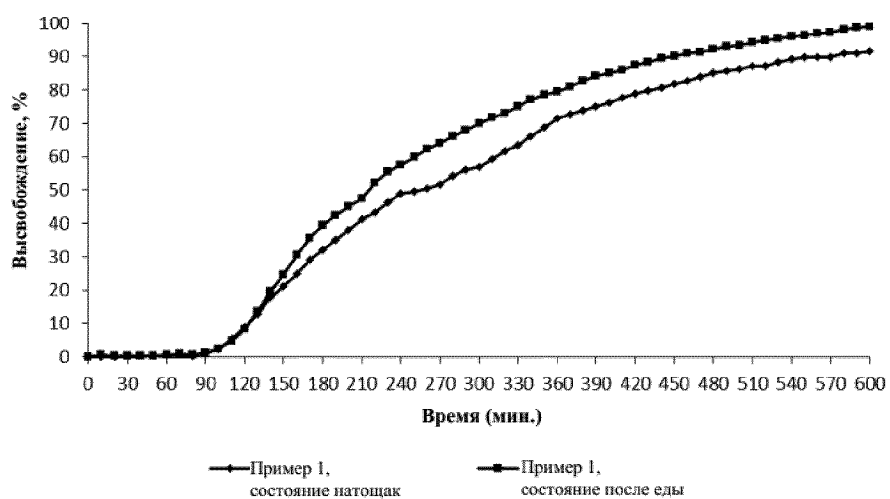
ФИГ. 1



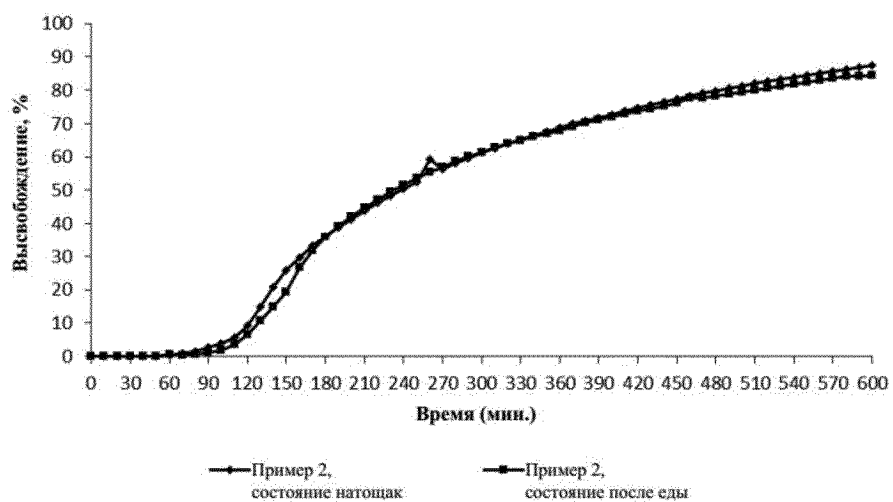
ФИГ. 2



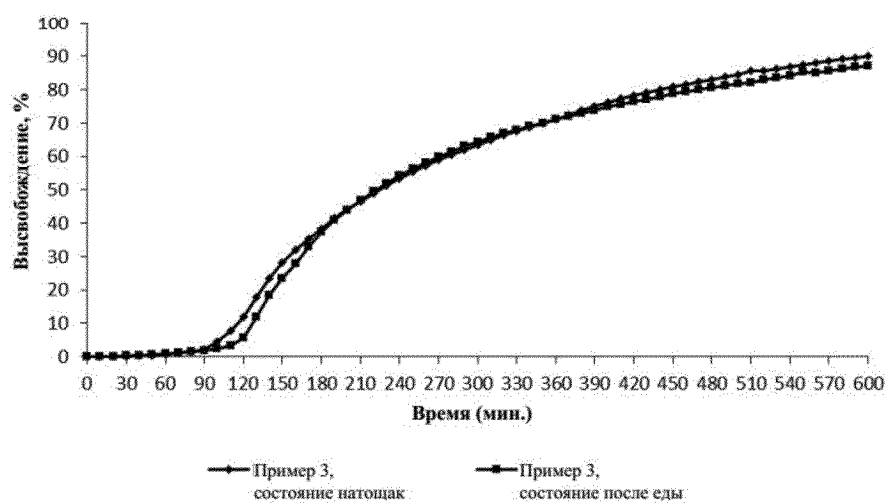
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6