

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290152 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2020.08.16

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) АДГЕЗИВНЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИХ

(31) 62/887,816

(32) 2019.08.16

(33) US

(86) PCT/IL2020/050900

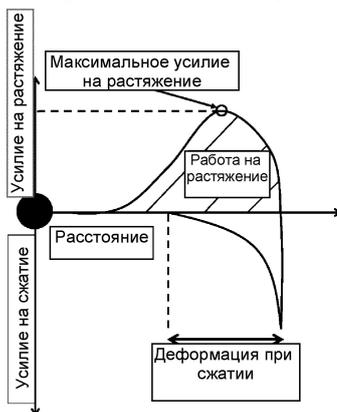
(87) WO 2021/033180 2021.02.25

(71) Заявитель:
АМД ФАРМА ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Пенхаси Адель (IL)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложена микрочастица для введения фармацевтической композиции в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, содержащая ядро, содержащее по меньшей мере одну фармацевтическую композицию; по меньшей мере один эксципиент первый слой покрытия, содержащий биоадгезивный материал; необязательно каналообразующий агент; пленкообразующий полимер и сшивающий агент, причем указанный сшивающий агент взаимодействует с указанным пленкообразующим полимером при воздействии водной среды.



A1

202290152

202290152

A1

АДГЕЗИВНЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИХ

Область техники настоящего изобретения

- 5 Настоящее изобретение относится к области фармацевтики, в частности к адгезивной микрочастице для доставки лекарственных средств и продукту, содержащему ее, в частности предназначенному для направленной доставки фармацевтических композиций в верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

10 Уровень техники настоящего изобретения

- Системы контролируемого высвобождения для доставки лекарственных средств часто разрабатывают для введения лекарственных средств в определенные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Зачастую при применении определенных лекарственных средств возникает проблема, связанная с определением конкретного участка абсорбции, поскольку за пределами этого участка лекарство может слабо абсорбироваться или вообще не абсорбироваться в организме человека.

Необходимые скорость и степень абсорбции обеспечивают достижение заданного уровня активного вещества лекарственного средства в крови, что напрямую связано с безопасностью и эффективностью лекарственного средства.

- 20 Некоторые лекарственные средства обладают ограниченной поверхностью абсорбции в ЖКТ, что чрезвычайно затрудняет обеспечение эффективных композиций с контролируемым высвобождением, содержащих эти лекарственные средства, и часто приводит к получению конечных фармацевтических композиций, которые требуется вводить несколько раз в день или которые имеют высокий риск развития токсических или
- 25 существенных побочных эффектов.

Кроме того, помимо определения конкретного участка абсорбции лекарственного средства, большое значение имеет время нахождения лекарственного средства на нужном участке. При применении некоторых лекарственных средств, особенно нейроактивных

препаратов, пациент может столкнуться с побочными действиями или снижением эффективности при значительном изменении концентрации препарата в сыворотке крови.

- В пределах всего ЖКТ есть определенные участки, абсорбция лекарственных средств в которых может быть затруднена по сравнению с другими участками, такими как, например, желудок, характеризующийся кислой средой и постоянным выделением слизи на его стенках, и двенадцатиперстная кишка, считающаяся оптимальным местом для абсорбции некоторых лекарственных средств, в частности из-за выделения желчи, которые фактически представляют собой довольно короткий сегмент в пределах всего ЖКТ.
- 10 Таким образом, необходимо разрабатывать специальные композиции и способы контроля абсорбции фармацевтических агентов, поступающих в определенные участки ЖКТ.

Сущность настоящего изобретения

- Согласно некоторым показательным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена биоадгезивная микрочастица, содержащая одну или более фармацевтических композиций, причем микрочастица содержит один или более фармацевтических агентов, которые должны абсорбироваться в организме человека в одном или более отделах ЖКТ, предпочтительно в верхних отделах ЖКТ.
- 15

- Согласно некоторым показательным вариантами реализации в настоящем изобретении предложена микрочастица для введения фармацевтической композиции в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, содержащая:
- 20

ядро, содержащее

по меньшей мере одну фармацевтическую композицию;

по меньшей мере один эксципиент

первый слой покрытия, содержащий

- 25 биоадгезивный материал;
необязательно каналобразующий агент;
пленкообразующий полимер; и
сшивающий агент

- причем указанный сшивающий агент взаимодействует с указанным пленкообразующим полимером при воздействии водной среды.
- 30

Согласно некоторым показательным вариантам реализации, ядро может дополнительно содержать гидрофильный компонент и связующее вещество.

Согласно некоторым показательным вариантами реализации первый слой может дополнительно содержать каналообразующий агент.

5 Согласно некоторым показательным вариантами реализации биоадгезивный материал может быть выбран из одной или более следующих групп материалов:

- 10 a. Полианионные полимеры, выбранные из группы, включающей поликарбофил USP, сшитые полимеры полиакриловой кислоты, такие как Карбопол 974P NF (карбомер гомополимер типа В), Карбопол 971P NF (карбомер гомополимер типа А), Карбопол 934P NF (Карбомер 934P), Карбопол 71 G, Карбопол 980 NF (карбомер гомополимер типа С), Карбопол 981 NF, Карбопол 5964 EP, Карбопол 940 NF, Карбопол 941 NF, Карбопол 1342 NF, Карбопол 934 NF, Карбопол ETD 2020 NF, Карбопол Ultrez 10 NF, Карбопол TR-1 NF, Карбопол TR-2 NF или их комбинации.
- 15 b. Поликатионные полимеры, выбранные из группы, включающей катионный крахмал, катионный поливиниловый спирт, катионный полисахарид и/или катионную камедь.

Согласно некоторым показательным вариантам реализации биоадгезивный материал может предпочтительно представлять собой поликарбофил USP.

20 Согласно некоторым показательным вариантам реализации сшивающий агент может представлять собой композицию, которая позволяет сшивать пленкообразующий полимер *in situ*, и выбран из группы, включающей кофейную кислоту, дубильную кислоту, цикориевую кислоту, карбодимид, генипин, галловую кислоту, борную кислоту и тетраборат натрия (буру).

25 Согласно некоторым показательным вариантам реализации каналообразующий агент может содержать полимер, выбранный из группы, включающей низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ), низкомолекулярный полиэтиленоксид (ПЭО), низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП), низкомолекулярный поливиниловый спирт (ПВС), низкомолекулярную натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ),
30 низкомолекулярную гидроксипропилцеллюлозу (ГЭК).

Согласно некоторым показательным вариантам реализации каналобразующий агент может представлять собой низкомолекулярный ПВП с молекулярной массой менее 30 килодальтон.

5 Согласно некоторым показательным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен продукт, содержащий микрочастицу настоящего изобретения, причем продукт может содержать микрочастицы разного диаметра или по существу одинакового диаметра.

10 Согласно некоторым показательным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ получения микрочастицы настоящего изобретения, причем ядро можно получить грануляцией или экструзией.

Описание чертежей

На фигуре 1 изображена схема испытания биоадгезивного материала на растяжение согласно некоторым показательным вариантам реализации настоящего изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

15 Согласно некоторым показательным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена биоадгезивная микрочастица, содержащая одну или более фармацевтических композиций, причем микрочастица содержит один или более фармацевтических агентов, которые должны абсорбироваться в организме человека в одном или более отделах ЖКТ, предпочтительно в верхних отделах ЖКТ.

20 Лекарственные средства обычно классифицируют с помощью системы биофармацевтической классификации (БКС), которая делит фармацевтические композиции для перорального приема на четыре основных класса в зависимости от их растворимости и способности проникать сквозь стенку кишечника.

Классификация лекарственных средств согласно БКС:

25 Класс I - высокая проницаемость, высокая растворимость

Класс II - высокая проницаемость, низкая растворимость

Класс III - низкая проницаемость, высокая растворимость

Класс IV - низкая проницаемость, низкая растворимость.

Согласно некоторым вариантам реализации термин «фармацевтическая композиция», также именуемый в настоящем изобретении как «указанное действующее вещество» или «активный фармацевтический ингредиент (АФИ)», может включать любое подходящее лекарственное средство из классов I, II, III и IV, предпочтительно из класса I и/или II.

Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция может быть выбрана из группы, включающей кофеин, карбамазепин, флувастатин, кетопрофен, метопролол, напроксен, пропранолол, теофиллин, верапамил, дилтиазем, габапентин, леводопа, дивалпрокс натрия, итраконазол и его аналоги, флуконазол, терконазол, кетоконазол и саперконазол, гризеофульвин и родственные соединения, такие как гризеовердин, противомаларийные препараты, иммуномодуляторы, например, циклоспорин, сердечно-сосудистые препараты (например, дигоксин и спиронолактон), ибупрофен, даназол, альбендазол, клофазимин, ацикловир, карбамазепин, белки, пептиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, олигомеры нуклеиновых кислот, вирусы, неомицин В, каптоприл, атенолол, вальпроевая кислота, ставудин, сальбутамол, ацикловир, метотрексат, ламивудин, эргометрин, ципрофлоксацин, амилорид, каспофунгин, клоротиазид, тобрамицин, циклоспорин, аллопуринол, ацетазоламид, доксициклин, дапсон, налидиксовая кислота, сульфаметоксазол, такролимус и паклитаксел.

Согласно некоторым вариантам реализации биоадгезивная микрочастица настоящего изобретения может включать один или более фармацевтических агентов вместе с по меньшей мере одним биоадгезивным связующим и, необязательно, по меньшей мере одним гидрофильным компонентом.

Согласно некоторым показательным вариантам реализации термин «микрочастица» может включать любые подходящие частицы маленького размера, включая, например, гранулы, шарики, частицы, зерна, сферы и тому подобные.

Согласно некоторым вариантам реализации применение микрочастиц согласно настоящим вариантам реализации позволяет увеличить площадь поверхности по сравнению с таблеткой или крупной частицей, что, например, напрямую влияет на скорость и/или степень абсорбции АФИ.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения термин «биоадгезив», «биоадгезивный полимер» или «биоадгезивный материал» может относиться к

биоадгезивным композициям, раскрытым в настоящем изобретении, включая материалы, которые содержат один или более дополнительных компонентов в дополнение к биоадгезивным полимерам и биоадгезивным композициям настоящего изобретения.

5 Согласно некоторым вариантам реализации биоадгезивы могут также включать смеси одного или более биоадгезивных полимеров.

В некоторых вариантах реализации изобретения термин «биоадгезивные полимеры» может использоваться, чтобы отсылать как к композициям, в которых полимер сам по себе является биоадгезивным, так и к композициям, в которых полимер, не обладающий или обладающий слабой биоадгезивностью, комбинируется с соединением, которое
10 придает биоадгезивные свойства композиции в целом, как подробно описано в настоящем изобретении.

Биоадгезивный материал может в целом относиться к материалу, обладающему способностью к адгезии на биологической поверхности в течение длительного периода времени. Биоадгезия требует наличия контакта между биоадгезивным материалом и
15 поверхностью рецептора, такого, чтобы биоадгезивный материал проник в углубление на поверхности (например, ткани и/или слизи).

Согласно некоторым показательным вариантам реализации биоадгезив может включать любые высокомолекулярные сшитые полимеры полиакриловой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации такие полимеры могут различаться по плотности сшивания и могут быть сгруппированы по следующим категориям.
20

I. Полимеры акриловой кислоты, сшитые аллиловой сахарозой или аллиловым пентаэритритом (также известные как Карбопол гомополимеры).

II. Полимеры акриловой кислоты и C10-C30 алкил акрилата, сшитые аллил пентаэритритом (также известные как Карбопол сополимеры).

25 III. Карбомер гомополимер или карбомер сополимер, который содержит блок-сополимер полиэтиленгликоля и длинноцепочечный эфир алкиловой кислоты (также известные как Карбопол интерполимеры).

Согласно некоторым показательным вариантам реализации биоадгезив может быть выбран из одной или более следующих групп материалов:

1. Полианионные полимеры, выбранные из группы, включающей поликарбофил АА-1 USP, сшитые полимеры полиакриловой кислоты, такие как Карбопол 974P NF (карбомер гомополимер типа В), Карбопол 971P NF (карбомер гомополимер типа А), Карбопол 934P NF (Карбомер 934P), Карбопол 71 G, Карбопол 980 NF (карбомер гомополимер типа С), Карбопол 981 NF, Карбопол 5964 EP, Карбопол 940 NF, Карбопол 941 NF, Карбопол 1342 NF, Карбопол 934 NF, Карбопол ETD 2020 NF, Карбопол Ultrez 10 NF, Карбопол TR-1 NF, Карбопол TR-2 NF или их комбинации.
2. Поликатионные полимеры, выбранные из группы, включающей катионный крахмал, катионный поливиниловый спирт, катионный полисахарид и/или катионную камедь. Более предпочтительно поликатионный полимер может представлять собой хитозан, который является линейным полисахаридом. Согласно некоторым вариантам реализации хитозан имеет степень деацетилирования от 80% до более чем 95%. Хитозан также может иметь вязкость от 50 мПа до 800 мПа. Хитозан, необязательно, может быть карбоксиметилхитозаном, триметилхитозаном или кватернизированным хитозаном. Катионный крахмал или полисахарид, необязательно, может включать полиглюкозамин, один из компонентов хитозана. Например, катионный полимер, необязательно, может быть β -1,4-полимером D-глюкозамина или β -1,4-полимером D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамином. Необязательные неограничивающие примеры катионной камеди могут включать, не ограничиваясь приведенным списком, катионный гуар, катионный гидроксипропил гуар и их комбинации.
- В другом варианте реализации поликатионный полимер может представлять собой катионный поливиниловый спирт, неограничивающие примеры которого включают метилхлоридную четвертичную соль привитого сополимера поли(диметиламиноэтилакрилата)/поливинилового спирта или метилсульфатную четвертичную соль привитого сополимера поли(диметиламиноэтилакрилата)/поливинилового спирта, поливиниловый спирт, который содержит боковую четвертичную аммониевую соль, и их комбинации, или любой другой фармацевтически приемлемый катионный поливиниловый спирт, известный в данной области техники.

Согласно некоторым вариантам реализации биоадгезив представляет собой высокомолекулярный полимер акриловой кислоты, сшитый с дивинилгликолем,

например, поликарбофил, USP (Noveon®). Согласно некоторым вариантам реализации данный биоадгезив способен улучшить доставку активных ингредиентов к различным слизистым оболочкам.

5 Согласно некоторым показательным вариантам реализации поликарбофил может присутствовать в концентрации от 40-90% от состава, предпочтительно от 60-90%, наиболее предпочтительно около 70%.

10 Согласно некоторым показательным вариантам реализации микрочастица может включать каналобразующий агент, способствующий образованию пор в микрочастице, например, для инициирования экструзии фармацевтической композиции из микрочастицы в окружающую среду.

15 Согласно некоторым вариантам реализации термин «каналобразующий агент» может включать любой подходящий водорастворимый полимер, включая, например, низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой менее 30 кД, низкомолекулярный полиэтиленоксид (ПЭО) с молекулярной массой менее 20 кД, низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой менее 30 кД, низкомолекулярный поливиниловый спирт (ПВС) с молекулярной массой менее 31 кД, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ) низкой вязкости (например, 7L и 7L2), гидроксипропилцеллюлозу низкой вязкости (ГЭК) (например, 250 JR или 250 LR) или их комбинацию.

20 Согласно некоторым вариантам реализации, каналобразующий агент предпочтительно может представлять собой низкомолекулярный ПВП с молекулярной массой менее 30 килодальтон.

25 Согласно некоторым показательным вариантам реализации термин «пленкообразующий полимер (ПОП)» может относиться к любому подходящему полимеру, способному образовывать сшитую пленку *in situ* в водной среде, включая, например, гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), поливиниловый спирт (ПВС) и/или гидролизованный желатин.

Согласно некоторым показательным вариантам реализации сшивающий агент может быть применен для обеспечения сшивания пленкообразующего полимера *in situ*.

Согласно некоторым вариантам реализации термин «сшивающий агент», используемый в настоящем изобретении, может включать композицию, выбранную из группы, включающей кофейную кислоту, дубильную кислоту, цикориевую кислоту, карбодиимид и генипин, галловую кислоту, борную кислоту, тетраборат натрия (буру).

- 5 Согласно некоторым вариантам реализации изобретения сшивающий агент может активироваться при контакте с водной средой. Согласно некоторым вариантам реализации сшивающий агент может быть растворен в органическом растворителе и не активироваться при применении в покрытии гранулы, но может активироваться в организме человека при воздействии воды.
- 10 Согласно некоторым вариантам реализации термин «активироваться» применительно к сшивающему агенту может означать, что водная среда может вызвать межмолекулярное взаимодействие между сшивающим агентом и пленкообразующим полимером, например, препятствуя растворению пленкообразующего полимера путем сшивания с пленкообразующим полимером с помощью сшивающего агента.
- 15 Двенадцатиперстная кишка может быть участком, на котором материалы практически не адгезируются, поскольку ворсинки двенадцатиперстной кишки имеют листообразный вид, являясь структурой, поддающейся гистологической идентификации, и железы Бруннера, выделяющие слизь, находятся только в двенадцатиперстной кишке. Стенка двенадцатиперстной кишки также состоит из очень тонкого слоя клеток, образующих мышечную пластинку слизистой оболочки.
- 20

Другие участки ЖКТ, где затруднена адгезия материалов, могут включать желудок, отличающийся повышенной кислотностью и слизистой оболочкой, а также тощую кишку.

- Согласно некоторым показательным вариантам реализации уникальное сочетание компонентов микрочастицы настоящего изобретения может оказывать положительное влияние на уровень адгезии на выстилке стенки двенадцатиперстной кишки, а также на выстилке желудка и/или тощей кишки.
- 25

- Согласно некоторым вариантам реализации микрочастица может представлять собой непокрытую частицу, включающую один или более фармацевтических агентов вместе с по меньшей мере одним биоадгезивным связующим, по меньшей мере одним гидрофильным компонентом и, необязательно, связующим веществом.
- 30

Согласно некоторым вариантам реализации микрочастица может представлять собой частицу с покрытием, содержащую ядро, содержащее один или более фармацевтических агентов, необязательно, гидрофильный компонент и, необязательно, связующее вещество;

5 Первый слой, содержащий биоадгезивный полимер, гидрофильный компонент и пленкообразующий полимер.

Согласно некоторым вариантам реализации пленкообразующий полимер может включать один полимер или смесь пленкообразующих полимеров, причем пленкообразующий полимер может быть растворимым или нерастворимым (в воде или желудочном соке).

10 Согласно некоторым показательным вариантам реализации комбинация некоторых важных параметров, таких как большая площадь поверхности системы доставки лекарственных средств, которая формируется за счет относительно маленького размера частиц микрочастиц и гидрофильности микрочастиц, которая обусловлена присутствием гидрофильных компонентов в составе пленочного покрытия, таких как гидрофильно-импрегнирующий агент (например, высокомолекулярный полиэтиленоксид),
15 гидрофильный каналобразующий агент (каналообразователь), и гидрофильный пленкообразующий полимер, который подвергается сшиванию *in situ* гидрофильным сшивающим агентом, и, наконец, гидрофильный биоадгезивный полимер, который в частности способствует немедленному и быстрому процессу смачивания системы доставки лекарственных средств после попадания в желудочный сок и, таким образом,
20 адгезии в верхних отделах ЖКТ, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка и тощая кишка.

Согласно некоторым показательным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, также относящаяся в настоящем изобретении к продукту, содержащая множество микрочастиц согласно настоящему изобретению.

25 Согласно некоторым показательным вариантам реализации микрочастицы, содержащиеся в композиции, могут иметь по существу одинаковый размер и/или диаметр, например, для обеспечения определенной унифицированной скорости высвобождения.

Согласно некоторым вариантам реализации размер микрочастиц определяет скорость и/или степень абсорбции действующего вещества.

Метод БЭТ направлен на объяснение физической адсорбции молекул газа на твердой поверхности и служит основой для важного метода анализа для измерения удельной площади поверхности материалов.

5 Согласно некоторым вариантам реализации размер микрочастиц может находиться в диапазоне от 100 до 1500 микрон, предпочтительно от 300 до 1200 микрон и наиболее предпочтительно от 500 до 1000 микрон.

Согласно некоторым вариантам реализации при воздействии водной среды в организме человека на поверхности микрочастицы настоящего изобретения множество пор может образоваться, например, вследствие растворения каналобразующего агента (агентов).

10 Размер, форма, объем пор, распределение пор микрочастицы могут напрямую влиять на площадь поверхности и, следовательно, на скорость и/или степень высвобождения фармацевтической композиции из микрочастицы.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена система доставки, содержащая множество микрочастиц различных размеров,
15 необязательно содержащих растворимые или нерастворимые полимеры, обеспечивающие немедленное высвобождение, длительное высвобождение или их комбинацию.

Пример 1

Эксперимент проводили для проверки механизма действия системы доставки настоящего изобретения, основанной на микрокапсулировании активных материалов. Уникальность
20 системы прежде всего заключается в том, что биоадгезивные свойства слоя покрытия активируются преимущественно после того, как система подвергается воздействию рН двенадцатиперстной кишки. Затем система задерживается в двенадцатиперстной кишке для контролируемого высвобождения активного материала непосредственно в двенадцатиперстной кишке, обеспечивая длительное высвобождение для достижения
25 режима приема один раз в день или два раза в день.

В ходе эксперимента приготовили несколько составов для проверки их биоадгезивных свойств *in vitro* и испытали с помощью специального тестера на растяжение (TA.XTRplus Texture Analyzer от компании Texture Technologies, Скарсдейл, штат Нью-Йорк) в смоделированных условиях верхних отделов ЖКТ.

Задача эксперимента состояла в том, чтобы оценить:

1. Являются ли составы биоадгезивными?
2. Зависит ли сила биоадгезии от рН, и если зависит, то является ли она самой высокой при рН двенадцатиперстной кишки?
- 5 3. Активируются ли биоадгезивные свойства в частности при рН дуоденальной жидкости или также при рН желудочного сока?
4. Может ли скрининг составов с помощью испытания привести к получению конкретного состава, который способен обеспечить самую высокую силу биоадгезии?
5. Может ли способ получения образцов пленки повлиять на их адгезивные свойства?

10 Способ

В ходе эксперимента приготовили десятки различных типов составов пленок в форме маленьких дисков. В качестве подложки использовали синтетическую слизь, имитировавшую по своему химическому составу естественную слизь, находящуюся в желудочно-кишечном тракте. Испытания проводили с использованием тестера на растяжение (TA.XTRplus Texture Analyzer от компании Texture Technologies, Скарсдейл, штат Нью-Йорк). Перед испытанием образцы смачивали, капая на них определенный объем различных буферных растворов, соответствующих (по значению рН) либо дуоденальной жидкости, либо желудочному соку.

Результаты и выводы по испытанным образцам:

- 20 1. Все составы действительно имеют биоадгезивные свойства.
2. Установили, что биоадгезия зависит от рН.
3. Оптимальную адгезию обнаружили в частности при рН двенадцатиперстной кишки. При рН внутрижелудочной среды, которая характеризуется более высоким уровнем кислотности, сила адгезии была крайне низкой, что указывает на более низкую
- 25 способность к адгезии на стенке желудка.
4. Среди различных композиций пленок удалось найти конкретный состав, который преимущественно обеспечивал наиболее высокую силу адгезии.

5. Уникальный способ получения некоторых составов существенно влиял на адгезионную способность.

Образец №	ГПЦ	Дубильная кислота	Поликарбирил AA – 1 [%]	Новая формула [ГПЦ + Дубильная кислота: Поликарбирил]	Результаты (мН) [Испытание на адгезию] Сила ср.	Работа СР (МН*мм)
1	X	-	-	100:0	346,964	105,238
1*	X	X	-	100:0	130,259	32,228
1.1	X	X	30	77:23	40,886	45,840
1.2	X	X	40	70:30	37,843	33,087
1.3	X	X	50	62:38	38,656	42,061
1.4	X	X	60	54:46	105,290	42,702
1.5	X	X	70	30:70	184,431	87,692
1.6	X	X	80	20:80	123,638	49,013
1.7	X	X	90	10:90	107,497	10,192
1.8	X	X	100	0:100		

5 Не смотря на то, что настоящее изобретение было описано на некоторых конкретных примерах, возможны многие модификации и вариации настоящего изобретения. В связи с этим следует понимать, что в пределах объема прилагаемой формулы настоящего изобретения настоящее изобретение может быть реализовано иным образом, нежели описано в конкретных примерах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микрочастица для введения фармацевтической композиции в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, содержащая:

ядро, содержащее

5 по меньшей мере одну фармацевтическую композицию;

по меньшей мере один эксципиент

первый слой покрытия, содержащий

биоадгезивный материал;

необязательно каналобразующий агент;

10 пленкообразующий полимер; и

сшивающий агент

причем указанный сшивающий агент взаимодействует с указанным пленкообразующим полимером при воздействии водной среды.

15 2. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что указанное ядро дополнительно содержит гидрофильный компонент и связующее вещество.

3. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что первый слой дополнительно содержит каналобразующий агент.

4. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что биоадгезивный материал выбран из одной или более следующих групп материалов:

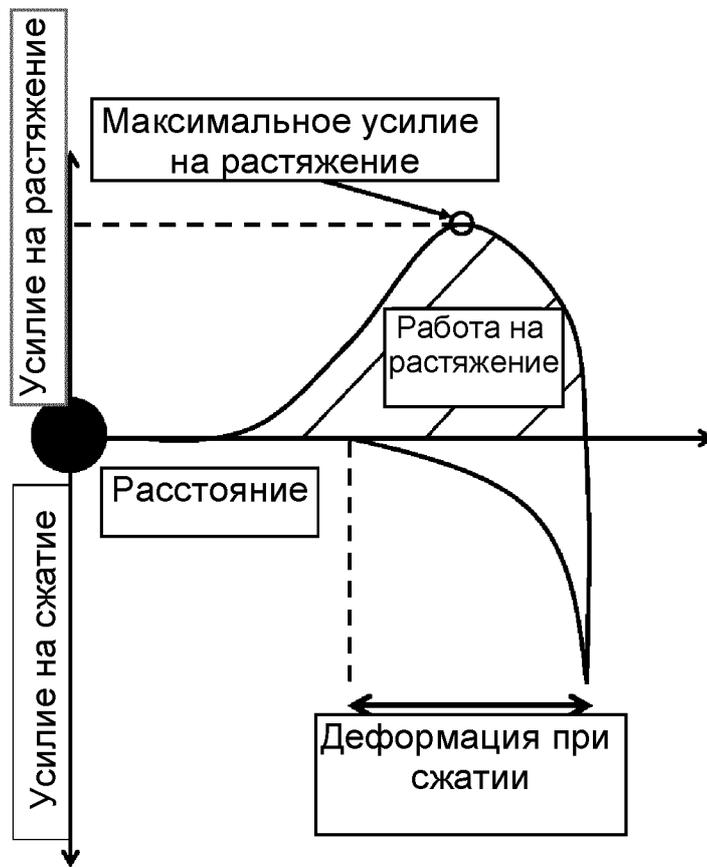
20 с. Полианионные полимеры, выбранные из группы, включающей поликарбофил USP, сшитые полимеры полиакриловой кислоты, такие как Карбопол 974P NF (карбомер гомополимер типа В), Карбопол 971P NF (карбомер гомополимер типа А), Карбопол 934P NF (Карбомер 934P), Карбопол 71 G, Карбопол 980 NF (карбомер гомополимер типа С), Карбопол 981 NF, Карбопол 5964 EP, Карбопол 940 NF, Карбопол 941 NF, Карбопол 1342 NF, Карбопол 934 NF, Карбопол ETD 2020 NF, Карбопол Ultrez 10 NF, Карбопол TR-1 NF, Карбопол TR-2 NF или их комбинации.

25 d. Поликатионные полимеры, выбранные из группы, включающей катионный крахмал, катионный поливиниловый спирт, катионный полисахарид и/или катионную камедь.

30

5. Микрочастица по п. 4, отличающаяся тем, что биоадгезивный материал содержит поликарбофил USP.

6. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что указанный сшивающий агент представляет собой композицию, которая позволяет сшивать пленкообразующий полимер *in situ*, и выбран из группы, включающей кофейную кислоту, дубильную кислоту, цикориевую кислоту, карбодиимид, генипин, галловую кислоту, борную кислоту и тетраборат натрия (буру).
5
7. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что каналобразующий агент содержит полимер, выбранный из группы, включающей низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ), низкомолекулярный полиэтиленоксид (ПЭО), низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП), низкомолекулярный поливиниловый спирт (ПВС),
10 низкомолекулярную натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ), низкомолекулярную гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭК).
8. Микрочастица по п. 1, отличающаяся тем, что каналобразующий агент представляет собой низкомолекулярный ПВП с молекулярной массой менее 30 килодальтон.
9. Продукт, содержащий микрочастицу по п. 1, причем указанный продукт содержит
15 микрочастицы разного диаметра.
10. Продукт, содержащий микрочастицу по п. 1, причем указанный продукт содержит микрочастицы по существу одинакового диаметра.
11. Способ получения микрочастицы по п. 1, причем указанное ядро получают грануляцией или экструзией.



Фиг. 1