

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(12) TŁUMACZENIE PATENTU EUROPEJSKIEGO

(19) PL (11) **PL/EP 1459740**

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
17.03.2004 04251530.4

(13) **T3**

(51) Int. Cl.
A61K9/28 (2006.01)

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
06.06.2007 Europejski Biuletyn Patentowy 2007/23
EP 1459740 B1

(54) Tytuł wynalazku:

Kompozycje zawierające sukralozę

(30) Pierwszeństwo:

US20030391396 18.03.2003

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

22.09.2004 Europejski Biuletyn Patentowy 2004/39

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

31.10.2007 Wiadomości Urzędu Patentowego 10/2007

(73) Uprawniony z patentu:

McNEIL-PPC, Inc., Skillman, US

(72) Twórca (y) wynalazku:

Szymczak Christopher E, Marlton, US

(74) Pełnomocnik:

PolSERVICE Kancelaria Rzeczników Patentowych Sp. z o.o.
rzecz. pat. Skulimowska-Makówka Iwona
00-950 Warszawa
skr. pocz. 335

PL/EP 1459740 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

16P21382PL00

Dziedzina wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja do powlekania
5 podłoży, takich jak tabletki i kapsułki, oraz sposoby
otrzymywania takich powlekanych tabletek i kapsułek.

Stan techniki

Głównym problemem podczas opracowywania farmaceutycznych
postaci dawkowania jest otrzymanie preparatów leczniczych
10 łatwych w stosowaniu, które ułatwią pacjentowi przestrzeganie
zalecanego reżimu dawkowania. Jedną z najpopularniejszych
farmaceutycznie postaci dawkowania obejmuje tabletki, które
mogą być do połykania. Powszechnie praktykuje się powlekanie
takich postaci dawkowania substancjami, takimi jak
15 filmotwórcze polimery, tłuszcze, cukry lub żelatyna, w celu
ułatwienia połykania, zamaskowania niepożądanego smaku
tabletki i/lub nadania tabletkie wyczuwalnie przyjemnego
smaku.

Opracowania postaci dawkowania o lepszym smaku,
20 wrażeniach w jamie ustnej lub innych właściwościach
organoleptycznych, takich jak te, które zapewniają
konsumentowi „wrażenie”, że preparat leczniczy może zacząć
działać, wszystkie są znanymi metodami otrzymywania produktu
lepszego dla konsumentów. Ostatnio na rynku wyrobów
25 cukierniczych szczególnie popularne stały się cukierki
miętowe, gummy i odświeżające oddech listki, które dają
uczucie chłodu w jamie ustnej lub gardle.

Na rynku produktów farmaceutycznych, substancje chłodzące stosuje się także w postaciach dawkowania, nie tylko w celu spełnienia oczekiwań konsumenta względem uzyskania postaci o przyjemnym smaku, ale także w celu zwiększenia fizjologicznych i/lub widocznych korzyści, np. szybkości wystąpienia ulgi, czasu trwania ulgi i poprawionych właściwości estetycznych preparatu leczniczego. Na przykład, jest znane włączanie lotnych związków podobnych do mięty, takich jak mentol lub olejek miętowy do otoczek farmaceutycznych tabletek do połykania w celu zapewnienia stosującej je osobie odczucia chłodu. Patrz np. opisy patentowe US 5098715 i US 5827852. Jednakże z uwagi na smak i zapach związany z zastosowaniem takich lotnych związków, istnieje znaczące ryzyko ich nadużywania. Innym ograniczeniem związanym z zastosowaniem lotnych związków podobnych do mięty są obostrzenia dietetyczne ograniczające stosowanie mięty w pewnej populacji pacjentów, np. tych cierpiących na chorobę refluksową przełyku („GERD”). Jeszcze innym ograniczeniem związanym z zastosowaniem takich lotnych związków jest zauważalna społeczna dezaprobatą związana z zapachem mentolowanych preparatów leczniczych w miejscach publicznych. Ponadto postaci dawkowania o „miętowym” albo mentolopodobnym zapachu lub woni można pomylić z cukierkami i miętówkami, lub pastylkami na kaszel. W przypadku zwierząt domowych posługujących się głównie zmysłem węchu lub o upośledzonym zmysle wzroku, może to również powodować spożycie preparatu leczniczego przypadkowe lub przez pomyłkę, zamiast innych normalnie spożywanych pokarmów.

Substancje chłodzące stosuje się także w postaciach dawkowania do żucia w celu uzyskania przedłużonego odczucia chłodu w gardle. Patrz publikacja PCT nr WO 97/24036 lub nr WO 92/17161. Jednakże, takie postaci dawkowania do żucia są tak zaprojektowane, aby pozostawały w jamie ustnej przez pewien okres czasu i mogą nie rozpadać się lub rozpuszczać całkowicie po zakończeniu żucia. Może to nie tylko opóźnić rozprowadzenie się substancji czynnej, ale także może opóźnić początek działania.

Czynniki chłodzące lub substancje chłodzące stosuje się także wraz ze środkami słodzącymi w ciekłych kompozycjach na kaszel. Patrz publikacja PCT nr WO 02/45714. Jednakże, transportowanie cieczy ogranicza ich zastosowanie i niektóre substancje silnie słodzące, takie jak aspartam, ulegają degradacji po ogrzaniu.

Zatem nadal istnieje zapotrzebowanie na ekonomiczną, łatwą do połknięcia postać dawkowania, która zapewnia przyjemne odczucie chłodu zasadniczo pozbawione jakiegokolwiek stymulacji węchowej i w zasadzie nie zawiera lotnego związku.

Istota wynalazku

Według wynalazku jego przedmiotem jest farmaceutyczna postać dawkowania zdefiniowana w załączonych zastrzeżeniach patentowych.

Korzystna stała postać dawkowania obejmuje kompozycję powlekającą zawierającą:

a) hydroksypropylometylocelulozę jako substancję powlekającą;

b) sukralozę jako odporną termicznie substancję silnie słodzącą; i

c) ester mentylu jako nielotną substancję chłodzącą.

Stwierdzono, że w postaci dawkowania według wynalazku, 5 kompozycja powlekająca maskuje jakikolwiek nieprzyjemny smak, który może wynikać z zastosowanej postaci dawkowania i/lub samej substancji powlekającej. Kompozycja powlekająca ponadto zapewnia stosującej ją osobie łagodne, przyjemne odczucie chłodu w jamie ustnej i gardle podczas przyjmowania bez 10 jakiegokolwiek zasadniczo zapachu lub stymulacji węchowej.

Szczegółowy opis wynalazku

Stosowany tu termin „postać dawkowania” odnosi się do dowolnej stałej, półstałej lub ciekłej kompozycji tak zaprojektowanej, aby zawierała specyficzną wcześniej ustaloną 15 ilość lub „dawkę” pewnego składnika, na przykład substancji czynnej, jak to zdefiniowano poniżej. Postacie dawkowania mogą obejmować, lecz nie ograniczają się do nich: a) układy do wprowadzania farmaceutycznego preparatu leczniczego, obejmujące te do podawania doustnego, podpoliczkowego, 20 doodbytniczego, miejscowego lub śluzówkowego, implanty do podawania podskórnego lub inne układy do wprowadzania implantowanego preparatu leczniczego; lub b) kompozycje do wprowadzania składników mineralnych, witamin i innych substancji odżywczych, substancji do pielęgnacji jamy ustnej, 25 aromatów itp. Postacie dawkowania według wynalazku są typowo stałe, jednakże mogą zawierać ciekłe lub półstałe składniki. Odpowiednie „stałe postacie dawkowania” według wynalazku obejmują między innymi tabletki, takie jak kapletki,

kapsułki, saszetki itp. Jedną z odpowiednich stałych postaci dawkowania jest wydłużona tabletką powszechnie znana jako „kapletka”. W jednym rozwiązaniu, stałą postacią dawkowania jest podawany doustnie układ do wprowadzania farmaceutycznej 5 substancji czynnej do przewodu pokarmowego.

Postacie dawkowania typowo zawierają podłoże lub rdzeń. Stosowane tu terminy „podłoże” lub „rdzeń” można używać naprzemiennie i odnoszą się one do powierzchni lub nośnika, na których co najmniej częściowo znajduje się lub wykazuje 10 działanie inna substancja. Typowo, rdzeń ma postać stałą, taką jak na przykład, prasowana lub wyciskana tabletką, którą otrzymuje się przez sprasowanie lub wyciskanie. Alternatywnie, rdzeń może być w postaci półstałej lub ciekłej w końcowej postaci dawkowania.

15 Stosowany tu termin „twardość” opisuje średnicową wytrzymałość na rozerwanie albo rdzenia lub powlekaną stałą postaci dawkowania mierzoną z zastosowaniem typowego urządzenia do mierzenia twardości w farmacji, takiego jak Schleuniger Hardness Tester. W celu porównania wartości dla 20 tabletek o różnych wymiarach, wytrzymałość na rozerwanie musi być znormalizowana dla obszaru rozerwania. Ta znormalizowana wartość, wyrażona w kp/cm^2 , jest czasem w tej dziedzinie nazywana „wytrzymałością tabletki na rozciąganie”. Ogólne omówienie badania twardości tabletek znajduje się w 25 publikacji Leiberman i in., Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, tom 2, wyd. 2, Marcel Dekker Inc., 1990, str. 213-217, 327-329.

Stosowany tu termin „kompozycja powlekająca” odnosi się do suchej kompozycji w postaci otoczki na postaci dawkowania lub na wielu cząstkach składających się na postać dawkowania.

Stosowany tu termin „roztwór powlekający” odnosi się do
5 płynnego produktu powlekającego w postaci dyspersji, zawiesiny lub emulsji odpowiedniego do nakładania na powierzchnię podłoża poprzez np. natryskiwanie, zanurzanie, lub wyciskanie. Typowo, roztwór powlekający zawiera rozpuszczalnik lub ciekły nośnik, który usuwa się podczas
10 procesu przez, na przykład, suszenie, z wytworzeniem końcowej suchej kompozycji powlekającej.

W jednym rozwiązaniu, szczególnie przydatną postacią dawkowania według obecnego wynalazku jest powlekana stała farmaceutyczna postać dawkowania taką jak, na przykład
15 tabletką do połykania lub kapletką. W innym wykonaniu, przydatna postać dawkowania według wynalazku ma powleczenie na wielu cząstkach, które zawierają farmaceutycznie czynną substancję i są wprowadzone do farmaceutycznej postaci dawkowania takiej jak, na przykład, tabletką do żucia.

20 W jednym rozwiązaniu, postać dawkowania według wynalazku zawiera kompozycję powlekającą, którą można stosować jako maskującą smak otoczkę dla cząstek substancji czynnej. Przykłady maskujących smak otoczek i sposobów nakładania maskującej smak otoczki na cząstki ujawniono np. w opisach
25 patentowych US 4851226, US 5075114 i US 5489436. W jednym rozwiązaniu, cząstki powlekane kompozycją maskującą smak można stosować jako część stałej postaci dawkowania takiej jak, na przykład, tabletką do żucia. W innym rozwiązaniu,

powlekane cząstki można stosować w wielocząstkowej stałej postaci dawkowania takiej jak, na przykład, saszetki, sprinkles i tym podobne.

W rozwiązaniach, w których postać dawkowania według
5 wynalazku zawiera kompozycję powlekającą wprowadzoną jako otoczka na stałą postać dawkowania do połykania, taką jak tabletka do połykania, powlekana postać dawkowania typowo ma masę od 50 mg do 2000 mg, np. od 100 mg do 1000 mg, o 0,5 procenta do 4 procent większą w stosunku do niepowlekanej
10 postaci dawkowania.

W rozwiązaniach, w których postać dawkowania według wynalazku zawiera kompozycję powlekającą nałożoną na cząstkę, każda indywidualnie powleczone cząstka typowo ma średnią średnicę od 10 mikronów do 2000 mikronów, np. od 50 mikronów
15 do 1000 mikronów lub od 100 mikronów do 800 mikronów, dzięki czemu grubość kompozycji powlekającej może mieścić się w zakresie od 20 mikronów do 800 mikronów, tj. np. od 50 mikronów do 125 mikronów. Termin „rozpuszczalne w wodzie” stosowany tu w połączeniu z materiałami niepolimerycznymi,
20 obejmuje materiały od trudno rozpuszczalnych do łatwo rozpuszczalnych, tj. wymagających nie więcej niż 100 części wody w celu rozpuszczenia 1 części niepolimerycznej, rozpuszczalnej w wodzie substancji. Patrz Remington, „The Science and Practice of Pharmacy”, str. 208-209 (2000).
25 Termin „rozpuszczalne w wodzie” stosowany tu w połączeniu z materiałami polimerycznymi, będzie oznaczać, że polimer pęcznieje w wodzie i można go zdyspergować na poziomie cząsteczkowym, z wytworzeniem homogenicznej dyspersji.

Stosowany tu termin „substancje chłodzące” obejmuje stałe lub ciekłe substancje, które hamują receptory ciepła lub stymulują receptory zimna znajdujące się na wolnych zakończeniach nerwowych CN V (piątego nerwu czaszkowego) 5 nerwu trójdzielnego. W jednym rozwiązaniu, substancje chłodzące zapewniają stosującej jej osobie efekt wrażenia chłodu albo natychmiastowy lub opóźniony, bez znaczącego oddziaływania z jednym lub więcej kubkami smakowymi odpowiedzialnymi za smak taki jak gorzki, kwaśny, słodki, 10 modyfikowany lub słony.

Stosowany tu termin „nieletne substancje chłodzące” obejmuje podgrupę substancji chłodzących składającą się z jednego lub więcej pojedynczych związków chemicznych, które są zasadniczo bezzapachowe i wytwarzają bezwonne pary w taki 15 sposób, że a) nie tracą więcej niż około 1% wagowego po umieszczeniu w otwartym pojemniku w temperaturze 50°C przez co najmniej jedną godzinę; i zazwyczaj b) mają średnią masę cząsteczkową powyżej 300 jednostek masy atomowej (amu) lub więcej, tak jak to opisano w „The Royal Society of 20 Chemistry”, Londyn, Wielka Brytania (www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2001/caphane/flavour.html, 2002). Stosowany tu termin „średnia masa cząsteczkowa” odnosi się do matematycznej średniej ważonej wszystkich indywidualnych składników z wagą zgodną z ich ułamkiem masowym 25 lub stężeniem procentowym w roztworze, jak to zdefiniował Martin w *Physical Pharmacy*, 561 (wydanie 4, 1993) (określana także jako „wagowo średnia masa cząsteczkowa”).

Opisane tu „cukry chłodzące” obejmują wszystkie alkohole cukrowe, które tworzą endotermiczne roztwory (entalpia $\Delta H < 0$ J/mol) i są znane z nadawania pewnego odczucia chłodu po umieszczeniu pod językiem użytkownika.

5 Opisane tu „adiuwenty chłodzące” dotyczą wszystkich związków, które tworzą endotermiczne roztwory (tj. o entalpii ΔH poniżej 0 J/mol). Przykłady odpowiednich chłodzących adiuwentów obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, cukry chłodzące.

10 Pierwsze rozwiązanie według wynalazku obejmuje postać dawkowania zawierającą kompozycję powlekającą składającą się z, w przeliczeniu na łączną masę kompozycji powlekającej, a) od 3 procent do 99,93 procent, np. od 65 procent do 85 procent substancji powlekającej wybranej z grupy
15 obejmującej filmotwórcze polimery, tłuszcze o temperaturze topnienia poniżej 80°C, woski o temperaturze topnienia poniżej 80°C i ich mieszaniny; b) od 0,01 procenta do 89 procent, np. od 0,01 procenta do 25 procent odpornej termicznie substancji silnie słodzącej; c) od 0,01 procenta
20 do 92 procent, np. od 0,01 procenta do 37 procent nietopnej substancji chłodzącej; i d) od 0 procent do 37 procent, np. od 0 procent do 25 procent pomocniczej substancji chłodzącej (adiuwenta chłodzącego).

Inne rozwiązanie według wynalazku obejmuje postać
25 dawkowania, która zawiera kompozycję powlekającą składającą się z, w przeliczeniu na łączną masę kompozycji powlekającej, a) od 38 procent do 99,97 procent, np. od 62 procent do 99,97 procent zdolnego do krystalizacji węglowodanu jako

substancji powlekającej; b) od 0,01 procenta do 29 procent, np. od 0,01 procenta do 17 procent odpornej termicznie substancji silnie słodzącej; i c) od 0,01 procenta do 38 procent, np. od 0,01 procenta do 25 procent nietopnej
5 substancji chłodzącej.

W jednym rozwiązaniu, kompozycja powlekająca w zasadzie nie zawiera lotnych substancji chłodzących takich jak mięta i mentol. Stosowany tu termin „w zasadzie nie zawiera lotnych substancji chłodzących” obejmuje wprowadzenie mniej niż
10 0,1 procenta, np. poniżej 0,01 procenta, lotnych substancji chłodzących w przeliczeniu na łączną masę kompozycji powlekającej.

Odpowiednie środki powlekające obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, zdolne do krystalizacji węglowodany
15 takie jak sacharoza, dekstroza, fruktoza, maltodekstryna, polidekstroza, oraz cukry chłodzące takie jak sorbitol, erytrytol, laktytol, maltitol, mannitol, ksylitol i ich mieszaniny. Inne odpowiednie środki powlekające obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, filmotwórcze polimery;
20 woski o temperaturze topnienia poniżej 80°C takie jak glikol polietylenowy, wosk pszczeli, wosk szelak, wosk karnauba, wosk do świec i wosk mikrokrystaliczny; tłuszcze o temperaturze topnienia poniżej 80°C; i ich mieszaniny.

W kompozycji powlekającej według wynalazku można
25 zastosować dowolny filmotwórczy polimer znany w dziedzinie. Przykłady odpowiednich filmotwórczych polimerów obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, między innymi poli(alkohol winylowy) (PVA), hydroksypropyloskrobię,

hydroksyetyloskrobię, pullulan, metyloetyloskrobię, karboksymetyloskrobię, metylocelulozę, hydroksypropylocelulozę (HPC), hydroksyetylometylocelulozę (HEMC), hydroksypropylometylocelulozę (HPMC), hydroksybutylometylocelulozę (HBMC), octan celulozy (CA), ftalan octanu celulozy (CAP), 5 karboksymetylocelulozę (CMC), hydroksyetyloetylocelulozę (HEEC), hydroksyetylohydroksypropylometylocelulozę (HEMPMC), skrobie oraz polimery, i pochodne, oraz ich mieszaniny.

Jednym z odpowiednich związków hydroksypropylometylocelulozy jest „HPMC 2910”, który jest eterem celulozy o 10 stopniu podstawienia około 1,9 i podstawieniu molowym grupami hydroksypropylowymi 0,23, i zawiera, w przeliczeniu na łączną masę związku, od 29% do 30% grup metoksylowych i od 7% do 12% grup hydroksypropylowych. HPMC 2910 jest dostępny w 15 handlu z firmy Dow Chemical Company pod nazwą handlową „Methocel E” lub „Methocel E5”, który jest jednym z rodzajów HPMC-2910 odpowiednich do zastosowania według wynalazku, ma lepkość 4 do 6 cps (4 do 6 milipaskali*sekunda) w temperaturze 20°C w 2% roztworze wodnym, co określa się z 20 zastosowaniem lepkościomierza Ubbelohde'a. Podobnie „Methocel E6”, który jest innym rodzajem HPMC-2910 odpowiednim do zastosowania według wynalazku, ma lepkość 5 do 7 cps (5 do 7 milipaskali*sekunda) w temperaturze 20°C w 2% roztworze wodnym, co określa się z zastosowaniem lepkościomierza 25 Ubbelohde'a. „Methocel E15”, który jest inny rodzajem HPMC-2910 odpowiednim do zastosowania według wynalazku, ma lepkość około 15000 cps (15 milipaskali*sekunda) w temperaturze 20°C w 2% roztworze wodnym, co określa się z

zastosowaniem lepkościomierza Ubbelohde'a. Stosowany tu termin „stopień podstawienia” odnosi się do średniej liczby podstawników przyłączonych do pierścienia anhydroglukozy, a termin „podstawienie molowe grupami hydroksypropylowymi”
5 odnosi się do liczby moli grup hydroksypropylowych na mol anhydroglukozy.

Stosowany tu termin „zmodyfikowane skrobie” obejmuje skrobie zmodyfikowane przez usieciowanie, zmodyfikowane chemicznie w celu poprawienia trwałości lub zmodyfikowane
10 fizycznie w celu poprawienia właściwości rozpuszczalności. Stosowany tu termin „wstępnie żelatynizowane skrobie” lub „instantyzowane skrobie” odnosi się do zmodyfikowanych skrobi, które wstępnie zwilżono, następnie osuszono w celu zwiększenia ich rozpuszczalności na zimno w wodzie.
15 Odpowiednie zmodyfikowane skrobie są dostępne w handlu od kilku dostawców, takich jak np. A. E. Staley Manufacturing Company i National Starch & Chemical Company. Jedne z odpowiednich zmodyfikowanych skrobi obejmują wstępnie żelatynizowane woskowate skrobie pochodzące z kukurydzy,
20 które są dostępne w handlu z firmy National Starch & Chemical Company pod nazwami handlowymi, „Purity Gum” and „FilmSet”, oraz pochodne, kopolimery i ich mieszaniny. Takie woskowate skrobie kukurydziane typowo zawierają, w przeliczeniu na łączną masę skrobi, od 0 procent do 18 procent amylozy i od
25 100 procent do 88 procent amylopektyny.

Odpowiednie dekstryny tapioki obejmują produkty dostępne z firmy National Starch & Chemical Company pod nazwami handlowymi „Crystal Gum” lub „K-4484” i ich pochodne takie

jak zmodyfikowana skrobia spożywcza pochodząca z tapioki, która jest dostępna z firmy National Starch and Chemical pod nazwą handlową „Purity Gum 40” oraz kopolimery i ich mieszaniny.

5 Przykłady odpowiednich tłuszczów obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, uwodornione oleje roślinne takie jak masło kakaowe, uwodorniony olej z orzeszków palmowych, uwodorniony olej z nasion bawełny, uwodorniony olej słonecznikowy i uwodorniony olej sojowy; wolne kwasy
10 tłuszczowe i ich sole; oraz ich mieszaniny.

Odpowiednie „odporne termicznie, substancje silnie słodzące” obejmują związki chemiczne lub mieszaniny związków, które nadają słodki smak co najmniej pięć razy słodszy od sacharozy, co mierzy się z zastosowaniem metody badawczej
15 przedstawionej w opisie patentowym GB 1543167. Typowo takie substancje słodzące w zasadzie nie zawierają produktów degradacji po ogrzewaniu przez około jedną godzinę w temperaturze około 40°C. Przykłady takich odpowiednich substancji słodzących obejmują, ale nie ograniczają się do
20 nich, sukralozę, neotam i ich mieszaniny.

Sukraloza, która jest także znana jako 4,1,6'-trideoksygalaktosacharoza, jest odporną termicznie silnie substancją słodzącą, którą można otrzymywać metodą ujawnioną w opisie patentowym UK 1544167 i opisach patentowych US 5136031 i
25 US 5498709.

Neotam, który jest także znany jako ester 1-metylowy N-(N-(3,3-dimetylobutylo)-L-a-aspartylo)-L-fenyloalaniny, pochodna dipeptydu złożona z aminokwasów, kwasu

asparaginowego i fenyloalaniny, jest odporną termicznie substancją silnie słodzącą, która zatwierdzono do zastosowania w USA w lipcu 2002 i jest dostępny w handlu z firmy The NutraSweet® Company.

5 Odpowiednie nielotne substancje chłodzące obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, estry mentylu, karboksyamidy, moczniki, tlenki fosfiny i ich mieszaniny, w takiej ilości aby pozostawały one w zasadzie bezzapachowe lub wytwarzały bezwonne pary, a zatem nie traciły więcej niż około
10 1% wagowego po umieszczeniu w otwartym pojemniku w temperaturze 50°C przez co najmniej jedną godzinę. Typowo takie substancje mogą mieć średnią masę cząsteczkową powyżej 300 jednostek masy atomowej (amu) lub więcej. Jednym z przykładów odpowiedniej nielotnej substancji chłodzącej jest
15 mieszanina estrów mentylu dostępna w handlu z firmy International Flavors & Fragrances pod nazwą handlową, „Cooler #2”.

 Kompozycja powlekająca może także zawierać ponadto inne składniki takie jak, w przeliczeniu na łączną masę roztworu
20 powlekającego, od 0 procent do 30 procent substancji zagęszczającej; od 0 procent do 15 procent plastyfikatorów; od 0 procent do 1 procenta substancji konserwujących takich jak parabeny; od 0 procent do 5 procent substancji zmętniających takich jak ditlenek tytanu; i/lub od 0 procent
25 do 15 procent barwników. Patrz Remington's Practice of Pharmacy, Martin & Cook, wyd. 17-te, str. 1625-30.

 Dowolny plastyfikator znany w dziedzinie farmacji nadaje się do zastosowania według wynalazku, i może obejmować, ale

nie ogranicza się do nich, glikol polietylenowy; glicerynę; cytrynian trietylu; trietyloaminę; cytrynian tributylu; sebacynian dibutylu; oleje roślinne takie jak olej rycynowy; surfaktanty takie jak polisorbaty, laurylosiarczany sodu i dioktylosulfobursztyniany sodu; glikol propylenowy; monoctan glicerolu; dioctan glicerolu; trioctan glicerolu; naturalne gumy i ich mieszaniny.

Według wynalazku można stosować dowolny barwnik odpowiedni do wykorzystania w farmacji, który może obejmować, ale nie ogranicza się do nich, barwniki azowe, barwniki chinoftalonowe, barwniki trifenylometanowe, barwniki ksantenowe, barwniki indygooidowe, tlenki żelaza, wodorotlenki żelaza, ditlenek tytanu, barwniki naturalne i ich mieszaniny. Dokładniej, odpowiednie barwniki obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, błękit patentowy V, kwasową zieleń brylantową BS, czerwień 2G, azorubinę, pas 4R, amarant, D&C red 33, D&C red 22, D&C red 26, D&C red 28, D&C yellow 10, FD&C yellow 5, FD&C yellow 6, FD&C red 3, FD&C red 40, FD&C blue 1, FD&C blue 2, FD&C green 3, czerń brylantową BN, sadzę, czarny tlenek żelaza, czerwony tlenek żelaza, żółty tlenek żelaza, ditlenek tytanu, ryboflawinę, karoteny, antocyjaniny, kurkumę, ekstrakt koszenili, chlorofil, kantaksantynę, karmel, betaninę i ich mieszaniny.

Ewentualnie w rozwiązaniach, w których substancją powlekającą jest filmotwórczy polimer, tłuszcz o temperaturze topnienia poniżej 80°C, wosk o temperaturze topnienia poniżej 80° C lub ich mieszanina, kompozycja powlekająca może także zawierać, w przeliczeniu na łączną masę kompozycji

powlekającej, od 0 procent do 37 procent, np. od 0 procent do 25 procent chłodzącej substancji pomocniczej, która obejmuje, ale nie ogranicza się do nich, cukry chłodzące takie jak sorbitol, erytrytol, laktytol, maltitol, mannitol, ksylitol, i ich mieszaniny.

Kompozycję powlekającą można nakładać na podłoża jako roztwór powlekający w postaci cieczy lub ciała stałego zawieszzonego w cieczy poprzez zanurzanie w nim podłoża lub natryskiwanie nim podłoża. Takie roztwory powlekające zawierają rozpuszczalnik w ilości, w przeliczeniu na łączną masę dyspersji, od 30 procent do 99 procent, np. od 70 procent do 95 procent lub od 78 procent do 90 procent. Przykłady odpowiednich rozpuszczalników obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, wodę; alkohole takie jak metanol, etanol i izopropanol; organiczne rozpuszczalniki takie jak chlorek metylenu, aceton itp.; i ich mieszaniny. W jednym rozwiązaniu, rozpuszczalnikiem jest woda. Uzyskany roztwór powlekający typowo zawiera części stałe w ilości, w przeliczeniu na łączną masę roztworu powlekającego przed usunięciem rozpuszczalnika, od 1 procenta do 70 procent, np. od 5 procent do 30 procent lub od 10 procent do 22 procent.

W jednym rozwiązaniu, roztwór powlekający zawiera, w przeliczeniu na łączną masę roztworu powlekającego, a) od powyżej 1% i poniżej 70% substancji powlekającej; b) od powyżej 0,001% i poniżej 20% odpornej termicznie substancji silnie słodzącej; c) od powyżej 0,001% i poniżej

10% nietlotnej substancji chłodzącej; i d) od powyżej 30% do poniżej 99% rozpuszczalnika.

W jednym rozwiązaniu, kompozycję powlekającą według wynalazku można wytworzyć poprzez rozpuszczenie substancji
5 słodzącej, np. sukralozy, w rozpuszczalniku, np. wodzie, poprzez zmieszanie. Ewentualnie, rozpuszczalny w wodzie cukier chłodzący można dodać do mieszaniny albo w warunkach otoczenia lub w temperaturze nie przekraczającej 100°C. Następnie można do niej dodać substancję powlekającą,
10 np. filmotwórczy polimer taki jak hydroksypropylometyloceluloza lub mieszanina filmotwórczych polimerów zawierająca w przeważającej mierze hydroksypropylometylocelulozę lub poli(alkohol winylowy) taka jak dostępne w handlu z firmy Colorcon pod nazwą handlową „Opa-Dry” lub „Opa-Dry II”;
15 nietlotną substancję chłodzącą, np. mieszaninę estrów mentylu, która jest dostępna w handlu z firmy International Flavors & Fragrances pod nazwą handlową „Cooler #2” i dowolne inne pozostałe składniki, i mieszać dostatecznie długo aby uzyskać homogeniczną mieszaninę.

20 W innym rozwiązaniu przedmiotem wynalazku jest stała postać dawkowania obejmująca: a) rdzeń; b) ewentualnie pierwszą warstwę otoczki na powierzchni rdzenia składającą się z otoczki wewnętrznej, która w zasadzie pokrywa rdzeń; i c) drugiej warstwy otoczki w zasadzie powlekającej
25 powierzchnię pierwszej warstwy otoczki, z drugą warstwą otoczki składającą się z kompozycji powlekającej według wynalazku. Stosowany tu termin „w zasadzie pokrywa” oznacza, że co najmniej 95 procent powierzchni podłoża bazowego jest

pokryte daną otoczką. Np. w odniesieniu do pierwszej warstwy otoczki i drugiej warstwy otoczki, co najmniej 95% powierzchni pierwszej warstwy otoczki jest pokryte przez drugą warstwę otoczki.

5 W innym rozwiązaniu, farmaceutyczna postać dawkowania obejmuje: a) rdzeń; b) ewentualnie pierwszą warstwę otoczki na powierzchni rdzenia składającą się z otoczki wewnętrznej, która pokrywa część rdzenia; i c) drugą warstwę otoczki, która pokrywa część powierzchni pierwszej warstwy otoczki
10 i/lub powierzchni rdzenia, przy czym druga warstwy otoczki składa się z kompozycji powlekającej według wynalazku. Stosowany tu termin „część” odnosi się do fragmentu postaci dawkowania o powierzchni równej lub mniejszej od 95 procent powierzchni podłoża bazowego.

15 W jednym rozwiązaniu, farmaceutyczna postać dawkowania obejmuje pierwszą część, drugą część i wiele zewnętrznych otoczek zawierających kompozycję powlekającą według wynalazku, przy czym pierwsza część ma pierwszą otoczkę zewnętrzną, a wymieniona druga część ma drugą otoczkę
20 zewnętrzną. W jeszcze innym rozwiązaniu, druga otoczka zewnętrzną wizualnie wyraźnie różni się od pierwszej otoczki zewnętrznej poprzez np. barwę, fakturę i/lub podobne.

Zastosowanie otoczek wewnętrznych jest dobrze znane w dziedzinie i ujawnione np. w opisie patentowym US 3185626.
25 Jako otoczkę wewnętrzną według wynalazku można stosować dowolną kompozycję odpowiednią do powlekania tabletek. Przykłady odpowiednich otoczek wewnętrznych ujawniono w opisach patentowych US 4683256, US 4543370, US 4643894,

US 4828841, US 4725441, US 4802924, US 5630871 i US 6274162. Dodatkowe odpowiednie otoczki wewnętrzne zawierają jeden lub więcej z następujących składników: etery celulozowe takie jak hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza i 5 hydroksyetyloceluloza; poliwęglowodany takie jak guma ksantanowa, skrobia i maltodekstryna; plastyfikatory obejmujące np. glicerynę, glikol polietylenowy, glikol propylenowy, sebacynian dibutyłu, cytrynian trietylu, oleje roślinne takie jak olej rycynowy, surfaktanty takie jak 10 polisorbat-80, laurylosiarczan sodu i dioktylosulfobursztynian sodu; poliwęglowodany, barwniki i substancje zmętniające.

W jednym rozwiązaniu, otoczka wewnętrzna może składać się z, w przeliczeniu na łączną masę tabletki z otoczką 15 wewnętrzną, od 2 procent do 8 procent, np. od 4 procent do 6 procent rozpuszczalnego w wodzie eteru celulozy i od 0,1 procenta do 1 procenta oleju rycynowego, jak to ujawniono szczegółowo w opisie patentowym US 5658589. W innym rozwiązaniu, otoczka wewnętrzna może składać się z, w 20 przeliczeniu na łączną masę otoczki wewnętrznej, od 20 procent do 50 procent, np. od 25 procent do 40 procent HPMC; od 45 procent do 75 procent, np. od 50 procent do 70 procent maltodekstryny; i od 1 procenta do 10 procent, np. od 5 procent do 10 procent PEG 400.

25 Podłoża powlekane kompozycja powlekająca według wynalazku mogą zawierać jedną lub więcej substancji czynnych. Termin „substancja czynna” interpretuje się tu szeroko i może on obejmować dowolną substancję nadającą się do umieszczenia

lub transportu w układzie. Substancję czynną może stanowić np. substancja farmaceutyczna, nutraceutyk, witamina, dietetyczny środek spożywczy, środek odżywczy, zioło, barwnik, substancja pokarmowa, substancja mineralna, suplement lub podobne, i ich kombinacje.

Postać dawkowania może zawierać dowolną liczbę substancji czynnych. Substancja czynna może znajdować się w dowolnej części postaci dawkowania, np. w rdzeniu lub podłożu, w kompozycji powlekającej według wynalazku i/lub w dowolnej dodatkowej otoczce. W rozwiązaniach, w których substancja czynna znajduje się w dodatkowej otoczce, ta dodatkowa otoczka może stanowić np. pierwszą warstwę otoczki pomiędzy podłożem lub rdzeniem i otoczką według wynalazku, lub może stanowić drugą kompozycję powlekającą znajdującą się na części rdzenia, podczas gdy kompozycja powlekająca według wynalazku znajduje się na innej części rdzenia. W jednym rozwiązaniu, jedna lub więcej substancji czynnych znajduje się w rdzeniu postaci dawkowania.

Postacie dawkowania według wynalazku zawierają substancję czynną w bezpiecznej i skutecznej ilości, która jest wystarczająco duża, aby po podaniu doustnym, w znaczący dodatni sposób modyfikować leczone schorzenie lub zapobiegać wystąpieniu ubocznego lub niepożądanego stanu w wyniku natychmiastowego zastosowania krótkoterminowego lub przewlekłego stosowania długoterminowego w zakresie zgodnym z orzeczeniem lekarskim. Bezpieczna i skuteczna ilość substancji czynnej będzie się zmieniać w zależności od konkretnego leczonego schorzenia; stanu fizycznego i wieku

leczonego pacjenta; własności terapii towarzyszących, jeśli są stosowane; czasu trwania leczenia; konkretnego zastosowanego nośnika; specyficznej stosowanej substancji czynnej (czynnych); itp. Typowo, substancję czynną (czynne) 5 stosuje się w ilości, w przeliczeniu na łączną masę postaci dawkowania, od 0,001 procenta do 99,9 procent, np. od 0,1 procenta do 75 procent.

Substancja czynnej lub substancje czynne mogą występować w postaci dawkowania w rozmaitych formach. Np. substancja 10 czynna (substancje czynne) może być rozproszona na poziomie cząsteczkowym, np. stopiona lub rozpuszczona, w postaci dawkowania lub może mieć postać cząstek, które z kolei mogą być powlekane lub niepowlekane. Jeśli substancja czynna ma postać cząstek, cząstki (czy powlekane, czy niepowlekane) 15 mają typowo średni wymiar 1 mikrona do 2000 mikronów. W jednym rozwiązaniu, takie cząstki są kryształami o średnim wymiarze cząstek około 1300 mikronów. W innym rozwiązaniu, cząstki są granulkami lub peletkami o średnim wymiarze cząstek 50 mikronów do 2000 mikronów, np. 50 mikronów do 20 1000 mikronów lub od 100 mikronów do około 800 mikronów.

Stosowaną tu substancję czynną można wybrać spośród klas z następujących kategorii terapeutycznych: inhibitory ACE; alkaloidy; substancje zobojętniające kwas; substancje przeciwbólowe; substancje anaboliczne; leki przeciw- 25 dusznicowe; substancje przeciwalergiczne; substancje znoszące arytmie serca; substancje przeciwastmatyczne; antybiotyki; substancje przeciw cholesterolemii; substancje przeciw- drgawkowe; antykoagulanty; substancje przeciwdepresyjne;

preparaty przeciwbiegunkowe; substancje przeciwwymiotne;
substancje przeciwhistaminowe; substancje przeciwnadciśnieniowe; substancje przeciwzakażeniom; substancje przeciwzapalne; substancje przeciwlipidowe; substancje
5 przeciwmaniakalne; substancje przeciwmigrenowe; substancje zapobiegające mdłościom; substancje przeciwpsychotyczne; substancje przeciwudarowe; preparaty przeciwtrądzikowe; leki anaboliczne; substancje przeciw otyłości; substancje przeciw pasożytnicze; substancje przeciwpsychotyczne;
10 substancje przeciwgorączkowe; substancje przeciwskurczowe; antytrombocyty; substancje przeciwnowotworowe; substancje przeciwkaszlowe; substancje przeciwwrzodowe; substancje przeciwurykemiczne; substancje przeciwłękowe; substancje pobudzające apetyt; substancje hamujące apetyt; betablokery;
15 substancje rozszerzające oskrzela; substancje działające na układ krążenia; substancje rozszerzające naczynia mózgowe; substancje chelatujące; antagoniści cholecystekiny; substancje chemioterapeutyczne; aktywatory funkcji poznawczych; substancje antykoncepcyjne; substancje
20 rozszerzające naczynia wieńcowe; substancje hamujące kaszel; substancje zmniejszające przekrwienie; dezodoranty; substancje dermatologiczne; substancje stosowane w cukrzycy; diuretyki; substancje zmiękczające; enzymy; substancje pobudzające erythropoezę; substancje wykrztuśne; substancje
25 zwiększające płodność; fungicydy; substancje działające na układ pokarmowy; regulatory wzrostu; substancje hormonozastępcze; substancje hiperglikemiczne; substancje hipoglikemiczne; żywice jonowymienne; substancje

przeczyszczające; substancje przeciwmigrenowe; dodatki mineralne; mukolityki; narkotyki; neuroleptyki; substancje działające na układ nerwowo-mięśniowy; niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID); dodatki odżywcze; substancje 5 rozszerzające naczynia obwodowe; polipeptydy; prostaglandyny; psychotropy; inhibitory reniny; substancje pobudzające układ oddechowy; substancje uspokajające; steroidy; substancje pobudzające; substancje sympatykolytyczne; preparaty działające na tarczycę; ataraktiki; substancje rozkurczające 10 macicę; preparaty dopochwowe; substancje zwężające naczynia; substancje rozszerzające naczynia; substancje stosowane w zawrotach głowy; witaminy; substancje do opatrywania ran; i inne.

Substancje czynne, które można stosować według wynalazku 15 obejmują, lecz nie ograniczają się do nich, takie jak: acetaminofen; kwas acetylosalicylowy, w tym jego formy buforowane; akrywastyna; albuterol i jego siarczan; alkaliczna fosfataza; alantoina; aloes; octan, węglan, hydrat chlorku i wodorotlenek glinu; alprazolam; aminokwasy; kwas 20 aminobenzoesowy; amoksylicyna; ampicylina; amsakryna; amsalog; anetol; kwas askorbinowy; astemizol; atenolol; azatydyna i jej maleinian; bacytracyna; balsam peruwiański; BCNU (karmustyna); dipropionian beklometazonu; benzofenony; benzchinamid i jego chlorowodorek; betanochol; biotyna; 25 bisakodyl; salicylan bizmutu; octan bornylu; bromofeniramina i jej maleinian; buspiron; kofeina; węglan wapnia, kazeina i jej wodorotlenek; kamfora; kaptopryl; kruszyna amerykańska; cefaklor; cefadroksyl; cefaleksyna; centryzyna i jej

chlorowodorek; cetyryzyna; chlorek cetylopirydyniowy;
chloramfenikol; chlorowodorek chlorcyklizyny; glukonian
chlorheksydyny; chloroksylenol; chloropentostatyna;
chlorfeniramina i jej maleiniany i taniniany; chlorpromazyna;
5 żywica cholestyraminowa; dwuwinian choliny; białko
pobudzające rozwój chrząstki; cymetydyna; chlorowodorek
cynamedryny; citalopram; klarytromycyna; klemastyna i jej
fumaran; klonidyna; klofibrat; kodeina i jej fumaran i
fosforan; octan kortyzonu; chlorowodorek cyprofloksacyny;
10 cyjanokobalamina; chlorowodorek cyklizyny; cyproheptadyna;
dantron; maleinian deksbromofeniraminy; dekstrometorfan i
jego fluorowcowodorki; diazepam; dibukaina; dichloralfenazon;
diklofen i jego sole z metalami alkalicznymi; diklofenak
sodu; digoksyna; dihydroergotamina i jej formy
15 uwodornione/mezylowane; diltiazem; dimetikon; dioksybenzon;
difenhydramina i jej cytrynian; difenhydramina i jej
chlorowodorek; diwalproeks i jego sole z metalem alkalicznym;
dokusan wapnia, potasu i sodu; hydrat doksycykliny;
bursztynian doksylaminy; efaroksan; enalapryl; enoksacyna;
20 ergotamina i jej winian; erytromycyna; estropipat; etynylo-
estradiol; efedryna; dwuwinian epinefryny; erytropoetyna;
eukalyptol; famotydyna; fenoprofen i jego sole z metalami;
fumaran żelazawy, glukonian i jego siarczan; feksofenadyna;
fluoksetyna; kwas foliowy; fosfenytoina; 5-fluorouracyl
25 (5-FU); fluoksetyna; flurbiprofen; furosemid; gabapentyna;
gentamycyna; gemfibrozyl; glipizyd; gliceryna; stearynian
glicerylu; granisetron; griseofulwina; hormon wzrostu;
guafenesyna; heksylorezorcynol; hydrochlorotiazyd; hydrokodon

i jego winiany; hydrokortizon i jego octan; siarczan 8-hydroksychinoliny; hydroksyzyna i jej pamoinian i chlorowodorki; ibuprofen; indometacyna; inozytol; żelazo; izosorbid i jego mono- i diazotany; izoksykam; ketamina; 5 kaolin; ketoprofen; lecytyna; octan leuprolidu; lidokaina i jej chlorowodorek; lizynopryl; liotriks; loperamid, loratadyna; lowostatyna; hormon luteinizujący; LHRH (hormon zastępujący hormon luteinizujący); węglan, wodorotlenek, salicylan i trikrzemian magnezu; meklizyna; kwas mefenamowy; 10 kwas meklofenamowy; meklofenaminian sodu; octan medroksyprogesteronu; migdalan metenaminy; chlorowodorek meperydyny; siarczan metaproterenolu; metoskopolamina i jej azotany; metysergid i jego maleinian; nikotynian metylu; salicylan metylu; metsuksymid; metoklopramid i jego halogenki/hydraty; 15 metronidazol; winian metoprotolu; azotan mikonazolu; minoksydil; morfina; naproksen i jego sole sodowe; nifedypina; siarczan neomycyny; niacyna; niacynamid; nikotyna; nikotynamid; nimesulid; nitrogliceryna; nonoksynol-9; noretindron i jego octan; nystatyna; 20 wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3; omeprazol; ondansetron i jego chlorowodorek; kwas oksolinowy; oksybenzon; oksytryfilina; Padimate O; parametadion; pentastatyna; tetraazotan pentaerytrytolu; pentobarbital sodu; perfenazyna; siarczan fenelzyny; fenindamina i jej 25 winian; maleinian feniraminy; fenobarbital; fenoloftaleina; fenyloefryna i jej taniniany i chlorowodorki; fenylopropanoloamina; fenytoina; pirmenol; piroksykam i jego sole; siarczan polimycyny B; chlorek i azotan potasu; prazepam;

chlorowoderek prokainamidu; prokaterol; prometazyna i jej chlorowoderek; propoksyfen i jego chlorowoderek i 2-naftalenosulfonian; pramiracetyna; pramoksyna i jej chlorowoderek; prochlorperazyna i jej maleinian; propranolol i jego chlorowoderek; prometazyna i jej chlorowoderek; 5 propranolol; pseudoefedryna i jej siarczan i chlorowodorki; pirydoksyna; pirolamina i jej chlorowodorki i taniniany; chinapryl; glukonian i siarczan chinidyny; chinestrol; ralitolina; ranitydyna; rezorcyna; ryboflawina; kwas 10 salicylowy; skopolamina; olej sezamowy; wodorowęglan, cytrynian i fluorek sodu; monofluorofosforan sodu; sukralfat; sulfanoetoksazol; sulfasalazyna; siarka; sumatryptan i jego bursztynian; takryna i jej chlorowoderek; teofilina; terfenadyna; tietylperazyna i jej maleinian; timolol i jego 15 maleinian; tioperidon; tramadol; trimetrexat; triazolam; tretinoina; chlorowoderek tetracykliny; tolmetyna; tolnaftat; trimetobenzamid i jego chlorowoderek; tripelenamina i jej chlorowoderek; chlorowoderek tripolidyny; kwas undecylenowy; wankomycyna; chlorowoderek werapamilu, fosforan widarabiny; 20 witaminy A, B₁₋₁₂, C-D, E i K; chlorowoderek ksylometazoliny; cynk. Substancję czynną mogą ponadto stanowić, lecz nie ograniczają się do nich, substancje spożywcze lub ziołowe ekstrakty; nierozpuszczalne wodorotlenki, węglany, tlenki, polikarbofile metali i nieorganiczne, i ich sole; adsorbaty 25 substancji czynnych na nośniku z trikrzemianu magnezu i glinokrzemianu magnezu, i ich mieszaniny.

Każda z substancji czynnych przedstawionych powyżej, ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, farmaceutycznie

dopuszczalnych enancjomerów, i ich mieszanin także jest odpowiednia do zastosowania według wynalazku.

W jednym rozwiązaniu, postać dawkowania zawiera substancję czynną odpowiednią do zastosowania w leczeniu 5 objawów kaszlu, przeziębienia, stanów pseudogrypowych, alergii i/lub grypy u ssaków. W innym rozwiązaniu, postać dawkowania może zawierać guaifenezynę w połączeniu z acetaminofenem i chlorowodorkiem pseudoefedryny. W innym alternatywnym rozwiązaniu, postać dawkowania może składać się 10 z rdzenia placebo (zawierającego np. laktozę i celulozę), który nie zawiera substancji czynnej.

Średnia masa suchej postaci dawkowania po nałożeniu na nią kompozycji powlekającej według wynalazku wynosi, w przeliczeniu na łączną masę suchej powlekanej postaci 15 dawkowania, od 0,25 procenta do 10 procent, np. od 2 procent do 4 procent. Średnia grubość suchej warstwy kompozycji powlekającej typowo wynosi od 30 mikronów do 400 mikronów. Jednakże, dla fachowca w tej dziedzinie będzie oczywiste, bez prowadzenia złożonych prac doświadczalnych, że grubość 20 kompozycji powlekającej można zmieniać w celu otrzymania gładszej, łatwiejszej do połknięcia postaci dawkowania; zmiany wyglądu otoczki; lub uzyskania pożądanego profilu uwalniania.

Kompozycję powlekającą według wynalazku można nakładać 25 na rdzeń lub podłoże z zastosowaniem dowolnych metod znanych w dziedzinie, takich jak np. powlekanie natryskowe, powlekanie bębnowe, powlekanie przez zanurzanie oraz kształtowanie, jak to opisał np. McGinity w „Aqueous

Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms” z serii „Drugs and Pharmaceutical Sciences” (tom 36, 1989).

W jednym rozwiązaniu, roztwór powlekający można nakładać na rdzeń kapletki lub tabletki poprzez natryskiwanie w ogrzewanym bębnie do powlekania w temperaturze wystarczającej do usunięcia wszelkiego rozpuszczalnika, który może zawierać roztwór powlekający. Alternatywnie, część lub wszystkie rdzenie można powlekać roztworem powlekającym przez zanurzanie. W następnym alternatywnym rozwiązaniu, roztwór powlekający można rozpylać na cząstkę lub wiele cząstek, które następnie można umieścić w większej stałej postaci dawkowania, np. zastosować tabletkowanie w celu otrzymania tabletki do żucia.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że kompozycja powlekająca postaci dawkowania według wynalazku skutecznie maskuje wszelki nieprzyjemny smak, który może towarzyszyć niepowlekanym lub typowo powlekanym postaciom dawkowania. Osoba stosująca postać dawkowania powleczoną kompozycją powlekającą doświadcza także łagodnego odczucia chłodu w gardle i/lub jamie ustnej bez jakiegokolwiek związanego z tym nieprzyjemnego zapachu/woni lub jednowymiarowego smaku, co może mieć miejsce przy zastosowaniu otoczek zawierających mentol i inne intensywne podobne do mięty lotne substancje smakowe. Nieoczekiwanie, odczucie chłodu, które początkowo występuje po połknięciu, można „odnowić” lub „ponownie zintensyfikować” przez kilka minut po zażyciu po prostu biorąc trochę głębszy lub nieco przesadny oddech, pomimo braku obecności stałej postaci dawkowania w jamie ustnej lub

gardle. Kompozycja powlekająca poprawia również wygląd danego preparatu leczniczego w porównaniu z typowymi powlekanymi preparatami leczniczymi tak, że stosujące je osoby nie unikają przyjmowania preparatu leczniczego.

5 Kolejną zaletą kompozycji powlekających postaci dawkowania według wynalazku jest uzyskanie powlekanej postaci dawkowania o słodkim smaku bez dodawania cukru. Sprawia to, że pacjent nie tylko chętnie przyjmuje przepisany preparat leczniczy, ale dodatkowo preparat nie sprzyja próchnicy zębów
10 lub nie zwiększa poboru kalorii, jak produkty w otoczkach cukrowych. Ponadto, otoczka nie zawierająca cukru jest szczególnie korzystna dla osób cierpiących na cukrzycę i stosujących dietę wyłączającą cukier. Ponadto, co jest niekorzystne, otoczki cukrowe są względnie mniej trwałe niż
15 otoczki sukralozowe i zatem często reagują z innymi składnikami otoczki, co powoduje jej odbarwienie. Dodatkowo, otoczki sukralozowe według wynalazku nie stanowią źródła substancji odżywczych dla potencjalnych zanieczyszczeń mikrobiologicznych, co jest cechą produktów powlekanych
20 cukrem.

Kolejną zaletę stanowi fakt, że kompozycja powlekająca postaci dawkowania według wynalazku w zasadzie nie zawiera lotnych substancji chłodzących, takich jak mięta, co zapewnia stosującej ją osobie odczucie chłodu bez nasilania objawów
25 schorzeń takich jak choroba refluksowa przełyku, powszechnie znana jako „GERD”.

Jeszcze inną korzyścią jest fakt, że wprowadzenie nielotnej substancji chłodzącej do kompozycji powlekającej

skraca czas odpowietrzania przed powlekaniami do poniżej jednej trzeciej czasu odpowietrzania wymaganego przez inne filmotwórcze polimeryczne kompozycje powlekające. Stosowany tu termin „odpowietrzanie” odnosi się do praktycznie braku
5 rozróżnialnego wizualnie spienienia.

Poniżej przedstawiono kilka przykładów w celu dodatkowego zilustrowania własności wynalazku i sposobu jego realizacji.

Przykłady

10 Przykład 1

Wytwarzanie chłodzącego roztworu powlekającego

Chłodzący roztwór powlekający zawierający wymienione poniżej składniki wytworzono w następujący sposób:

Składniki roztworu:

15 15,32 mg Opadry II Green (85F11782)*

5,39 mg mannitolu, NF

0,500 mg sukralozy, NF***

2,31 mg mieszanki estrów mentylu**

* mieszanka zawierająca poli(alkohol winylowy), ditlenek
20 tytanu, glikol polietylenowy, talk, FD&C Blue #1 Aluminum Lake, D&C Yellow #10 Aluminum Lake, FD&C Red #40 Aluminum Lake, która jest dostępna w handlu z firmy Colorcon

** Mieszanka dostępne w handlu z firmy IFF, Inc. pod nazwą handlową „Cooler #2 Liquid SN 069450.”

25 *** Sukralozę otrzymano z firmy McNeil Nutritional Products Division of McNEIL-PPC, Inc.

Przygotowanie roztworu:

Wszystkie składniki wprowadzono do 94 mg (w przeliczeniu na tabletkę) wody, ciągle mieszając przez 10 minut aż do uzyskania homogeniczności. Uzyskana homogeniczna mieszanina zawierała jedynie niewielką ilość wizualnie rozróżnialnej 5 piany na powierzchni. Po 10 minutach pianę zgaszono, a uzyskany roztwór był gotowy do natryskiwania.

Przykład 2

Wytwarzanie niepowlekanego stałego rdzenia

555 mg substancji czynnych obejmowało:

10 325 mg acetaminofenu

200 mg guaifenezyny

30 mg chlorowodoru pseudoefedryny

235 mg substancji pomocniczych obejmowało:

6,2 mg poliwinylpirolidonu

15 6,5 mg soli sodowej glikolanu skrobi

119,3 mg celulozy

91,0 mg skrobi

1,9 mg ditlenku krzemu

8,0 mg kwasu stearynowego

20 2,1 mg stearynianu magnezu

Każdą substancję czynną niezależnie zgranulowano na mokro i osuszono w następujący sposób:

a) Guaifenezyna:

200 mg guaifenezyny zgranulowano na mokro, stosując 25 6,2 mg poliwinylpirolidonu w szybkoobrotowym granulatorze, następnie przeniesiono i osuszono w granulatorze fluidalnym.

b) Acetaminofen:

325 mg acetaminofenu zgranulowano na mokro, a następnie osuszono stosując 4,2 mg soli sodowej glikolanu skrobi, 32,5 mg skrobi i 26 mg celulozy w granulatorze fluidalnym w temperaturze około 75°C do około 85°C.

5 c) Pseudoefedryna:

30 mg pseudoefedryny zgranulowano na mokro, stosując 2,3 mg soli sodowej glikolanu skrobi, 15,7 mg celulozy, 58,5 mg skrobi w granulatorze fluidalnym.

10 Te trzy granulaty następnie zmieszano z 77,6 mg celulozy, 2,1 mg stearynianu magnezu, 1,9 mg ditlenku krzemu i 8,0 mg kwasu stearynowego, następnie uzyskaną mieszaninę poddano tabletkowaniu, uzyskując stałą postać o kształcie kapeletki przy użyciu tabletkarki obrotowej Fette 1200.

Przykład 3

15 Wytwarzanie „zwykłego” roztworu powlekającego

Roztwór powlekający zawierający wymienione poniżej składniki wytworzono w następujący sposób:

Składniki roztworu:

22,7 mg Opadry II Green (85F11782)*

20 * Mieszanka zawierająca poli(alkohol winylowy), ditlenek tytanu, glikol polietylenowy, talk, FD&C Blue #1 Aliminum Lake, D&C Yellow #10 Aluminum Lake, FD&C Red #40 Aluminum Lake, która jest dostępna w handlu z firmy Colorcon.

Przygotowanie roztworu:

25 Mieszankę Opadry II Green wprowadzono do 90,8 mg (w przeliczeniu na tabletkę) wody, ciągle mieszając przez około 30 minut, w naczyniu o pojemności 1,5 litra, stosując

mieszalnik Janke & Kunkle RW 20 DZM. Homogeniczny roztwór w zasadzie nie zawierał wizualnie rozróżnialnej piany.

Przykład 4

Wytwarzanie niepowlekanych rdzeni placebo

5 Składniki rdzenia (obojętne):

480 mg monohydratu laktozy

292,5 mg celulozy

7,5 mg stearynianu magnezu

Powyższe obojętne składniki mieszano na sucho, stosując
10 mieszalnik V-kształtny o pojemności 1 stopy sześciennej,
przez 5 minut z szybkością około 25 obrotów na minutę.
Mieszaninę następnie tabletkowano, stosując procedurę według
przykładu 2, z wytworzeniem kapletek o takich samych
wymiarach jak otrzymane według przykładu 2.

15 Przykład 5

Powlekanie natryskowe podłoży z zastosowaniem roztworów powlekających

Przykład 5A. (Rdzeń aktywny w otoczce chłodzącej)
W przybliżeniu 10000 (lub około połowy) rdzeni otrzymanych
20 według przykładu 2 powleczone natryskowo roztworem
powlekającym otrzymanym według przykładu 1 poprzez
zastosowanie 24-calowej powlekarki bębnowej Accela-Cota®.
Roztwór rozpylano z szybkością 30-60 g/minutę na wszystkie
rdzenie, następnie wszystkie powleczone rdzenie osuszono,
25 stosując powietrze ogrzane wystarczająco aby uzyskać docelową
temperaturę złoża w przybliżeniu 40°C do 50°C podczas obu faz
natryskiwania i suszenia.

Przykład 5B: (Rdzeń placebo w otoczce chłodzącej)
W przybliżeniu 9000 (lub około połowy) rdzeni otrzymanych
według przykładu 4 powleczono natryskowo roztworem
powlekającym otrzymanym według przykładu 1 poprzez
5 zastosowanie 24-calowej powlekarki bębnowej Accela-Cota®.
Roztwór rozpylano z szybkością 30-60 g/minutę na wszystkie
rdzenie, następnie wszystkie powleczone rdzenie osuszono,
stosując powietrze ogrzane wystarczająco aby uzyskać docelową
temperaturę złoża w przybliżeniu 40°C do 50°C podczas obu faz
10 natryskiwania i suszenia.

Przykład 5C: (Rdzeń aktywny w otoczce zwykłej)
W przybliżeniu 9000 (lub około połowy) rdzeni otrzymanych
według przykładu 2 powleczono natryskowo roztworem
powlekającym otrzymanym według przykładu 3 poprzez
15 zastosowanie 24-calowej powlekarki bębnowej Accela-Cota®.
Roztwór rozpylano z szybkością 30-60 g/minutę na wszystkie
rdzenie, następnie wszystkie powleczone rdzenie osuszono,
stosując powietrze ogrzane wystarczająco aby uzyskać docelową
temperaturę złoża w przybliżeniu 40°C do 50°C podczas obu faz
20 natryskiwania i suszenia.

Przykład 5D: (Rdzeń placebo w otoczce zwykłej)
W przybliżeniu 16000 rdzeni otrzymanych według przykładu 4
powleczono natryskowo roztworem powlekającym otrzymanym
według przykładu 3 poprzez zastosowanie 24-calowej powlekarki
25 bębnowej Accela-Cota®. Roztwór rozpylano z szybkością
30-60 g/minutę na wszystkie rdzenie, następnie wszystkie
powleczone rdzenie osuszono, stosując powietrze ogrzane
wystarczająco aby uzyskać docelową temperaturę złoża w

przybliżeniu 40°C do 50°C podczas obu faz natryskiwania i suszenia.

Przykład 6

Porównanie podłoży powlekanych i nie powlekanych

5 Przeprowadzono trzy doświadczenia, stosując preparaty otrzymane według przykładów 5A, 5B, 5C i 2 (jako podłoże niepowlekane).

Przykład 6A: Porównanie preparatu placebo w otoczce „zwykłej” z preparatem placebo w otoczce „chłodzącej”

10 W zaślepionym badaniu, 2 powlekane tabletki o identycznym zabarwieniu wytworzone według przykładu 5B (placebo w otoczce „chłodzącej”) podano niezależnie dwustu siedemdziesięciu (270) osobom dorosłym. Po każdym podaniu, każda osoba oceniała tabletki pod kątem cech
15 wyszczególnionych w tabelicy A.

Tę procedurę powtórzono dla 2 powlekanych tabletek o identycznym zabarwieniu wytworzonych według przykładu 5D (placebo w otoczce „zwykłej”). Wyniki przedstawiono poniżej w tabelicy A.

20

Tablica A: Ocena preparatu placebo w otoczce „zwykłej” w porównaniu z preparatem placebo w otoczce „chłodzącej”

Oceniana cecha	Placebo w otoczce „zwykłej”	Placebo w otoczce chłodzącej
Preferencja ogólnie (liczba osób z 270 ogółem)	85	185

Wygląd ogółem*	4,3 (1,3)	4,8 (1,4)**
Smak*	4,0 (1,0)	4,8 (1,3)**
Posmak*	4,0 (0,8)	4,6 (1,1)**
Wielkość*	3,7 (0,6)	3,6 (0,6)
Poziom słodkości*	1,4 (0,8)	2,5 (1,0)**
Poziom chłodzenia*	1,4 (0,8)	1,9 (1,0)**
Łatwość połykania*	2,6 (1,1)	2,6 (1,0)

*Skale oceny własności:

Wygląd ogółem: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

Smak: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

Wielkość: (1 - o wiele za mała) <- -> (5 - o wiele za duża);

Poziom słodkości: (1 - brak) <- - > (5 - wysoki);

Poziom chłodzenia: (1 - brak) <- -> (5 - wysoki);

Łatwość połykania: (1 - bardzo łatwo) <- -> (5 - bardzo trudno);

Posmak: (1 - bardzo nieprzyjemny) <- -> (7 - bardzo przyjemny);

** różnica znamienna statystycznie @ $p \leq 0,001$.

To doświadczenie wykazało, że kapletkę powlekaną chłodzącą kompozycją powlekającą według wynalazku wybrało 69% osób w porównaniu ze kapletką powlekaną otoczką „zwykłą” (lub „typową”). Kapletka powlekana chłodzącą kompozycją powlekającą otrzymała również statystycznie bardziej korzystne oceny wyglądu ogółem, smaku, wielkości, poziomu

słodkości i posmaku, i była porównywalna z kapletkami w zwykłej otoczce pod względem łatwości połykania i wielkości.

Przykład 6B: Porównanie podłoży zawierających substancję czynną w otoczkach „zwykłych„ i „chłodzących”

5 W zaślepionym badaniu, 2 powlekane kapletki wytworzone według przykładu 5A (otoczka chłodząca, aktywny rdzeń) i 2 powlekane kapletki wytworzone według przykładu 5C (otoczka zwykła, aktywny rdzeń) niezależnie podano stu siedemnastu (117) dorosłym osobom w następujący sposób: każdą osobę
10 poinstruowano, aby wyjęła z opakowania jedną spośród dwóch identycznie powleczonych kapletek wytworzonych według przykładu 5C i włożyła do ust, popiła wodą tak jakby zamierzała ją połknąć, a następnie wypluła. Tę procedurę powtórzono stosując drugą powlekaną kapletkę w opakowaniu. Po
15 ocenie przez każdą osobę tych kapletek pod kątem cech wyszczególnionych w tabelicy C, każda osoba następnie oceniła dwie identyczne powlekane kapletki wytworzone według przykładu 5A podobnym sposobem. Wyniki przedstawiono poniżej w tabelicy B:

20 Tablica B: Ocena kapletek w otoczkach „zwykłych” w porównaniu z kapletkami w otoczkach chłodzących

Oceniana cecha	Podłoże aktywne w otoczce „zwykłej” (kapletka)	Podłoże aktywne w otoczce „chłodzącej” (kapletka)
Preferencja ogólnie (Liczba osób spośród 117)	8	109

Wygląd ogółem*	2,5 (1,4)	5,1 (1,5)**
Smak*	2,3 (1,3)	5,2 (1,5)**
Posmak*	2,4 (1,3)	4,8 (1,5)**
Poziom słodkości*	1,1 (0,4)	2,9 (0,9)**
Poziom chłodzenia*	1,4 (0,7)	2,5 (1,0)**

*Skale oceny własności:

1) Wygląd ogółem: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

2) Smak: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

3) Posmak: (1 - bardzo nieprzyjemny) <- -> (7 - bardzo przyjemny);

4) Poziom słodkości: (1 - brak) <- -> (5 - wysoki);

5) Poziom chłodzenia: (1 - brak) <- -> (5 - wysoki);

**różnica znamienna statystycznie @ $p \leq 0,001$.

To doświadczenie wykazało, że 93% osób preferowało kapletki zawierające substancję czynną powlekane roztworem powlekającym według wynalazku wobec kapletek zawierających substancję czynną powlekanych „zwykłą” otoczką. Kapletki zawierające substancję czynną powlekane roztworem powlekającym otrzymały także statystycznie więcej korzystnych ocen każdej ocenianej cechy: wygląd ogółem, smak, wielkość, poziom słodkości i posmak.

Przykład 6C: Porównanie podłoża zawierającego substancję czynną nie powlekanego z podłożem powlekanym otoczką chłodzącą

W zaślepionym badaniu, 2 niepowlekane kapletki zawierające substancję czynną wytworzone według przykładu 2

podano niezależnie stu trzydziestu trzem (133) osobom dorosłym w następujący sposób: każdą osobę poinstruowano, aby wyjęła z opakowania jedną spośród dwóch identycznych, nie powlekanych tabletek zawierających substancję czynną i włożyła do ust, popiła wodą, tak jakby zamierzała ją połknąć, a następnie wypluła. Tę procedurę powtórzono stosując drugą nie powlekaną tabletkę zawierającą substancję czynną w opakowaniu. Po ocenie przez każdą osobę tych tabletek pod kątem cech wyszczególnionych w tabelicy C, niezależnie podano każdej osobie odpowiednio, podobnym sposobem, dwie tabletki zawierające substancję czynną w otoczce „chłodzącej” wytworzone według przykładu 5A. Każda osoba następnie podobnie oceniła te drugie dwie tabletki. Wyniki poniżej przedstawiono w tabelicy C:

15 Tabela C: Ocena nie powlekanej tabletki zawierającej substancję czynną w porównaniu z tabletką zawierającą substancję czynną w otoczce „chłodzącej”

Oceniana cecha	Podłoże niepowlekane (tabletki)	Podłoże w otoczce „chłodzącej” (tabletki)
Preferencja ogólna (Liczba osób spośród 133)	14	119
Wygląd ogółem*	2,2 (1,3)	5,1 (1,5)**
Smak*	2,1 (1,2)	5,2 (1,5)**
Posmak*	2,1 (1,2)	4,8 (1,5)**
Poziom słodkości*	1,1 (0,5)	2,9 (0,9)**

Poziom chłodzenia*	1,3 (0,7)	2,5 (1,0)**
--------------------	-----------	-------------

*Skale oceny własności:

1) Wygląd ogółem: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

2) Smak: (1 - bardzo się nie podoba) <- -> (7 - bardzo się podoba);

3) Posmak: (1 - bardzo nieprzyjemny) <- -> (7 - bardzo przyjemny);

4) Poziom słodkości: (1 - brak) <- -> (5 - wysoki);

5) Poziom chłodzenia: (1 - brak) <- -> (5 - wysoki);

** różnica znamienna statystycznie @ $p \leq 0,001$.

To doświadczenie wykazało, że 89% osób preferowało kapletkę zawierającą substancję czynną powlekaną chłodzącą kompozycją powlekającą według wynalazku wobec kapletki nie powlekanej. Zawierająca substancję czynną kapletka powlekana chłodzącą kompozycją powlekającą otrzymała także statystycznie więcej korzystnych ocen każdej ocenianej cechy: wyglądu ogółem, smaku, wielkości, poziomu słodkości i posmaku.

20

Zastrzeżenia patentowe

1. Farmaceutyczna stała postać dawkowania, znamienna tym, że zawiera rdzeń i zewnętrzną otoczkę, która to zewnętrzna otoczką obejmuje kompozycją powlekającą zawierającą:

a) substancję powlekającą;

b) odporną termicznie substancję silnie słodzącą; i

c) nielotną substancję chłodzącą,
gdzie substancją powlekającą jest zdolny do
krystalizacji węglowodan; filmotwórczy polimer; tłuszcz o
temperaturze topnienia poniżej 80°C, воск o temperaturze
5 topnienia poniżej 80°C; lub ich mieszanina.

2. Postać dawkowania według zastrz. 1, znamienna tym, że
jako zdolnym do krystalizacji węglowodanem jest sacharoza.

3. Postać dawkowania według zastrz. 1 albo 2, znamienna
tym, że substancją powlekającą jest:

10 a) filmotwórczy polimer, którym jest poli(alkohol
winylowy) (PVA), hydroksypropyloskrobia, hydroksyetylo-
skrobia, pullulan, metyloetyloskrobia, karboksymetyloskrobia,
metyloceluloza, hydroksypropyloceluloza (HPC), hydroksyetylo-
metyloceluloza (HEMC), hydroksypropylometyloceluloza (HPMC),
15 hydroksybutylometyloceluloza (HBMC), hydroksyetyloetylo-
celuloza (HEEC), hydroksyetylohydroksypropylometyloceluloza
(HEMPMC), octan celulozy (CA), ftalan octanu celulozy (CAP),
karboksymetyloceluloza (CMC), skrobia lub polimer, pochodna
lub ich mieszanina; lub

20 b) воск o temperaturze topnienia poniżej 80°C; lub

c) ich mieszanina.

4. Postać dawkowania według któregokolwiek z zastrz. 1
do 3, znamienna tym, że substancją słodzącą jest sukraloza.

5. Postać dawkowania według któregokolwiek z zastrz. 1
25 do 4, znamienna tym, że nielotna substancja chłodząca składa
się z co najmniej jednego estru mentylu o średniej masie
cząsteczkowej powyżej około 300 jednostek masy atomowej.

6. Postać dawkowania według któregokolwiek z zastrz. 1 do 5, znamienna tym, że ponadto zawiera, w przeliczeniu na całą suchą masę kompozycji powlekającej, od więcej niż 0% i mniej niż 25% chłodzącego adiuwantu.

5 7. Postać dawkowania według zastrz. 6, znamienna tym, że chłodzącym adiuwentem jest chłodzący cukier, którym korzystnie jest sorbitol, erytrytol, laktytol, maltitol, mannitol, ksylitol lub ich mieszanina.

10 8. Postać dawkowania według któregokolwiek z zastrz. 1 do 7, znamienna tym, że zawiera rdzeń, otoczkę wewnętrzną w zasadzie powlekającą ten rdzeń i otoczkę zewnętrzną w zasadzie powlekającą tę otoczkę wewnętrzną.

15

McNEIL-PPC, INC.

Zastępca: