



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27239 (13) C2

(51) 6 A61K9/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ОРАЛЬНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА З ВИВІЛЬНЕННЯМ У ТОВСТІЙ КИШЦІ ТА ЇЇ ОБОЛОНКА

(21) 93002397

(22) 22.10.1993

(24) 15.08.2000

(31) P4236025 0

(32) 24.10.1992

(33) DE

(46) 15.08.2000, Бюл. №3, 2000 р.

(72) Сіфке Верена (DE), Ханстейн Ульріх (DE),

Векенман Ханс Пітер (DE), Бауер Курт (DE)

(73) Мерк Патент ГМБХ (DE)

(56) 1. DATABASE WPI, Week 8630, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-194734 &amp; JP-A-61 129 138 (TAKEDA CHEMICAL IND KK), 17 July 1986.

(57) 1 Оральная лекарственная форма с высвобождением в толстой кишке, содержащая, по ме-

ньшей мере, одно активное вещество и, по меньшей мере, одну покрывающую активное вещество оболочку, которая содержит, по меньшей мере, нерастворимое в воде и пищеварительных соках пленкообразующее вещество, отличающаяся тем, что оболочка дополнительно содержит, по меньшей мере, один циклодекстрин и/или, по меньшей мере, одну из его производных

2 Оболочка оральной лекарственной формы с высвобождением в толстой кишке, содержащая, по меньшей мере, одно нерастворимое в воде и пищеварительных соках пленкообразующее вещество, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит, по меньшей мере, один циклодекстрин и/или, по меньшей мере, одну из его производных

Предметом изобретения является новая оральная лекарственная форма, содержащая по меньшей мере одно активное вещество и по меньшей мере окружающий активное вещество материал оболочки, который содержит нерастворимое в воде и пищеварительных соках пленкообразующее вещество, отличающаяся тем, что материал оболочки дополнительно содержит циклодекстрин и/или по меньшей мере одну из его производных. Кроме того, предметом изобретения является материал оболочки для оральных форм, содержащий по меньшей мере нерастворимое в воде и пищеварительных соках пленкообразующее вещество, отличающийся тем, что он дополнительно содержит по меньшей мере циклодекстрин и/или по меньшей мере одну из его производных

В основу изобретения была положена задача создания оральных лекарственных форм, у которых активное вещество освобождается целенаправленно в толстую кишку. Сами по себе лекарственные формы подобного рода известны

Как правило, они содержат резистентную в желудке и тонком кишечнике оболочку, которая разлагается лишь в толстой кишке и благодаря этому обеспечивается освобождение активного вещества. Так, в Европейском патенте № 0485840 A2 описано покрывное средство, которое содержит разлагающийся в толстой кишке полисахарид и в смеси с ним полимерный материал. Однако подобного рода материалы для покрытий имеют определенные недостатки. Так, они хрупкие и активные вещества не всегда специфически

освобождаются в толстой кишке.

В изложенной заявке ФРГ описываются производные галактоманна для покрытия или заполнения активных веществ лекарственных средств. В случае этих производных галактоманна речь идет о новых веществах, токсикологическая благонадежность которых до сих пор еще не подтверждена.

В других случаях, например, при использовании микрокапсул с полупроницаемыми оболочками, например, этилцеллюлозы, освобождение активных веществ подвержено большим индивидуальным колебаниям

Эти недостатки известных лекарственных форм устраняются или по меньшей мере уменьшаются с помощью описанной выше лекарственной формы

В качестве лекарственных форм пригодными, в частности, являются таблетки, драже, капсулы, пилюли, шарики, гранулы, кристаллы или порошки. Лекарственная форма может существовать также в заделке, которая по меньшей мере содержит активное вещество, которое вместе по меньшей мере с циклодекстрином заключено в нерастворимом в пищеварительных соках пленкообразующем веществе

В качестве пленкообразующего вещества в соответствии с изобретением предпочтительно пригодными являются полиакрилаты, полиметакрилаты, а также их сополимеры, а также этилцеллюлозы, особенно высокозамещенные этилцеллюлозы. Особенно предпочтительно используют

(19) UA (11) 27239 (13) C2

стандартные дисперсии, которые содержат сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты и имеют небольшое содержание четвертичных аммониевых групп, причем молярное соотношение находится примерно в пределах от 1 : 10 до 1 : 50, предпочтительно от 1 : 20 до 1 : 40, и средний молекулярный вес составляет примерно 150000

Использованные в соответствии с изобретением циклодекстрины являются  $\alpha$ -гликозидно связанными олигосахаридами, в противоположность  $\beta$ -гликозидно связанным полисахаридам, которые используются в соответствии с Европейским патентом № 0486840

В качестве циклодекстрина ("CD", семь единиц глюкозы) предпочтительным является  $\alpha$ -циклодекстрин. Однако пригодны также  $\beta$ -циклодекстрин (шесть единиц глюкозы) и  $\gamma$ -циклодекстрин (восемь единиц глюкозы). В качестве производных циклодекстринов в расчет принимаются гидроксипропил-CD, гидроксизтил-CD, поли-CD

Материал оболочки в соответствии с изобретением может содержать другие вспомогательные вещества и/или добавки. Так, предпочтительной является добавка пластификаторов. В качестве таковых особенно предпочтительно пригодными являются сложные алкиловые эфиры дикарбоновой или трикарбоновой кислоты, как, например, диэтилфталат ("DEP") или триэтилцитрат ("TEC"). Как можно различить в поляризационный микроскоп, циклодекстрин существует в содержащих триэтилцитрат материалах в основном в неизменном виде, в случае с содержащими диэтилфталат материалами напротив можно видеть кристаллическую структуру. Другими пригодными пластификаторами являются, например, (другие) сложные эфиры лимонной и винной кислот (ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, трибутилцитрат), глицерин и сложные эфиры глицерина (глицериндиацетат, глицеринтриацетат, ацетилированные моноглицериды, касторовое масло), сложные эфиры фталевой кислоты (дибутилфталат, диамилфталат, диметилфталат, дипропилфталат, ди-(2-метокси- или -этоксизтил)-фталат, этилфталат и бутилфталатилил- и -бутилглицерат), спирты (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль с различной длиной цепей), адипаты (диэтиладипат, ди-(2-метокси- или -этоксизтил)-адипат), бензофенон, диэтилсебацат и дибутилсебацат, -сукцинат, -тартрат, диэтиленгликольдипропионат, этиленгликольдиацетат, этиленгликольдибутират, этиленгликольдипропионат, трибутилфосфат, трибутирин, полиэтиленгликольсорбитанмоноолеат, сорбитанмоноолеат, полиэтиленоксид-полипропиленоксид полимеры, полученные полимеризацией в массе. Кроме того возможна добавка небольших количеств растворимых в воде веществ, как, например, полиэтиленгликолей, поливинилпирролидона, сополимеров из поливинилпирролидона и поливинилацетата, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы. В материал оболочки могут добавляться также твердые вещества, как, например, тальк и/или стеарат магния, а также красители, пигменты. Наряду с этим возможна добавка жирорастворимых веществ, как, например, 20 – 30% стеариновая кислота, которая уменьшает проницаемость водяного пара через плен-

ку и тем самым улучшает сохраняемость чувствительных к влаге веществ

При необходимости между ядром и вспомогательным материалом может наноситься изолирующий слой, который, например, может состоять из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или поливинилпирролидона

Может также применяться изолирующий защитный лак. Для этого пригодными являются, например ацетатфталатцеллюлозы, фталатгидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, шеллак, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза, ацетаттримеллитатцеллюлозы, сополимеры из производных малеиновой и фталевой кислоты

Материал оболочки целесообразно состоит из примерно 30 – 90%, предпочтительно 40 – 75% пленкообразующего вещества, 0 – 30%, предпочтительно 8 – 15% пластификатора и 10 – 70%, предпочтительно 12 – 50% циклодекстрина

Покрытие активных веществ или фармацевтических форм, т.е. форм, в которых активные вещества включены вместе с обычными или необходимыми фармацевтическими вспомогательными веществами, осуществляется в соответствии с известными в фармацевтической технологии методами, или в соответствии с обычными способами покрытия лекарственных форм

Заделывание терапевтических активных веществ осуществляется также в соответствии с известными в фармацевтической технологии методами. При этом вместо обычных до сих пор пластичных или плавких материалов для заделки, например, восков, гидрированного касторового масла синтетических материалов, как, например, простых или сложных эфиров целлюлозы, сложных эфиров поли(мет)акриловой кислоты, используется материал оболочки в соответствии с изобретением. При этом кроме того совместно могут использоваться обычные фармацевтические вспомогательные материалы или добавки, например, пластификаторы, ароматические вещества, сладкие вещества, вспомогательные вещества, как, например, тальк, карбонат кальция, маннитол, целлюлозный порошок, растворимые красители и пигменты

Вспомогательные вещества добавляются, если вообще добавляются, к покрывающей смеси, например, в количествах от 10 до 100 весовых процентов, предпочтительно от 20 до 40 весовых процентов, отнесенных к весу использованных циклодекстринов

Ароматические вещества, сладкие вещества и красители могут добавляться в смеси в незначительных количествах, например, от 0,001 до 2%

Более подробные данные об обычных вспомогательных веществах и добавках могут быть позаимствованы из специальной литературы, например, из монографии J. H. Saunders and K. C. Frisch "High Polymers" Verlag Intersciens Publishers, 1962 или 1964

Обволакивание осуществляется целесообразным образом путем напыления растворов в органических растворителях или суспензий или дисперсий указанных субстанций в органических растворителях или в воде, причем могут быть добавлены еще и другие вспомогательные вещества,

как, например, поверхностно активные субстанции, пигменты

Напыление осуществляется, например, в резервуаре для дражирования или в перфорированных резервуарах, или методом воздушной суспензии или способом псевдоожижения (например, в установке для псевдоожижения WSG 5)

Обволакивание может осуществляться также способом коацервации, причем образуются так называемые микрокапсулы или микрочастицы

Обволакивание может осуществляться также путем коагуляции водных дисперсий или суспензий выше минимальной температуры пленкообразования указанных выше субстанций благодаря тому, что активное вещество смешивается с дисперсией и путем сушки удаляется вода

Покрывые частицы активного вещества и покрытые гранулы могут прессоваться в таблетки, покрытые пилюли могут заполняться в капсулы из отвержденного желатина

При покрытии частиц активного вещества или гранул, которые содержат частицы активного вещества, обычно используется больше покровного материала, чем в случае с пилюлями и таблетками, так как поверхность, которая должна покрываться, значительно больше у пилюль или таблеток

Так как таблетки, как правило, больше пилюль, покрываемая поверхность у таблеток меньше. На 1 весовую часть активного вещества или лекарственной формы может использоваться, например, от 0,02 до 1 весовых частей материала оболочки. Предпочтительным является весовое соотношение 1 части активного вещества и от 0,04 до 0,7, в частности, от 0,05 до 0,7 весовых частей материала оболочки, особенно предпочтительно от 0,1 до 0,7 весовых частей материала оболочки. Введение материала оболочки в раствор, суспензию или дисперсию осуществляется целесообразным образом при повышенной температуре, предпочтительно в воздушном потоке (температура подводимого воздуха от 60 до 120°C, температура отводимого воздуха до 100°C)

При заделываниях на 1 весовую часть активного вещества используют, например, от 0,05 до 5,0 весовых частей материала оболочки, предпочтительно от 0,08 до 3,0 весовых частей, особенно предпочтительно от 0,1 до 2,0 весовых частей. Изготовление этих приготовлений осуществляется целесообразным образом при температурах от 10 до 100°C

Изготовление этих форм может осуществляться, например

а) Путем растворения или диспергирования активных веществ или их солей в материале оболочки в соответствии с изобретением или в его смесях, также при плавлении указанных веществ и последующем повторном охлаждении, измельчении, возможно с добавлением других веществ, как, например, растворимых в воде или набухаемых в воде соединений и путем прессования в таблетки. Охлаждение расплава и измельчение можно также объединить в одной операции благодаря тому, что расплав диспергируется в холодной воде или подвергается затвердеванию при распылении

В качестве набухающих веществ в расчет принимаются, например метилцеллюлоза, гидроксиз-

тилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (простые смешанные эфиры целлюлозы с пропоксид-, этокси и метоксизаместителями), альгиновая кислота и ее соли (натриевая соль, кальциевая соль, а также смеси из альгината натрия и кальциевых солей, например,  $\text{CaHPO}_4$ ), крахмал, карбоксиметилцеллюлоза и ее соли (например, натриевая соль), гуммиарабик, Karaya-Gummi, Chatti Gum agar-agar, карраген, ксантановый каучук, пропиленгликольальгинат, пектин, трагант

б) Путем смешивания активных веществ с материалом оболочки в соответствии с изобретением и при необходимости с набухающими веществами или смесями этих субстанций, также при использовании тепла, и, например, спрессовывании смесей, возможно после добавления других вспомогательных веществ, в таблетки или при формовании в пилюли, а также гранулы

в) Путем смешивания активных веществ с растворами материала оболочки в соответствии с изобретением в органических растворителях, как, например, этанол, этилацетат, ацетон или изопропанол, возможно путем смешивания с материалами-носителями, как, например, целлюлоза, а также путем выпаривания растворителей и смешивания полученных заделок активных веществ с другими вспомогательными веществами и переработки в формованные тела, как, например, таблетки, гранулы или пилюли

г) Путем увлажнения смеси активных веществ и материала оболочки в соответствии с изобретением, а также при необходимости указанных набухающих веществ с органическими растворителями, как, например, этанол, этилацетат, ацетон или изопропанол, возможно с добавлением связующих веществ, как, например, поливинилпирролидон или сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата, путем гранулирования полученной смеси, последующей сушки, добавления возможных других вспомогательных веществ и, например, прессования смеси в таблетки

В общем и целом изготовление этих лекарственных приготовлений осуществляется известным способом, причем наряду с материалом оболочки в соответствии с изобретением могут использоваться известные и обычные фармацевтические вспомогательные вещества, а

также прочие обычные наполнители и разбавители

В качестве подобного рода наполнителей и разбавителей в расчет принимаются, например, вещества, которые рекомендованы или указаны в качестве вспомогательных веществ для фармации, косметики и смежных областей в следующих литературных источниках

Ullmanns Encyclopadie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39, Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 und ff, H.V. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete, Pharm Ind., Heft 2, 1961, Seite 82 und ff, Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. Auflage, Editio Cantor, Aulendorf in Württemberg (1981)

Примерами обычных вспомогательных веществ, наполнителей и разбавителей являются

желатины, обычные сахара, как, например, сахар-сырец или молочный сахар, лецитин, пектин, крахмал (например, кукурузный крахмал), а также производные крахмала, галактоманнаны, поливинилпирролидон, желатины, гуммиарабик, альгиновая кислота, тилоза, тальк, кремневая кислота (например, коллоидная) или высокодисперсная двуокись кремния  $\text{SiO}_2$ , левулеза, трагант, хлорид натрия, стеараты, магниевые и кальциевые соли кислот жирного ряда с 12 - 22 атомами углерода, в частности, насыщенные (например, стеараты), полиэтиленгликоль со средним молекулярным весом от 200 до 20000, предпочтительно от 200 до 5000, в частности, от 200 до 1000, или их смеси и/или полимеризаты из винилпирролидона и/или сополимеры из винилпирролидона и винилацетата, сложные эфиры алифатических насыщенных или ненасыщенных кислот жирного ряда (от 2 до 22 атомов углерода, в частности, от 10 до 18 атомов углерода) с одновалентными алифатическими спиртами (от 1 до 20 атомов углерода) или многовалентными спиртами, как, например, гликоли, глицерин, диэтиленгликоль, пентаэритрит, сорбит, маннит и т.д., которые при необходимости могут быть этерифицированы, бензилбензоат, диоксоланы, глицеринформали, тетрагидрофуруриловый спирт, простой полигликолевые эфиры с  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -спиртами, диметилапетамида, лактамы, лактаты, этилкарбонаты, силиконы (в частности, средневязкие полидиметилсилоксаны), карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, фосфат натрия, карбонат магния, гуммиарабик, альгиновая кислота, стеараты, жиры и аналогично действующие вещества

Наряду с этим формы введения могут содержать поверхностно-активные вещества. В качестве примеров можно назвать щелочные мыла, как, например, щелочные соли высших кислот жирного ряда (например, пальмитат натрия, стеарат натрия) или их производные (например, сложные эфиры рицинолата натрия фосфорной кислоты), сульфурованные соединения или сульфонируемые соединения, которые образуются в результате преобразования высших спиртов жирного ряда с помощью соляной кислоты или хлорсульфоновой кислоты и, например, используются в качестве солей натрия (например, лаурилсульфат натрия, цетилсульфат натрия, стеарилсульфат натрия, цетилсульфонат натрия), соли желчных кислот, сапонины, четвертичные аммониевые соединения, неполные сложные эфиры кислот жирного ряда и сложные эфиры кислот жирного ряда полиоксиэтиленсорбината, простые сорбитоловые эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры кислот жирного ряда полиоксиэтилена, простые эфиры спиртов жирного ряда полиоксиэтилена, сложные эфиры кислот жирного ряда сахарозы, сложные эфиры кислот жирного ряда полиглицерола, протеины, лецитины

Формы введения могут содержать также наполнители, в частности, если нужно изготовить таблетки. В качестве таковых в расчет принимаются очищенная целлюлоза или микрокристаллическая целлюлоза, гидрофосфат кальция, молочный сахар, крахмалы (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал), глюкоза, маннит и сахароза, а также наполнители с функцией связующего ве-

щества, как, например, микрокристаллическая целлюлоза, гидролизированные или частично расщепленные крахмалы и смешанные кристаллизаты из целлюлозного порошка и лактозы

Помимо этого, формы введения могут содержать средства, регулирующие текучесть как, например, высокодисперсные кремневые кислоты. Кроме того, целесообразным может быть использование в формах введения средств отделения форм. В качестве таковых следовало бы назвать тальк или силиконизированный тальк, стеарат кальция и магния, стеариновую кислоту, парафин, гидрированные жиры и масла, эмульсии силиконовых масел. Однако, как правило, добавка средств отделения форм не требуется, так как сами циклодекстрины обладают уже характером средств отделения форм

В качестве других вспомогательных веществ в расчет также принимаются вещества, которые способствуют распаду (взрывчатые вещества), как, например, образующий поперечносшитый поливинилпирролидон, натрийкарбоксиметилловый крахмал, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, формальдегидные желатины, формальдегидный казеин, полиакриловая кислота, ультраамилопектин

Помимо этого, возможно добавление стабилизаторов, красителей, антиокислителей и комплексующих веществ (например, этилендиаминтетрауксусная кислота), а также кислот, как, например, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота

В качестве антиокислителей могут, например, использоваться метабисульфат натрия, цистеин, аскорбиновая кислота и ее сложные эфиры (например, -пальмитат), флаваноиды, сложные алиловые эфиры галловой кислоты, бутилгидроксанизол, нордигидрогвайаретовая кислота, токоферолы + синергисты (вещества, которые связывают тяжелые металлы путем комплексобразования, например, лецитин, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, фосфорная кислота)

В качестве консервирующих средств в расчет принимаются, например, сорбиновая кислота, сложные эфиры p-гидроксibenзойной кислоты (например, низкоалкиловые сложные эфиры) бензойной кислоты, бензоат натрия, трихлоризобутиловый спирт, фенол, крезол, бензетониумхлорид и производные формалина

Для нанесения материала оболочки в соответствии с изобретением могут использоваться растворители из группы водных растворителей, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных углеводородов, циклоалифатических, гетероциклических растворителей и их смесей. Типичными растворителями среди прочего являются ацетон, диэтиловый спирт, метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, n-бутилацетат, метилэтилкетон, метилпропилкетон, n-гексан, n-гептан, этилглицерольмоноэтилацетат, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, 1,2- или 1,3-дихлорпропан, тетрачлорметан, нитроэтан, нитропропан, тетрачлорэтан, циклогексан, бензол, толуол, лигроин, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диэтиленгликольдиметиловый простой эфир, вода или их смеси, как, например,

ацетон и вода, ацетон и метанол, ацетон и этанол, дихлорметан и метанол, а также 1,2-дихлорэтан и метанол. В ходе нанесения покрытия эти растворители вновь удаляются.

В качестве активных веществ, которые могут покрывать материалом оболочки согласно изобретению, применяются все те, которые могут вводиться через рот и освобождение которых может быть желательным только в толстой кишке. К таковым относятся, например, кишечные средства, как, например, мезалазин (5-аминосалициловая кислота) или слабительные средства, как, например, бисакодил, кроме того пептиды, средства лечения кровообращения сердца, антиревматические/анальгетики, средства для лечения заболеваний толстого кишечника (хроническая болезнь, язвенный колит), антиастматические средства, антифибринолитики, антигеморроидальные, противоопухолевые средства, ферментативные препараты, антибиотики, противогрибковые средства, соединения с воздействием на нейтральную нервную систему.

Важным классом активных веществ, которые должны освобождаться только в толстой кишке, являются таковые с пептидной или протеиновой структурой, например, инсулин. Они должны расщепляться в верхних участках кишечника с помощью аутогенных протелитических ферментов, прежде чем они могут начать действовать, напротив, в толстой кишке содержание протелитических ферментов настолько невелико, что остается достаточное время для воздействия или всасывания.

Примерами пептидных активных веществ, в частности, являются АСТН (адренокортикотропный гормон), кортикостатин, кальцитонин, инсулин, окситоцин, соматостатин и аналоги, LPH-аналоги, бомбезин-аналоги, холецистокинин и производные, эндотелин и аналоги, тромбинингибиторы, пептиды фактора роста (например, IGF, EGF, NGF), магаинины (РС пептиды), аналоги гастрина, аналоги паратормона, нейрокинин и аналоги, VIP (вазоактивные кишечные полипептиды) и аналоги, ANP (предсердный натриуретический пептид) и аналоги, некиотропин и аналоги, аналоги ангиотензина, энкефалины, динорфины, дермофины, дельторфины, ингибирующие ренин пептиды, пептиды факторы роста опухоли, МН (меланофорные гормоны)-аналоги, митотоксины, тирфостины, эромогранин А, тимопентин, ТРН (тиротрофино-

вые гормоны) и аналоги, субстанция Р, туфстин, фибронектин и пептидные иммуномодуляторы, как, например, циклоспорин А, FK506 и нейропептид У.

Материал оболочки по изобретению является в искусственном соку тонкого кишечника почти непроницаемым. После инкубации в ходе "испытания в микрофлоре толстой кишки" ("СМТ", см диссертацию К. Волшлегеля, Фрайбург, 1990) напротив происходит расщепление циклодекстрина, в результате чего пленка становится пористой и тем самым проницаемой, так что находящиеся в оболочке активные вещества освобождаются и могут становиться активными в толстой кишке.

Особое преимущество нового материала оболочки заключается в том, что его составные части известны и физиологически полностью не вызывают опасений.

Выше и ниже все процентные данные обозначают весовые проценты. Температуры указаны в °C (градусах Цельсия).

#### Пример 1 Материал оболочки (пленка)

##### 1.1 Изготовление

К 66,6 г 30-процентной водной дисперсии (имеющийся в продаже препарат) сополимера из 30 частей этилакрилата, 65 частей метилметакрилата и 5 частей триметила моноэтилметакрилатхлорида добавляют в течение 2 минут при перемешивании (180 об/мин) смесь из 4 г диэтилфталата и дисперсии из 4 г диэтилфталата и дисперсии из 4 г β-циклодекстрина в 27,3 мл воды и перемешивают еще в течение 10 минут при комнатной температуре.

Для охарактеризования пленки из полученной таким образом дисперсии с помощью прибора Эриксона для вытягивания пленки модель 500/1 при температуре 40°C и скорости вытягивания 12 мм/сек вытягивается пленка на полиэфирную пленку. Применяется рапель с высотой щели 200 мкм. Пленкообразование продолжается примерно 30 минут, затем пленка при тенке и для непосредственного охарактеризования вновь отделяется подложки.

Аналогично получают дисперсии следующих составов

№ п/п	Пленкообразующее вещество	Пластификатор			
		ТЕС	DEP	CD	Вода
1	19,23	3,85	0	3,85	73,07
2	19,23	3,85	0	5,77	71,15
3	19,23	3,85	0	7,69	69,23
4	19,23	0	3,85	3,85	73,07
5	19,23	0	3,85	5,77	71,15
6	19,23	0	3,85	7,69	69,23
7	19,23	0	3,85	9,62	67,30
8	17,24	0	3,45	10,34	68,97

Продолжение таблицы

9	16,95	0	3,39	11,86	67,80
10	16,66	0	3,33	13,33	66,68
11	16,39	0	3,28	14,75	65,58
12	16,13	0	3,23	16,13	64,51
13	15,63	0	3,13	18,75	62,49

## 1.2 Характеристика пленки

## 1.2.1 Определение толщины пленки

Толщина пленки определяется с помощью магнитоиндуктивного способа (Минитест 2000, фирма "Эриксен"). Проводятся измерения в шести различных точках, результаты усредняются. Толщина пленки находится в пределах от 35 до 70 мкм.

## 1.2.2 Проницаемость в искусственном соку тонкого кишечника

Проверка пленок с точки зрения их проницаемости осуществляется с помощью ячеек Франца (сравни C. L. Gummer et al., Jnt. J Pharm. 40 (1987) 101-104). Для этого кусок пленки натягивается между донором и акцептором. Акцептор-сосуд заполняется искусственным соком тонкого кишечника (фосфатный буфер pH 6,8 R, DAB 10) и термостатируется до 37°C. С помощью магнитной мешалки жидкость перемешивается. В доноре находится концентрированный раствор мезалацина (5 мг/мл) в фосфатном буфере pH 6,8. Лекарственное вещество служит в качестве индикаторной субстанции проницаемости пленки. По истечении 2, 4 и 6 часов осуществляется взятие проб в 2 мл из акцептора, которые замещаются фосфатным буфером. Пробы измеряются фотометрически (Увикон 820, длина волны 330 нм), граница обнаружения находится в пределах 2 мг/мл. С помощью определенной концентрации мезалацина в акцепторе определяется проницаемость пленок. Все указанные в разделе 1.1 пленки при этих условиях до 6 часов были практически непроницаемы.

## 1.2.3 Расщепляемость в CMT (испытание в микро-

флоре толстой кишки)

Для проверки расщепляемости в толстом кишечнике используется CMT (см. Pharm. Pharmacol. Lett. (1992) 2, 62-65). Это смесь из слепой кишки свиньи, выделительного секрета больных илеостомией и фосфатного буфера pH 6,4 R, AB 10, (5:5:1). Смесь инкубируется при анаэробных условиях, т.е. при N<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>-обработке газом в соотношении 5:1 при температуре 37°C.

Круглые куски пленки радиусом около 0,7 см инкубировались с помощью смеси илеостомия-слепая кишка свиньи в течение определенного времени (от 2 до 6 часов), затем промывались водой и высушивались при комнатной температуре. Для подготовки проб куски пленки наклеивались затем на объект-носитель и покрывались методом испарения золотом. Поверхность пленок исследовалась растрово-электронным микроскопическим способом. Выявилась явно пористая структура в противоположность пробам пленок, которые не были обработаны CMT.

## Пример 2. Материал оболочки (пленка)

К 50 г 25-процентной водной дисперсии (имеющийся в продаже препарат) этилцеллюлозы добавляют в течение 2 минут при перемешивании (180 об/мин) смесь из 1,2

г DEP и дисперсии из 4,75 г CD в 36,3 г воды и перемешивают еще в течение 15 минут при комнатной температуре.

По аналогии получают дисперсии следующих составов (в %)

№№ п/п	Пленкообразующее вещество	Пластификатор				
		TEC	DEP	DBS <sup>*)</sup>	CD	Вода
1	11,93	1,45	0	0	3,44	83,18
2	10,70	1,30	0	0	5,15	82,85
3	11,93	0	1,45	0	3,44	83,18
4	10,70	0	1,30	0	5,15	82,85
5	11,93	0	0	1,45	3,44	83,18
6	10,70	0	0	1,30	5,15	82,85

<sup>\*)</sup>DBS = дибутилсебакат

## Пример 3. Покрываемые таблетки

## 3.1 Изготовление

Смешивают 330 г имеющегося в продаже препарата в соответствии с примером 1.1 с суспензией из 20 г TEC и 30 г С в 370 мл воды путем перемешивания с помощью лопастной мешалки и перемешивают смесь еще в течение 10 минут.

С помощью этой дисперсии опрыскивают 1,5 кг ядер таблеток следующего состава:

- мезалацин	100 мг
- микрокристаллическая целлюлоза	36 мг
- лактоза	35 мг

- поливинилпирролидон	7 мг
- кукурузный крахмал	20 мг
- высоко дисперсная кремневая кислота	3,6 мг
- карбоксиметилцеллюлоза, натриевая соль	1,8 мг
- стеарат магния	1,8 мг
(диаметр 8 мм, высота 3,76 мм, поверхность 1,96 см <sup>2</sup> )	204,2 мг

Во время процесса опрыскивания дисперсия перемешивается с помощью лопастной мешалки (непрерывный способ опрыскивания, давление воздуха при опрыскивании 3 бара, расход 10 г/мин, диаметр сопла 0,6 мм, температура входа 63°C, слой сердечника 33°C, выход 44°C, продолжитель-

ность опрыскивания примерно 1 час) Полученные таблетки, покрытые соответственно 17,6 мг материала оболочки, (вес отдельной таблетки 221,8 мг), высушиваются в течение ночи при температуре 40°C

### 3.2 Характеристика таблеток

3.2.1 Устойчивость в искусственном соку толстого кишечника,  
Для проверки таблеток с точки зрения их устойчивости в искусственном соку толстого кишечника они в течение 6 часов передвигаются в тестере разложения и затем проверяются оптическим способом Кроме того, в проверяемой среде определяется содержание мезалацина Все таблетки при этих условиях были стабильны по меньшей мере в

течение 6 часов

### 3.2.2 Расщепляемость в СМТ

Таблетки инкубируются в течение 4, 6 и 24 часов и затем определяется их характеристика освобождения в лопадном аппарате При этом можно видеть, что проницаемость таблеток с более высокой долей  $\beta$ -циклодекстрина и с увеличением времени инкубации возрастает

### Пример 4 Покрытые таблетки

Смешивают 500 г имеющегося в продаже препарата в соответствии с примером 2 с суспензией из 12 г ТЕС и 47,5 г CD в 670,5 мл воды путем перемешивания с помощью лопадной мешалки и перемешивают смесь еще в течение 10 минут Дальше поступают так, как указано в примере 3

---

Тираж 50 экз

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295 – 81 – 42

(044) 295 – 61 – 97

---

