



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118836

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 00502	(72) Винахідник(и):	Франкас Гернот (DE), Прзикленк Карл-Хайнц (DE)
(22) Дата подання заявки:	24.06.2013	(73) Власник(и):	ХЕННІГ АРЦНАЙМІТЕЛЬ ГМБХ УНД КО. КГ, Liebigstraße 1-2, 65439 Flörsheim am Main, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2019	(74) Представник:	Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	10 2012 105 528.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0584594 A1 (GERGELY GERHARD [AT]), 02.03.1994 WO 2012/110912 A1 (LUPIN LTD [IN]; BHUTADA PRAVIN MEGHRAJJI [IN]; DESHMUKH ASHISH ASHOKRA), 23.08.2012 WO 00/35426 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; KRISHNAMURTHY THINNAYAM [CA]; DARKE ANDREW), 22.06.2000 US 4503031 A (GLASSMAN JACOB [US]), 05.03.1985
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	25.06.2012		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	DE		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2015, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2019, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2013/063162, 24.06.2013		

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН

(57) Реферат:

Даний винахід стосується одержання лікарських форм, що дозволяють ефективно вводити такі діючі речовини, які звичайно приймаються по два або кілька разів на добу, шляхом однократного приймання добової дози. Відповідно до винаходу, це досягається за допомогою лікарської форми, що включає ядро, стійкий до шлункового соку проміжний шар, який розташовується на поверхні ядра, і оболонку, яка розташовується на протилежній від ядра стороні проміжного шару. Як ядро, так і оболонка містять частину діючої речовини. Діюча речовина вивільняється з лікарської форми щонайменше двофазово, причому перша фаза стосується негайного вивільнення діючої речовини в шлунковий сік відразу після приймання. Даний винахід також стосується способу одержання лікарської форми і її застосування.

UA 118836 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід має відношення до лікарських форм для вивільнення діючих речовин, способу їх одержання і їх застосування.

Винахід стосується одержання лікарських форм, що дозволяють ефективно вводити такі діючі речовини, які зазвичай приймають двічі або кілька разів на добу, шляхом одноразового приймання добової дози.

Попередній рівень техніки

При розробці нових лікарських форм завжди важливо скласти нову лікарську форму так, щоб вона сприяла дотриманню пацієнтом режиму приймання ліків (сприяння пацієнта). Це досягається, приміром, шляхом зменшення одноразових доз прийнятого щодня лікарського засобу. Причина цього полягає в тому, що сприяння пацієнта найчастіше сильно зменшується тоді, коли потрібно приймати кілька одноразових доз лікарського засобу за один день, особливо якщо ще й у комбінації з іншими лікарськими засобами. Це особливо вірно щодо пацієнтів з утрудненим ковтанням, а також у літніх пацієнтів, яким доводиться приймати багато ліків через декілька захворювань.

Однак для того, щоб уникнути побічних ефектів і зниження ефективності лікарських засобів, завжди необхідно достатнє сприяння пацієнта. Недотримання режиму приймання ліків у численних пацієнтів є істотним чинником підвищення витрат на охорону здоров'я.

Щодо цього досить важливим стає зменшення частоти приймання лікарських засобів з декількох раз на добу до одноразового приймання добової дози. Звичайно при цьому ефект повинен бути порівняний із прийманням кілька разів на добу. Це досягається за допомогою таких механізмів уповільнення, як розміщення препарату в матрикс для того, щоб діюча речовина вивільнялася уповільненим чином, тобто рівномірно протягом тривалого часу.

Однак зменшення частоти приймання вимагає спеціальних лікарських форм, що пов'язано з високими технологічними вимогами, оскільки вони містять порівняно високий рівень діючих речовин. Одна з технологічних вимог полягає в тому, щоб одержати лікарську форму з достатньою стабільністю й гарною динамікою вивільнення, при цьому розмір лікарської форми все-таки повинен бути в прийнятному діапазоні. Останнє важливо для того, щоб лікарська форма легко проковтувалася. Також буває важко забезпечити прийнятний смак при високому вмісті діючих речовин.

Дотепер головне місце при таких розробках займали переважно погано розчинні діючі речовини. Для них були розроблені різні лікарські форми, зокрема, системи на основі матрикса. Усмоктування таких діючих речовин визначається їхнім вивільненням з лікарської форми, так що за допомогою розробки підходящих систем матрикса можна добитися гарного усмоктування таких діючих речовин. А для добре розчинних діючих речовин необхідні інші концепції. Природно, набагато важче сповільнити вивільнення гарно розчинної діючої речовини, ніж погано розчинної, яка й так розчиняється повільно.

Незалежно від розчинності діючої речовини, особливо значні труднощі є тоді, коли обробка діючих речовин утрудняється через їх нестабільність. Зокрема, такими є діючі речовини, які швидко розкладаються або гігроскопічні.

Гігроскопічні діючі речовини мають схильність до поглинання вологи з навколишнього середовища, найчастіше у вигляді водяної пари з вологого повітря. Це може відбуватися за допомогою різних механізмів типу абсорбції й адсорбції. При цьому виникає небезпека розпльовування або грудкування діючих речовин або утворення небажаних кристалічних форм. Останнє сильно утрудняє їхню обробку, тому що потрібні трудомісткі й дорогі методи й проміжні стадії, наприклад, для видалення вологи. Ця негативна властивість деяких діючих речовин також утрудняє одержання лікарських форм із гарним зберіганням і строком придатності. Критичним є не тільки поглинання вологи з навколишнього середовища, оскільки діюча речовина також може поглинути вологу із самої лікарської форми. Наприклад, такі діючі речовини можуть поглинути вологу з оболонки капсул, що може викликати утворення тріщин в оболонках капсул.

Внаслідок гігроскопічності діючої речовини, крім вивільнення діючої речовини з лікарської форми, також може сильно утруднятися й поводження з такими лікарськими формами. Так, загалом потрібно буде зберігати такі лікарські форми так, щоб забезпечувався захист від повітря й найменшого ступеня вологості. Однак поводження з ними пацієнтів неможливо контролювати, і можна вважати, що особливо люди похилого віку зберігають свої таблетки не в блістерах, а, приміром, у спеціальних скриньках.

Щодо цього викликає проблеми й те, що багато високоефективних діючих речовин й ті, для яких немає альтернативи, є гігроскопічними. Такі діючі речовини, приміром, зустрічаються в класах діючих речовин - антиепілептичних, антибіотиків, антидіабетичних, серцево-судинних

засобів, шлунково-кишкових препаратів, гіполіпідемічних, антидементивних (ноотропних) препаратів, м'язових релаксантів, анальгетиків, бронхолітичних/антиастматичних або ж протиалергійних препаратів, а також протиблювотних і засобів від запаморочення.

Як приклад можна привести антиепілептичні засоби - вальпроїнову кислоту й карбамазепін.

5 Гіроскопічні властивості також мають антибіотики тетрациклін, лінкоміцин, кліндаміцин або ж рифампіцин. Із серцево-судинних засобів гіроскопічні властивості мають, приміром, атенолол і міноксидил. Із протиблювотних і засобів від запаморочення - бетагістин. Із протиалергійних засобів - дексаметазон, антидементивних (ноотропних) - пірацетам. З гіполіпідемічних препаратів гіроскопічним є гемфіброзил.

10 У терапії без таких препаратів неможливо обійтися. Тому багато з таких діючих речовин Міжнародною організацією охорони здоров'я також віднесені до категорії незамінних. Отже, існує більша потреба в лікарських формах, що містять такі препарати, і що, проте, добре переносять зберігання й мають гарні строки придатності, а також проявляють динаміку вивільнення, що дозволяє приймати їх один раз на добу. Зокрема, існує потреба в лікарських
15 формах, що вивільняють такі препарати таким чином, щоб їх не потрібно було приймати по кілька раз на день і при цьому можна було виробляти економічно ефективно й у великій кількості.

Зокрема, значні труднощі виникають у відношенні таких гіроскопічних діючих речовин, які в той же час добре розчиняються. Висока розчинність таких діючих речовин утрудняє й без того
20 дуже важке внаслідок гіроскопічності одержання таких діючих речовин у лікарських формах з уповільненим вивільненням. Внаслідок високої розчинності звичайні сповільнювані склади звичайно не підходять для вповільненого вивільнення таких діючих речовин. Додаткові труднощі також виникають через такі діючі речовини, які поряд із сильною гіроскопічністю проявляють і сильну кислотність, зокрема, коли діюча речовина одночасна відрізняється й
25 високою розчинністю. У цьому випадку існує додаткова небезпека того, що кисла діюча речовина буде реагувати з допоміжними речовинами або розкладати їх. Це може призвести до розпаду лікарської форми й зміни профілю вивільнення. Якщо ж потрібно одержати лікарську форму з відповідним профілем вивільнення, то існує небезпека швидкого вивільнення всієї частки діючої речовини, що призведе до високого рівня в плазмі й тим самим викличе сильні
30 побічні ефекти. До того ж і складання таких препаратів ще більше утрудняється. У цьому зв'язку слід назвати, зокрема, бетагістин, приміром, у вигляді солей димезилату бетагістину або дигідрохлориду бетагістину.

У багатьох випадках одержували лікарські форми, які, однак, не підходять для вивільнення гіроскопічних препаратів, особливо діючих речовин з високою розчинністю й/або кислотністю,
35 до того ж вони не враховують проблеми при їхній обробці, а також проблеми при одержанні досить стійких і придатних для зберігання лікарських форм.

В WO 00/53162 A1 описані таблетки для вивільнення бетагістину у вигляді дигідрохлориду бетагістину. При цьому таблетки вивільняють діючу речовину вповільнено протягом від 5 до 8 годин. Таким чином, однак, може знадобитися приймати їх кілька разів на добу. Також у
40 загальному вигляді вказано на комбіноване швидке й уповільнене вивільнення у вигляді двошарових таблеток, але не приводиться їхнє точне виконання або одержання. Зокрема, нічого не сказано про те, як ці шари втримуються разом і як можна забезпечити прийнятні розміри лікарської форми. До того ж залишається також неясною динаміка вивільнення з лікарської форми. Тільки загалом сказано, що можливе приймання два рази або ж один раз на
45 день. Тому неможливо зрозуміти, чи підходить взагалі ця лікарська форма для відтворення приймання кількох разів на день.

В DE 100 10 509 A1 описані пероральні лікарські форми, які в якості єдиного контролюючого вивільнення засобу містять складний ефір сахарози й жирних кислот у кількості від 1 до 95 % мас. Лікарські форми вивільняють діючі речовини, які містяться в них швидким або
50 вповільненим чином. У якості можливих діючих речовин приводиться велика кількість речовин, включаючи практично нерозчинні діючі речовини. Наприклад, у якості можливої діючої речовини також наведений димезилат бетагістину. Лікарська форма, придатна для вивільнення тієї ж діючої речовини щонайменше у дві фази, тим самим імітуючи приймання кількох разів на день, в DE 100 10 509 A1 не описано. Також не вирішена в DE 100 10 509 A1 і проблема вивільнення
55 щонайменше у дві фази саме таких гіроскопічних діючих речовин, які до того ж можуть бути добре розчинними й кислими.

З іншого боку, WO 98/13029 стосується лікарських форм для вповільненого вивільнення однієї або декількох діючих речовин, включаючи чутливі до шлункового соку білки, ферменти або вакцини, що гарантує терапевтичну дію протягом достатнього часу. У якості можливих
60 діючих речовин, серед іншого, описаний бетагістин. Лікарські форми містять водонерозчинне

покриття. Стійке до шлункового соку покриття не описане. З такою формою можна комбінувати форму зі швидким вивільненням або іншу форму з уповільненим вивільненням, приміром, у капсулах або в якості покриття. Точні виконання таких комбінацій лікарських форм, які містять діючі речовини, зокрема придатні пропорції й кількісні частки, не описані. Тому не можна

зробити висновок, чи буде взагалі ця лікарська форма придатна для оптимального відтворення приймання кількох разів на день разом з негайним вивільненням діючої речовини в першій фазі. В DE 101 04 880 A1 описані багатоскладові лікарські форми для вивільнення в кілька фаз декількох діючих речовин, що гарантує рівномірне вивільнення діючих речовин по всій області кишечника. У якості можливої діючої речовини, серед іншого, зазначений бетагістин. Лікарська форма містить у собі дві різні форми гранул, які можуть комбінуватися в одній капсулі або запресовуватися разом, причому описане співвідношення 1:1. Різні форми гранул вивільняють діючу речовину або діючі речовини відповідно при різних значеннях pH. Однак ця лікарська форма не допускає негайного вивільнення діючої речовини в першій фазі. Тому при такій лікарській формі неможливо в першій фазі дуже швидко досягти терапевтичного рівня в плазмі. Таким чином, при цьому не можна обійтися без щоденного приймання декількох лікарських форм тих діючих речовин, для яких потрібно відразу ж досягти терапевтичного рівня в плазмі. Крім того, виготовлення багатоскладових лікарських форм є трудомістким і дорогим, зокрема, воно погано підходить для гігроскопічних і до того ж можливо кислих діючих речовин.

Отже, існує велика потреба в лікарських формах для вивільнення гігроскопічних діючих речовин, що вивільняють щонайменше одну діючу речовину після приймання таким чином, що можна обійтися без їхнього приймання по кілька разів на день. Це особливо стосується діючих речовин з високою розчинністю й/або сильною кислотністю. Звичайні лікарські форми досягли щодо цього своїх меж. Зокрема, уповільнене вивільнення діючих речовин з вищенаведеними властивостями за допомогою звичайних сповільнюваних засобів і звичайно застосовуваних принципів уповільнення можливо лише з великими труднощами й при дуже великих витратах. Для таких діючих речовин навряд чи можливе продовження дії більш ніж на 10 годин на основі звичайних принципів уповільнення. Так, звичайні механізми вповільнення не підходять для економічно ефективного й тим самим здійсненого в промисловому масштабі розміщення таких діючих речовин у лікарські форми, що роблять зайвим приймання діючої речовини по кілька разів на день. Проблема, що лежить в основі даного винаходу, вирішується за допомогою положень формули винаходу.

Сутність винаходу

Даним винаходом передбачені пероральні лікарські форми для, щонайменше, двофазного вивільнення, щонайменше, однієї діючої речовини, причому частина діючої речовини вивільняється в шлунку в першій фазі відразу ж після приймання. Крім того, винахід стосується способів одержання таких лікарських форм, а також придатного застосування. Таким чином, концепція даного винаходу стосується не вповільненого вивільнення у розумінні звичайних пролонгованих форм, а передбачає негайне вивільнення першої порції діючої речовини відразу ж після приймання й вивільнення щонайменше ще однієї другої порції діючої речовини через певний час після приймання. Таке пульсуюче вивільнення оптимально відтворює приймання діючої речовини по два або кілька разів на день і робить зайвим приймання лікарської форми по два або кілька разів на день.

Лікарська форма за даним винаходом містить у собі:

- ядро
- стійкий до шлункового соку проміжний шар, який розташовується на поверхні ядра, і
- оболонку, яка розташовується на протилежній від ядра стороні проміжного шару,

причому і ядро, і оболонка містять частину діючої речовини. Крім того, проміжний шар теж може містити діючу речовину. У кращих втіленнях лікарська форма за даним винаходом не містить ніяких додаткових складових частин, що містять діючу речовину, крім ядра, проміжного шару й оболонки, тому, зокрема, немає ніякого додаткового шару, що містить діючу речовину. Ще більш переважно лікарська форма за даним винаходом складається з ядра, проміжного шару й оболонки.

Діюча речовина вивільняється з лікарської форми щонайменше у дві фази. Можуть піти й додаткові фази вивільнення. "Фаза" відповідно до винаходу означає проміжок часу при вивільненні частини діючої речовини з лікарської форми.

У першій фазі вивільняється перша порція діючої речовини. У другій фазі вивільняється друга порція діючої речовини. Згідно із даним винаходом, перша фаза починається відразу після потрапляння лікарської форми в шлунок. Таким чином, перша фаза відноситься до негайного вивільнення діючої речовини відразу після потрапляння в шлунковий сік. Переважно ця перша фаза вивільнення походить із оболонки, причому оболонка переважно розпадається в

шлунку. Друга фаза вивільнення переважно походить із ядра. Ядро переважно не розпадається в шлунку, а переважно переноситься так званими "пілоричними хвилями", тобто скороченнями шлунка, у тонкий кишечник, де з ядра й вивільняється частина діючої речовини.

"Негайне вивільнення" при цьому переважно означає те, що через 60 хвилин у шлунковий сік вивільняється щонайменше 65 % першої порції діючої речовини, переважно щонайменше 75 % і більш переважно щонайменше 80 % першої порції діючої речовини. Особливо переважно вже через 30 хвилин у шлунковий сік вивільняється більш 60 %, ще більш переважно більш 65 % першої порції діючої речовини. Це визначається *in vitro* за допомогою таких розповсюджених приладів, як кошички, що обертаються, лопатеві мішалки або проточні обладнання в 0,1N HCl або воді в якості середовища випробування при фізіологічних умовах (обертання при 36-38 °C). Конкретні умови залежать від кожної діючої речовини й лікарської форми й приводяться в стандартних фармакопеях.

Отже, вивільнення першої порції діючої речовини відбувається відразу після приймання лікарської форми. Переважно при цьому вивільнення цієї порції діючої речовини не вповільнюється оболонками. Тому переважно перед вивільненням першої порції діючої речовини не повинна спочатку розчинятися, розриватися або набухати якась спеціальна оболонка, як, приміром, плівка.

Переважно друга фаза починається не раніше ніж через 4 години, більш переважно не раніше ніж через 6 годин і найбільше переважно не раніше ніж через 7 годин після приймання лікарської форми. Занадто ранній початок другої фази міг би привести до високої концентрації в плазмі, що може викликати небезпеку побічних дій і також небезпеку того, що вивільнення діючої речовини буде тривати недостатньо довго для того, щоб для лікування було достатнім приймання одного разу на день. Однак вивільнення другої порції діючої речовини переважно відбувається не раніше ніж через 16 годин після приймання, більш переважно не раніше ніж через 14 годин після приймання й найбільше переважно не раніше ніж через 12,5 годин після приймання. Занадто пізні вивільнення привело б до того, що друга порція діючої речовини вивільнялася б у занадто глибоких відділах кишечника, так що внаслідок меншої площі поглинання й обмеженої кількості рідини суттєво зменшувалося б усмоктування. Особливо бажано вивільнення другої порції діючої речовини відбувається в ободовій кишці.

При цьому вивільнення в другій фазі переважно відбувається відразу ж після досягнення певного діапазону рН. Друга порція діючої речовини переважно вивільняється з ядра лікарської форми. При цьому переважно після досягнення певного значення рН протягом 60 хвилин вивільняється щонайменше 65 % другої порції діючої речовини, більш переважно щонайменше 75 % і ще більш переважно щонайменше 80 % другої порції діючої речовини, при визначенні *in vitro* за допомогою розповсюджених приладів у буферному середовищі з відповідною величиною рН у якості середовища випробування при фізіологічних умовах (обертання при 36-38 °C). Конкретні умови залежать від кожної діючої речовини й лікарської форми й приводяться в стандартних фармакопеях.

Але в якості альтернативи вивільнення другої порції діючої речовини також може відбуватися й уповільненим чином, при цьому уповільненим чином означає пролонгування на певний період часу, переважно щонайменше на 4 години, більш переважно щонайменше на 6 годин. В одному втіленні передбачені й додаткові фази вивільнення, у яких вивільняються порції діючої речовини.

Однак, крім першого діючої речовини лікарська форма також може містити ще й інші діючі речовини, які вивільняються в одній фазі, або переважно вивільнення в декількох фазах. Особливо переважно лікарська форма за даним винаходом містить тільки одну діючу речовину. Тим самим можна уникнути можливої несумісності при виготовленні й зберіганні.

Лікарська форма даного винаходу є пероральною лікарською формою, при цьому пероральна лікарська форма означає те, що вона призначена для приймання усередину. При цьому відповідно до даного винаходу передбачені, приміром, таблетки, капсули, мікротаблетки, гранули або пелети. Лікарська форма також може міститися в багатоскладовій лікарській формі типу таблеток або капсул або в гранулах, пакетиках, пластинках або пакетах. Переважно лікарська форма за даним винаходом представлена таблетками.

Особливо переважно лікарська форма за даним винаходом представлена таблетками типу оболонка-ядро, які усередині містять ядро, оточене проміжним шаром. Проміжний шар, у свою чергу, оточений оболонкою. Переважно те, що ядро "оточене" проміжним шаром, означає, що щонайменше 95 % загальної площі поверхні ядра, більш переважно щонайменше 98 % і особливо переважно щонайменше 99 % загальної площі ядра покрито проміжним шаром. Ще більш переважно, коли вся поверхня ядра "повністю" оточена проміжним шаром, "повністю" переважно означає те, що проміжним шаром покрито більш 99,5 %, а в ідеалі більш 99,8 %

загальної площі поверхні ядра. Це не виключає того, що в проміжному шарі є пори. Переважно те, що проміжний шар "оточений" оболонкою, означає, що оболонкою покрито щонайменше 95 % загальної площі поверхні проміжного шару із протилежної ядру сторони, більш переважно щонайменше 98 % і особливо переважно щонайменше 99 %. Це більш переважно, коли вся

5 поверхня проміжного шару із протилежної ядру сторони повністю оточена оболонкою, переважно більш 99,5 %, а в ідеалі більш 99,8 % проміжного шару із протилежної ядру сторони покрито оболонкою.

Однак у якості альтернативи лікарська форма може бути представлена у вигляді шаруватої таблетки, у якій між шарами шаруватої таблетки може перебувати проміжний шар, при цьому

10 ядро буде являти собою один із шарів, а оболонка - інший шар.

Було показано, що особливо бажаним є виконання у вигляді таблеток типу оболонка-ядро. При виконанні у вигляді таблеток типу оболонка-ядро досягається оптимальне ініціювання й оптимальна підтримка вивільнення діючої речовини протягом достатнього періоду часу. При

15 такій концепції типу оболонка-ядро особливо кращим чином відтворюється приймання щонайменше двох таблеток у день, переважно з інтервалом від 8 до 12 годин.

Ціль такого виконання лікарської форми у вигляді таблеток типу оболонка-ядро відрізняється від звичайно переслідуюваної мети на попередньому рівні техніки. Так, таблетки типу оболонка-ядро переважно для складання діючих речовин, які погано переносяться або речовин з дуже поганим запахом або дуже нестабільних діючих речовин.

20 Переважно діюча речовина є гігроскопічною і проявляє гарну розчинність у воді. Гігроскопічні діючі речовини й діючі речовини з гарною розчинністю у воді одержують особливі переваги при їхньому виконанні за даним винаходом. Відповідно до даного винаходу діюча речовина є гігроскопічною, якщо вона або її сіль мають схильність до поглинання вологи з навколишнього середовища, приміром, за допомогою адсорбції або абсорбції або інших

25 механізмів. Так, гігроскопічними діючими речовинами є й такі, які розпливаються при поглинанні води (розпливчастість).

Відповідно до винаходу, гігроскопічність переважно визначається як така властивість речовини, коли при відносній вологості повітря 75 %, переважно при відносній вологості повітря 45 % і найбільше переважно вже при відносній вологості повітря 30 % дана речовина поглинає з

30 навколишнього середовища більш 1 % мас. води. Особливо переважно з навколишнього середовища поглинається щонайменше 5 % мас., ще більш переважно щонайменше 8 % мас. води. Визначення поглинання води проводиться шляхом розміщення проби речовини в 0,5 г, яка до цього зберігалася винятково без доступу повітря, в атмосферу з відносною вологістю повітря 75 %, 45 % або 30 % на 24 години. Після цього визначається вміст води в речовині

35 методом Карла Фішера в титраторі Карла Фішера при нагріванні до температури не більш 300 °C. Вміст води порівнюється зі вмістом води в 0,5 г речовини, що походить з того ж зразка, але як і раніше, зберігалася без доступу повітря.

Переважно використовуються такі діючі речовини, які при висушуванні їх зразків до постійної ваги за вищевказаних умов при 105 °C у сушильній шафі або при сушінні інфрачервоним випромінюванням, причому переважно сушіння інфрачервоним випромінюванням, мають вміст

40 води щонайменше 0,5 % мас. у перерахунку на загальну масу лікарської форми, більш переважно щонайменше 1 % мас. Цим способом визначається вміст не зв'язаної хімічно води в зразку. При цьому зразком переважно є лікарська форма, що містить діючу речовину й допоміжні речовини.

45 Приклади кращих діючих речовин, які гігроскопічні самі по собі або у вигляді своїх фармацевтично прийнятних солей, є вальпроїнова кислота, карбамазепін, тетрациклін, лінкоміцин, кліндаміцин, рифампіцин, еритроміцин, метформін, атенолол, ранітидин, міноксидил, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, омепразол, метилдопа, бетагістин, дексаметазон, преднізолон, пірацетам, правастатин і гемфіброзил.

50 Діюча речовина переважно має гарну розчинність. Відповідно до винаходу діючі речовини мають гарну або високу розчинність тоді, коли 1 г діючої речовини розчиняється максимум в 10 мл води при 15-25 °C при нормальному тиску.

Особливо переважно такі діючі речовини, які відносяться до діючих речовин I класу BCS відповідно до Біофармацевтичної системи класифікації. До I класу BCS належать такі діючі

55 речовини, які мають високу розчинність і високу проникаючу здатність при визначенні, приміром, відповідно до нормативів FDA ("Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", 2000).

Діюча речовина також може бути кислотою. Відповідно до винаходу діюча речовина

60 переважно є кислотою тоді, коли її водяний розчин при масовій частці діючої речовини в 10 % за

стандартних умов (DIN 1343) має значення рН не більше 5, більш переважно значення рН не більше 4 і особливо переважно значення рН не більше 3.

Лікарська форма за даним винаходом в цілому містить у собі переважно від 1 мг до 200 мг діючої речовини. Переважно лікарська форма за даним винаходом містить у собі діючу речовину в кількості від 1,5 мг до 150 мг, більш переважно в кількості від 2 мг до 120 мг, ще більш переважно в кількості від 5 мг до 60 мг.

Переважно діючою речовиною є бетагістин або фармацевтично прийнятна сіль бетагістину. Фармацевтично прийнятними солями бетагістину є, зокрема, дигідрохлорид бетагістину, димезилат бетагістину, метансульфонат бетагістину, фумарат бетагістину й цитрат бетагістину. Більш бажаними є дигідрохлорид бетагістину, димезилат бетагістину, фумарат бетагістину й цитрат бетагістину. Особливо бажаними є дигідрохлорид бетагістину й димезилат бетагістину. В особливо переважному втіленні лікарська форма включає дигідрохлорид бетагістину або димезилат бетагістину. При цьому в лікарській формі переважно міститься від 2 мг до 55 мг у перерахунку діючої речовини у вигляді основи. Основою діючої речовини є бетагістин, а не його солі.

Особливо переважно лікарська форма за даним винаходом містить дигідрохлорид бетагістину, переважно в кількості від 8 мг до 100 мг, особливо переважно від 30 до 60 мг, а найбільше переважно в лікарській формі міститься 48 мг. Коли в даний заявці приводяться абсолютні значення, то це завжди містить у собі й значення в діапазоні припустимих відхилень $\pm 2\%$ від зазначеного абсолютного значення.

При цьому діюча речовина може міститися в ядрі, у проміжному шарі й в оболонці. При цьому переважно вміст діючої речовини й у ядрі, і в оболонці становить від 40 % до 60 % від загальної кількості діючої речовини в лікарській формі. Вміст діючої речовини в ядрі переважно становить не менше 42 % і не більше 58 %, більш переважно не менше 45 % і не більше 55 % від загальної кількості діючої речовини в лікарській формі. Якщо вміст діючої речовини в ядрі занадто малий, то існує небезпека, що її дія не буде тривати досить довго.

Кращий вміст діючої речовини в ядрі й у оболонці є однаковим. Це сприяє багатofазному вивільненню однакових кількостей діючої речовини й дає перевагу в тому, що такий профіль вивільнення оптимально імітує приймання ліків кілька разів на день. У якості альтернативи розподіл діючої речовини в ядрі й в оболонці може й відрізнятись. Відповідно до даного винаходу, "однаковий" переважно означає те, що співвідношення мас діючої речовини в ядрі й діючої речовини в оболонці переважно становить не менше 1:1,1 і не більше 1,1:1, більш переважно не менше 1:1,05 і не більше 1,05:1.

Крім діючої речовини, у ядрі, оболонці й/або проміжному шарі може міститися й друга, а також необов'язково й третя діюча речовина. Особливо переважно, щоб проміжний шар не містив ніякої діючої речовини.

Ядро містить діючу речовину, тобто воно містить у собі принаймні діючу речовину. Крім діючої речовини, переважно в ньому міститься щонайменше одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина. Фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами є такі речовини, які відносно безпеки пацієнта й придатності до обробки взагалі підходять для застосування в лікарських формах.

Як виявилось, наявна перевага, якщо ядро включає щонайменше один носій, який переважно є сорбційно активним. Сорбційно активний носій має здатність адсорбуватися на гігроскопічній частині діючої речовини й тим самим "нести" її, а також деякою мірою усувати гігроскопічність діючої речовини. Тим самим запобігають розпливанню гігроскопічної діючої речовини, що виявляє істотний позитивний вплив на стійкість до руйнування й строк придатності отриманої лікарської форми.

Зненацька виявилось, що для цього особливо придатні носії, які самі є гігроскопічними, тобто мають схильність до поглинання вологи. У нормі варто було б очікувати, що при додатковому поглинанні вологи такими носіями погіршиться придатність до обробки. Але в дійсності при використанні таких носіїв разом з діючою речовиною виявилось можливим одержання твердого й стійкого ядра, яке добре піддається обробці й формуванню.

Однак виявилось, що для цього носій або носії переважно повинні бути присутнім у надлишку щодо діючої речовини. Тому переважно співвідношення мас носія або носіїв у ядрі й діючої речовини в ядрі становить щонайменше 2:1, більш переважно щонайменше 3:1, ще більш переважно щонайменше 3,4:1, а в особливо переважних втіленнях щонайменше 5:1. Очевидно, носій при цьому виявляє таку дію, що подальше поглинання води з навколишнього середовища може суттєво зменшитися. Але співвідношення мас переважно повинне бути не вище 20:1, більш переважно не вище 10:1, ще більш переважно не вище 7,5:1, тому що в протилежному випадку може утруднитися обробка. Занадто високе співвідношення мас також

пов'язане з тим, що ядро буде занадто великим. Це може призвести до занадто великого збільшення лікарської форми за даним винаходом.

Придатними носіями можуть бути неорганічні або органічні носії. Переважні носії вибирають із природних і синтетичних полімерів. Переважно це природні або модифіковані полісахариди, які переважно складаються із двох або декількох однакових або різних моносхаридних ланок. Такі речовини можна одержати недорого й вони легко обробляються. Останнє вигідно особливо тоді, коли вивільнення частини діючої речовини з ядра повинне відбуватися негайно. Було показано, що особливо вигідні полісахариди, що містять ланки глюкози. При цьому природним або модифікованим полісахаридом переважно є дисахарид, особливо переважно обраний з лактози, сахарози і їх сумішей.

У якості альтернативи носієм може бути полісахарид з більш ніж 10 моносхаридними ланками, який переважно набухає при контакті з водою. Особливо переважно при цьому використовується крохмаль, включаючи похідні крохмалю, целюлоза, включаючи похідні целюлози, або їх суміші. Особливо бажана порошкоподібна целюлоза типу мікрокристалічної целюлози. Також можна використовувати крохмаль у натуральному або попередньо желатинізованому вигляді, зокрема кукурудзяний крохмаль. Такі носії мають ще більшу здатність до поглинання води із частини діючої речовини.

Однак виявилось, що при винятковому застосуванні тільки таких полісахаридів у якості носіїв при використанні певних діючих речовин може знижуватися міцність таблеток на злам при тривалому зберіганні. Тому в особливо переважному втіленні в ядрі містяться щонайменше два носії, причому особливо переважно при цьому використовується щонайменше один дисахарид і щонайменше один полісахарид з більш ніж 10 моносхаридними ланками, який переважно набухає при контакті з водою. При такій комбінації досягається оптимальна міцність на злам і стійкість. До того ж частина діючої речовини оптимально фіксується, переважно на суміші носіїв. Причому особливо переважно ядро містить щонайменше три носії. Співвідношення мас полісахаридів з більш ніж 10 моносхаридними ланками й дисахаридів переважно становить щонайменше 1,1:1, переважно щонайменше 1,25:1 і особливо переважно щонайменше 1,3:1.

Також можна використовувати неорганічні носії, що переважно володіють гігроскопічними властивостями. Неорганічні носії також можуть міститися на додаток до вищенаведених органічних носіїв.

Переважаю ядро містить солі вищенаведених органічних і неорганічних речовин у кількості не більш 5 % мас., переважно не більш 2 % мас. і особливо переважно не більш 1 % мас. Якщо в ядрі за даним винаходом використовуються солі вищенаведених органічних речовин або солі неорганічних речовин у більших кількостях, то це може викликати реакцію діючої речовини в ядрі з такими речовинами, при цьому може погіршитися стійкість діючої речовини в ядрі. При цьому солі включають, зокрема, солі лужних і лужноземельних металів таких речовин. Особливо переважно ядро не містить солей вищенаведених органічних і неорганічних речовин, тобто солі таких речовин, що особливо включають фосфат кальцію, натрієві солі целюлози й/або стеарат магнію, містяться лише в якості домішок переважно в кількості не більш 0,5 % мас., переважно не більш 0,1 % мас. від загальної маси ядра.

Переважаю загальний вміст носіїв за даним винаходом, виходячи із загальної маси ядра, становить щонайменше 50 % мас., переважно щонайменше 63 % мас. і особливо переважно щонайменше 65 % мас., а ще більш переважно щонайменше 68 % мас. Якщо вміст носіїв буде занадто низьким, то гігроскопічність діючої речовини буде компенсуватися в недостатньому ступені. Крім того, носії виявляють певну сповільнюючу дію на вивільнення діючої речовини. Переважаю ядро містить не більше 90 % мас. носія або носіїв, переважно не більше 85 % мас. і більш переважно не більше 80 % мас. Занадто високий вміст носіїв ускладнює операцію формування ядра. Носій також може знижувати кислотність діючої речовини. Але для цього потрібна певна кількість носія.

Для того, щоб кількість носія залишалася в розумних межах, відповідно до даного винаходу в ядрі переважно використовується буферна речовина. Вміст буферної речовини переважно менше, ніж вміст носіїв. При цьому співвідношення мас носіїв у ядрі й буферних речовин у ядрі переважно становить щонайменше 3:1, більш переважно щонайменше 4:1 і особливо переважно щонайменше 4,5:1, причому виявилось, що досягається й достатня компенсація гігроскопічності, і достатнє зменшення кислотності, разом з гарною здатністю ядра до обробки. Переважаю ядро містить щонайменше 1 % мас. буферної речовини, переважно щонайменше 8 % мас. Переважаю ядро містить не більш 26 % мас. буферної речовини, більш переважно не більш 16 % мас. Вміст буферної речовини не повинен перевищувати певну величину, тому що цей компонент може погіршити стійкість лікарської форми.

У якості буферної речовини особливо підходять органічні кислоти, причому переважно

низькомолекулярні. "Низькомолекулярними" є органічні кислоти з молярною масою меншою за 300 г/моль. Буферною речовиною переважно є карбонова кислота, обрана з лимонної кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти й аскорбінової кислоти, а також їх сумішей. Особливо переважні альфа-гідроксильні карбонові кислоти, які за рахунок альфа-гідроксильної групи проявляють оптимальну буферну дію. Переважно їх вибирають із молочної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти і їх сумішей. Особливо переважна лимонна кислота, тому що вона дуже добре піддається обробці й не модифікує істотно вивільнення діючої речовини з ядра. Це несподіваний факт, тому що лимонна кислота в багатьох лікарських формах приводить до прискорення вивільнення, що було б небажаним у цьому випадку.

Співвідношення мас діючої речовини в ядрі й буферної речовини в ядрі переважно становить щонайменше 0,5:1, переважно щонайменше 0,8:1, більш переважно щонайменше 0,9:1. Співвідношення мас переважно становить не більше 1,5:1, більш переважно не більше 1,2:1 і особливо переважно не більше 1,1:1. Якщо вміст буферної речовини буде занадто низьким, то кислотність діючої речовини не буде забуферена в достатньому ступені. Якщо ж вміст буферної речовини буде занадто високим, то й кислотність може зростати небажаним чином. Відповідно до даного винаходу, ядро переважно містить щонайменше 8 мг буферної речовини, більш переважно щонайменше 15 мг і особливо переважно щонайменше 20 мг. Переважно в ядрі міститься не більш 48 мг і особливо переважно не більш 30 мг буферної речовини.

Ядро може містити щонайменше ще одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, таку, приміром, як наповнювачі й/або зв'язуючі. До того ж ядро може містити дезінтегруючі речовини, які, зокрема, вибирають із альгінової кислоти, кальцієвої карбоксилметилцелюлози, зшитой карбоксилметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, натрієвого карбоксилметилкромалю, зшитого полівінілпіролідону і їх сумішей. Додавання такої дезінтегруючої речовини перешкоджає тому, щоб діюча речовина вивільнялася з ядра тільки в найглибших відділах кишечника. Внаслідок меншої площі усмоктування, це могло б призвести до значного погіршення усмоктування діючої речовини. Було показано, що особливо підходить додавання зшитого полівінілпіролідону.

Кращий вміст дезінтегруючої речовини в ядрі становить щонайменше 1 % від маси ядра, більш переважно щонайменше 2 % мас., що викликає достатнє посилення розкладання. Максимальний вміст дезінтегруючої речовини переважно становить 8 % мас., переважно не більш 6,5 % мас. Якщо вміст дезінтегруючої речовини буде занадто високим, то це приведе до занадто швидкого вивільнення діючої речовини. У якості альтернативи ядро переважно не містить таких дезінтегруючих речовин, тому що при особливому складі ядра за даним винаходом поза очікуванням найчастіше вже забезпечується досить швидке розкладання.

Залежно від умов виробництва, ядро може містити щонайменше одну речовину, що сприяє грануляції. Переважно вміст такої гранулюючої речовини у ядрі становить щонайменше 0,1 % мас., більш переважно щонайменше 0,25 % мас., ще більш переважно щонайменше 0,5 % мас. і навіть ще більш переважно щонайменше 0,75 % мас. Переважно ядро містить максимум 5 % мас., більш переважно максимум 2,5 % мас. гранулюючої речовини. Переважні гранулюючі речовини для ядра приводяться нижче.

Залежно від умов виробництва, ядро переважно містить щонайменше одну змащувальну речовину, переважно в кількості не більше 10 % мас., переважно не більше 8 % мас. від загальної маси ядра. Переважно в ядрі міститься не менше 0,5 % мас., більш переважно не менше 1 % мас. змащувальної речовини. Переважні змащувальні речовини для ядра приводяться нижче.

Отже, в одному втіленні ядро містить:

a. діючу речовину;

b. необов'язково щонайменше один носій (переважно в кількості від 50 % мас. до 90 % мас.), який служить, зокрема, для того, щоб "нести" діючу речовину, зменшувати її гігроскопічність і кислотність, а також забезпечувати деяке вповільнення;

c. необов'язково щонайменше одну буферну речовину (переважно в кількості від 1 % мас. до 26 % мас.), зокрема, для зменшення кислотності діючої речовини;

d. необов'язково дезінтегруючу речовину (переважно в кількості від 1 % мас. до 8 % мас.) для прискорення розпаду ядра;

e. необов'язково, залежно від умов виробництва, щонайменше одну речовину, яка сприяє грануляції (переважно в кількості від 0,1 % мас. до 5 % мас.);

f. необов'язково, залежно від умов виробництва, щонайменше одну змащувальну речовину (переважно в кількості від 0,5 % мас. до 10 % мас.); і

g. необов'язково й інші допоміжні речовини, як, приміром, наповнювачі та/або зв'язуючі речовини.

На поверхні ядра розташовується проміжний шар. Було показано, що такий шар потрібний для забезпечення проміжку часу між вивільненням діючої речовини з ядра й оболонки. Переважно проміжний шар також служить і для з'єднання ядра й оболонки один з одним. Без проміжного шару швидше за все не вдалося б одержати лікарську форму з достатньою міцністю на злам і придатну для зберігання.

Крім того, було показано, що потрібно менше допоміжних речовин у ядрі, якщо проміжний шар винятково або додатково контролює вивільнення діючої речовини з ядра. Тому можна зменшити розмір ядра й забезпечити адекватний розмір лікарської форми в цілому, що необхідно для гарного сприяння пацієнтів. Також було показано, що особливо важко контролювати вивільнення діючої речовини винятково з ядра, якщо діюча речовина має високу розчинність. Тому найчастіше неможливо було відокремити за часом вивільнення діючої речовини з ядра від вивільнення діючої речовини з оболонки винятково за допомогою сповільнюючого матрикса. При цьому вивільнення не тривало досить довго. Лише за допомогою проміжного шару за даним винаходом виявилось можливим достатній поділ за часом вивільнення діючої речовини з ядра й з оболонки.

Проміжний шар переважно проектується як стійкий до шлункового соку. "Стойкий до шлункового соку" переважно означає те, що проміжний шар не розчиняється в діапазоні рН шлунка, тобто переважно не розчиняється в 0,1N HCl при 36-38 °C протягом 120 хвилин. Це значить, що ядро, на поверхні якого розташовується проміжний шар, не розпадається в 0,1N HCl при 36-38 °C протягом 120 хвилин. Вимірювання розпаду проводиться за допомогою звичайного обладнання для руйнування, переважно типу лопатевої мішалки.

Отже, вивільнення з ядра починається, саме раннє, при потрапленні в середовище тонкого кишечника за допомогою розчинення, розпадання, розколювання або іншої модифікації проміжного шару, переважно шляхом розчинення проміжного шару при досягненні певного значення рН. Тому проміжний шар переважно розчиняється при досягненні певного значення рН у водному середовищі шлунково-кишкового тракту. Відповідно до даного винаходу, терміном "розчинення" описуються різні можливі процеси. Розчинення проміжного шару переважно починається при значенні рН не менше 5, більш переважно при значенні рН не менше 6 і особливо переважно при значенні рН не менше 6,5. Особливо переважно, якщо розчинення проміжного шару починається при значенні рН не менше 7 і ще більш переважно при значенні рН не менше 7,2. Розчинення при занадто низьких значеннях рН привело б до занадто раннього вивільнення діючої речовини в другій фазі ще в шлунку або у верхніх відділах дванадцятипалої кишки. Залежно від діючої речовини, це означає небезпеку занадто високого рівня в плазмі. Проміжний шар переважно повинен розчинятися, саме пізніше, при значенні рН 7,65, переважно, саме пізніше, при рН 7,5. Якщо проміжний шар буде розчинятися лише при високих значеннях рН, то вже неможливо буде забезпечити достатнє усмоктування діючої речовини.

Проміжний шар переважно містить у собі щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, зокрема, плівкоутворювальний компонент, який переважно забезпечує стійкість до шлункового соку. Необов'язково в проміжному шарі також може міститися діюча речовина.

Було показано, що підходящими плівкоутворювальними компонентами є природні й синтетичні полімери, що містять вільні кислотні функціональні групи. Переважно ці кислотні функціональні групи добре розчинні у вигляді солей. Переважно кожний полімер містить щонайменше 0,1 вільну кислотну функціональну групу на 1 ланку мономера, більш переважно щонайменше 0,3 вільні кислотні одиниці на 1 ланку мономера. Такі полімери підходять для розчинення в лужному діапазоні рН кишечника, але не в кислому діапазоні рН шлунку. Переважно такими вільними кислотними функціональними групами є карбоксильні групи, тому що вони найчастіше досить добре розчинні у вигляді солей.

Кращими плівкоутворювальними компонентами є похідні целюлози, полімери метакрилової кислоти, похідні полівінілу і їх суміші.

Похідними целюлози переважно є такі целюлози, які утворюють складні ефіри з органічними кислотами. Органічні кислоти можуть бути аліфатичними або ароматичними. Переважно ці органічні кислоти містять не більше 10 атомів вуглецю, більш переважно не більше 8 атомів вуглецю. Але переважно вони містять не менше 2 атомів вуглецю. Похідні целюлози особливо переважно вибирають із ацетату целюлози, ацетату-фталату целюлози, ацетату-тримеллітату целюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози, ацетату-сукцинату гідроксипропілметилцелюлози і їх сумішей.

Переважними похідними полівінілу є такі, які утворюють складні ефіри з органічними

кислотами. Останні можуть мати аліфатичну або ароматичну природу й переважно містять не менше 2 атомів вуглецю, але переважно не більше 10 атомів вуглецю. Переважно похідні полівінілу естерифіковані як аліфатичними, так і ароматичними залишками. Особливо переважним похідним полівінілу є полівінілацетатфталат.

Серед полімерів метакрилової кислоти придатними виявилися такі, які складаються з мономерів метакрилової кислоти з вільними карбоксильними групами й мономерів з естерифікованою карбоксильною групою. Мономери з естерифікованою карбоксильною групою переважно вибирають із мономерів метакрилової кислоти й мономерів акрилової кислоти. Мономери з естерифікованою карбоксильною групою переважно естерифіковані аліфатично, переважно органічними групами. Ці органічні групи переважно містять не менше 1 атома вуглецю, але переважно не більше 5 атомів вуглецю, більш переважно не більше 4 атомів вуглецю. Мономери з естерифікованою карбоксильною групою переважно вибирають із мономерів метилметакрилату, мономерів етилакрилату й мономерів метилакрилату.

Кращими полімерами метакрилової кислоти є співполімери поліметакрилової кислоти/поліметилметакрилату, співполімери поліметакрилової кислоти/поліетилакрилату, співполімери поліметакрилової кислоти/поліметилакрилату/ поліметилметакрилату і їх суміші. При цьому молярне співвідношення мономерів з естерифікованими карбоксильними групами й мономерів метакрилової кислоти з вільною карбоксильною групою переважно становить щонайменше 0,5:1, особливо переважно щонайменше 0,9:1. Молярне співвідношення переважно становить не більше 12:1, більш переважно не більше 10:1 і особливо переважно не більше 2,5:1. Особливо бажаними полімерами метакрилової кислоти є співполімери поліметакрилової кислоти/поліметилметакрилату. Особливо переважно плівкоутворювальний компонент включає щонайменше один полімер метакрилової кислоти.

Особливо бажаними плівкоутворювальними компонентами є Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® L 100-55, Eudragit® L30 D-55, Eudragit® L 12,5, Eudragit® S 12,5, Eudragit® FS 30 D і їх суміші. Особливо переважними є Eudragit® L, Eudragit® S і їх суміші, зокрема Eudragit® L 100, Eudragit® S 100 і їх суміші. Eudragit® L 100 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й метилметакрилату 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 100 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й метилметакрилату 1:2 (CAS 25086-15-2). Eudragit® L 100-55 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й етилакрилату 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 30 D-55 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й етилакрилату 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 12,5 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й метилметакрилату 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 12,5 відповідає співполімеру поліметакрилової кислоти й метилметакрилату 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® FS 30 D відповідає співполімеру поліетилакрилату й метилметакрилату й метакрилової кислоти 7:3:1 (CAS 26936-24-3). У більш переважних втіленнях застосовуються полімери метакрилової кислоти, які є співполімерами поліетилакрилату/поліметилметакрилату. Особливо переважний Eudragit® NE 30 D. Він відповідає співполімеру поліетилакрилату й метилметакрилату 2:1 (CAS 9010-88-2).

Плівкоутворювальним компонентом особливо переважно є полімер метакрилової кислоти, особливо переважно плівкоутворювальним компонентом є щонайменше співполімер поліметакрилової кислоти/поліметилметакрилату. В особливому втіленні в якості плівкоутворювального компонента використовуються винятково полімери метакрилової кислоти. При цьому особливо переважно використовуються суміші різних полімерів метакрилової кислоти. Завдяки високій розчинності полімеру в середовищі кишечника забезпечується цільове вивільнення діючої речовини в другій фазі, переважно з ядра в тонкому кишечнику. Крім того, ці плівкоутворювальні компоненти добре піддаються обробці, а також швидко й просто наносяться на поверхню ядра. При змішуванні різних полімерів метакрилової кислоти можна цілеспрямовано встановити значення pH, при якому повинне відбуватися розчинення проміжного шару. Особливо переважна суміш Eudragit® S 100 і Eudragit® L 100. При цьому співвідношення мас Eudragit® S 100 і Eudragit® L 100 переважно становить не менше 1,5:1, більш переважно не менше 2,5:1, ще більш переважно не менше 3:1. Переважно співвідношення мас становить не більше 10:1, більш переважно не більше 7,5:1 і ще більш переважно не більше 5:1. В альтернативних втіленнях плівкоутворювальним компонентом є Eudragit® S 100 або Eudragit® L 100.

У якості альтернативи можна використовувати природний полімер як плівкоутворювальний компонент, переважно шелак.

Вміст плівкоутворювального компонента в проміжному шарі переважно становить не менше 20 % мас., переважно не менше 35 % мас. і особливо переважно не менше 40 % мас., а ще більш переважно не менше 45 % мас. Занадто низький вміст плівкоутворювального компонента

може призвести до розчинення проміжного шару вже в шлунку. Але вміст плівкоутворювального компонента в проміжному шарі переважно становить не більше 75 % мас., більш переважно не більше 70 % мас. і ще більш переважно не більше 65 % мас. Занадто високий вміст приводить до одержання дуже тендітного проміжного шару без достатньої сполучної дії.

Вага проміжного шару становить переважно, щонайменше, 4 мг, більш переважно, щонайменше 5 мг і особливо переважно більш ніж 5 мг. Особливо бажаною є вага проміжного шару щонайменше 8 мг і ще більш переважно щонайменше 10 мг. Якщо вага проміжного шару буде занадто малою, то може зменшитися механічна стабільність ядра. Вага проміжного шару переважно становить не більше 55 мг, більш переважно не більше 50 мг і ще більш переважно не більше 35 мг. Особливо переважно вага проміжного шару не перевищує 28 мг. Якщо вага шару буде занадто великою, то існує небезпека, що буде погіршуватися вивільнення діючої речовини з ядра. Також є небезпека й того, що лікарська форма в цілому стане занадто великою і занадто важкою й тому буде гірше проковтуватися. Було показано, що особливо переважно є вага проміжного шару від 12 до 25 мг.

Проміжний шар придатний для зв'язування ядра й оболонки один з одним. Сполучна дія проміжного шару переважно досягається додаванням щонайменше одного пластифікатору. Відповідно до даного винаходу, вони є рідиною при кімнатній температурі й нормальному тиску. Особливо придатні такі пластифікатори, які є гігроскопічними. Особливо переважні поліспирти щонайменше із двома гідроксильними групами. Такі поліспирти переважно містять не менше 2 атомів вуглецю й переважно не більше 10 атомів вуглецю. Гідроксильні групи можуть бути присутніми у вільному вигляді. Також усі або частина гідроксильних груп можуть бути присутніми в естерифікованому вигляді, переважно з органічними кислотами. Переважно ці органічні кислоти представлені аліфатичними кислотами, причому більш переважно вони містять не менше 2 атомів вуглецю й переважно не більш 24 атомів вуглецю, найбільше переважно не більше 22 атомів вуглецю.

Особливо переважні пластифікатори вибирають із гліцерину, пропіленгліколю, триацетату гліцерину, рицинової олії, ацетильованих гліцеридів жирних кислот і їх сумішей. Відповідно до даного винаходу було показано, що також підходять і прості поліефіри поліспиртів, у яких ланки поліспиртів переважно містять не менше 2 атомів вуглецю й переважно не більше 10 атомів вуглецю. Кращими поліефірами є поліетиленгліколі, переважно із середньою молекулярною масою до 600 г/моль. При додаванні таких пластифікаторів досягається гарна сполучна дія проміжного шару. Крім того, ці пластифікатори корисні й для забезпечення механічної стійкості також і протягом тривалого часу.

Вміст пластифікатору в проміжному шарі для досягнення гарної сполучної дії переважно становить щонайменше 5 % мас. Переважний вміст пластифікатору в проміжному шарі становить щонайменше 8 % мас. і більш переважно щонайменше 12 % мас. Переважно в проміжному шарі міститься максимум 30 % мас., більш переважно максимум 25 % мас. і ще більш переважно максимум 20 % мас. пластифікатору. Якщо вміст пластифікатору буде занадто високим, то неможливо буде забезпечити достатню міцність проміжного шару, а також достатню стійкість до шлункового соку.

Проміжний шар може містити щонайменше ще одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, яка може спрощувати обробку й нанесення шару й/або підходить для доведення його консистенції. Зокрема, можуть міститися звичайні наповнювачі, пороутворюючі речовини й/або додаткові пластифікатори. Додатковими пластифікаторами можуть бути складні ефіри органічних кислот, причому ці органічні кислоти переважно містять не менше 2 атомів вуглецю й переважно не більше 10 атомів вуглецю. Переважні лимонна кислота й фталева кислота. Такими пластифікаторами є, приміром, трибутилцитрат, триетилцитрат, диетилфталат, дибутилфталат.

Для полегшення нанесення проміжного шару він переважно містить наповнювачі, які переважно вибирають із тальку, диоксиду титану, стеарату магнію, барвників, моностеарату гліцерину, лактози, мікрокристалічної целюлози, полівінілпіролідону і їх сумішей. Переважно наповнювачем є тальк. Особливо переважно наповнювач повинен підходити для перфорації проміжного шару для того, щоб з'явилася додаткова можливість контролювати вивільнення діючої речовини в ядрі. Але вміст наповнювача слід обмежувати, і переважно він повинен становити не більше 40 % мас., більш переважно не більше 35 % мас., особливо в тому випадку, коли проміжний шар повинен мати сполучну дію. Наповнювач може послабити сполучну дію проміжного шару. Мінімальний вміст наповнювача переважно становить не менше 5 % мас., більш переважно не менше 15 % мас.

Співвідношення мас ядра й проміжного шару переважно повинне становити щонайменше 2:1, більш переважно щонайменше 3:1, ще більш переважно щонайменше 6,5:1 і особливо

переважно щонайменше 7,5:1. Таким чином, частка проміжного шару стосовно ядра не повинна бути занадто високою, особливо в тому випадку, коли проміжний шар не містить діючої речовини. Тим самим забезпечується те, що загальна вага й тим самим розміри лікарської форми підійдуть для приймання усередину. Співвідношення мас переважно повинне становити

5 не більш 60:1, більш переважно не більш 45:1. У переважному втіленні співвідношення мас становить не більше 40:1, ще більш переважно не більше 30:1 і особливо переважно не більше 20:1. Якщо це співвідношення буде занадто великим, то товщина проміжного шару вже буде недостатньою для необхідної функції.

10 Проміжний шар переважно покриває щонайменше 40 % загальної площі поверхні ядра. Це особливо вигідно тоді, коли ядро на не покритій поверхні покрите іншим шаром. Особливо переважно проміжний шар покриває щонайменше 95 % загальної площі поверхні ядра, більш переважно щонайменше 98 % і особливо переважно щонайменше 99 %. В особливо переважних втіленнях ядро повністю покрите проміжним шаром. В одному переважному втіленні проміжний шар переважно не містить пор. Під "порами" маються на увазі отвори в

15 проміжному шарі, через які діюча речовина може передчасно виходити з ядра.

Отже, в одному втіленні проміжний шар містить:

- a. діючу речовину,
- b. необов'язково плівкоутворювальний компонент (переважно в кількості від 20 до 75 % мас.), зокрема, для забезпечення стійкості проміжного шару до шлункового соку,
- 20 c. необов'язково пластифікатор (переважно в кількості від 1 до 30 % мас.), який переважно є гігроскопічним, зокрема, для забезпечення гарної сполучної дії проміжного шару;
- d. необов'язково наповнювач, зокрема тальк, переважно в кількості від 5 % мас. до 40 % мас.; і
- e. необов'язково й інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, як, приміром,
- 25 додаткові наповнювачі, пороутворювачі й/або інші пластифікатори.

Оболонка містить діючу речовину, тобто вона щонайменше містить діючу речовину. Крім діючої речовини, у ній переважно міститься щонайменше одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина.

30 Співвідношення мас оболонки і ядра переважно становить щонайменше 0,5:1, більш переважно щонайменше 1,1:1, більш переважно щонайменше 1,8:1, ще більш переважно щонайменше 2:1 і особливо переважно щонайменше 2,2:1. Це забезпечує достатню схильність оболонки до обробки. Співвідношення мас переважно становить не більше 10:1, переважно не більше 5:1, більш переважно не більше 4,5:1 і ще більш переважно не більше 4:1. Якщо співвідношення мас буде занадто високим, то вже неможливо буде забезпечити придатний для

35 приймання розмір лікарської форми. Переважно оболонка у порівнянні з ядром містить більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, що забезпечує певний обсяг оболонки, а також містить діючу речовину й тим самим достатньо захищає її від зовнішнього впливу, наприклад, від вологості й особливо також від світла. Співвідношення мас допоміжних речовин в оболонці й допоміжних речовин у ядрі переважно становить щонайменше 1,8:1, більш

40 переважно щонайменше 2,5:1.

Зокрема, було показано, що наявність в оболонці щонайменше одного носія як допоміжної речовини також виявляється вигідним. Переважно носій в оболонці є гігроскопічним. Варто було б очікувати, що це погіршить стабільність лікарської форми, тому що оболонка переважно не

45 має іншого покриття й тому складові частини оболонки не захищені від вологості й світла. Співвідношення мас носія в оболонці й діючої речовини в оболонці переважно становить щонайменше 7,5:1, більш переважно щонайменше 10:1, ще більш переважно щонайменше 14:1 і в особливо переважних втіленнях щонайменше 15:1. Тоді діюча речовина буде переважно розподіленою і зв'язаною за типом матрикса у відносно більшій частці носія в оболонці, так що подальше поглинання води з навколишнього середовища може суттєво зменшитися. Однак

50 співвідношення мас переважно становить не більше 50:1, більш переважно не більше 35:1, що забезпечує підходящий розмір лікарської форми. Більш переважно співвідношення мас становить не більше 30:1 і ще більш переважно не більше 28:1.

Придатними носіями в оболонці можуть бути неорганічні або органічні носії. Переважні носії в оболонці вибирають із природних і синтетичних полімерів. Переважно це природні або

55 модифіковані полісахариди, що переважно складаються із двох або декількох однакових або різних моносахаридних ланок. Такі речовини можна одержати недорого й вони легко обробляються. Було показано, що особливо вигідні полісахариди, що містять ланки глюкози. Переважно носієм є дисахарид, особливо переважно обраний з лактози, сахарози і їх сумішей.

60 У якості альтернативи носієм в оболонці може бути полісахарид з більш ніж 10 моносахаридними ланками, який переважно набухає при контакті з водою. Особливо переважно

при цьому використовується крохмаль, у тому числі похідні крохмалю, целюлоза, у тому числі похідні целюлози, або їх суміші. Особливо переважна порошкоподібна целюлоза типу мікрокристалічної целюлози. Також можна використовувати крохмаль у натуральному або попередньо желатинізованому вигляді, зокрема кукурудзяний крохмаль. Такі носії мають ще

5 більшу здатність до поглинання води із частини діючої речовини. Однак виявилось, що при винятковому застосуванні тільки таких полісахаридів у якості носіїв при використанні певних діючих речовин може знижуватися міцність таблеток на злам при тривалому зберіганні.

Тому в особливо переважному втіленні в оболонці містяться щонайменше два носії, причому особливо переважно при цьому використовується щонайменше один дисахарид і

10 щонайменше один полісахарид з більш ніж 10 моносахаридними ланками, який переважно набухає при контакті з водою. При такій комбінації досягається оптимальна міцність на злам і стійкість. До того ж частина діючої речовини оптимально фіксується, переважно на суміші носіїв. Особливо переважно оболонка містить щонайменше три носії. Співвідношення мас полісахаридів з більш ніж 10 моносахаридними ланками й дисахаридів переважно становить

15 щонайменше 1,1:1, переважно щонайменше 1,25:1 і особливо переважно щонайменше 1,3:1.

Також в оболонці можуть використовуватися неорганічні носії, що переважно мають гігроскопічні властивості. Неорганічні носії також можуть міститися в оболонці на додаток до вищенаведених носіїв.

Переважно оболонка містить солі вищенаведених органічних або неорганічних речовин у кількості не більше 5 % мас., переважно не більше 2 % мас. і особливо переважно не більше 1 % мас. Якщо в оболонці за даним винаходом використовуються солі вищенаведених органічних речовин або солі неорганічних речовин, то це може викликати реакцію діючої речовини в оболонці з такими речовинами, при цьому може погіршитися стійкість діючої речовини в оболонці. При цьому солі включають, зокрема, солі лужних і лужноземельних металів таких

25 речовин. Особливо переважно оболонка не містить солей вищенаведених органічних і неорганічних речовин, тобто солі таких речовин, що особливо включають фосфат кальцію, натрієві солі целюлози й стеарат магнію, містяться лише в якості домішок переважно в кількості не більше 0,5 % мас., переважно не більше 0,1 % мас. від загальної маси оболонки. Однак солі таких речовин можуть міститися в необов'язковому покритті оболонки.

Особливо переважно, коли в оболонці містяться щонайменше два носії, а ще особливо переважно - три носії. Переважно загальний вміст носіїв від загальної маси оболонки становить щонайменше 70 % мас., більш переважно щонайменше 77,5 % мас. і особливо переважно щонайменше 80 % мас., що в достатньому ступені компенсує гігроскопічність діючої речовини в оболонці й у той же час забезпечує гарну схильність оболонки до обробки. Переважно оболонка

30 містить не більше 97 % мас. носія, більш переважно не більше 95 % мас. Якщо вміст носія буде занадто високим, то це ускладнить обробку оболонки.

Переважно оболонка містить буферну речовину. У якості буферних речовин особливо підходять органічні кислоти, причому переважно низькомолекулярні. "Низькомолекулярними" є органічні кислоти з молекулярною масою менше 300 г/моль. Буферною речовиною в оболонці

40 переважно є карбонова кислота, обрана з лимонної кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти й аскорбінової кислоти, а також їх сумішей. Особливо переважні альфа-гідроксильні карбонові кислоти, які за рахунок альфа-гідроксильної групи проявляють оптимальну буферну дію. Переважно їх вибирають із молочної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти і їх сумішей. Особливо переважна лимонна кислота, тому що вона

45 дуже добре піддається обробці й не модифікує істотно вивільнення діючої речовини з оболонки. Це несподіваний факт, тому що лимонна кислота в багатьох лікарських формах приводить до прискорення вивільнення, що було б небажано в цьому випадку.

Співвідношення мас діючої речовини в оболонці й буферної речовини в оболонці переважно становить щонайменше 0,5:1, переважно щонайменше 0,8:1, більш переважно щонайменше

50 0,9:1. Співвідношення мас переважно становить не більше 1,5:1, більш переважно не більше 1,2:1 і особливо переважно не більше 1,1:1. Якщо вміст буферної речовини буде занадто низьким, то кислотність діючої речовини в оболонці не буде забуферена в достатньому ступені. Якщо ж вміст буферної речовини буде занадто високим, то й кислотність зросте небажаним чином. Переважно оболонка містить не менше 0,5 % мас., більш переважно не менше 1 % мас. і

55 ще більш переважно не менше 2,5 % мас. буферної речовини. Переважно оболонка містить не більше 15 % мас., більш переважно не більше 10 % мас. і ще більш переважно не більше 8 % мас. буферної речовини.

Зненацька виявилось, що лимонна кислота як буферна речовина особливо підходить також і для оболонки. Так, досягається достатнє зменшення кислотності без помітного прискорення

60 вивільнення частки діючої речовини з оболонки. Звичайно варто було б очікувати, що буферна

речовина буде прискорювати вивільнення діючої речовини. Відповідно до даного винаходу, оболонка переважно містить щонайменше 8 мг буферної речовини, більш переважно щонайменше 15 мг і особливо переважно щонайменше 20 мг. Переважно в оболонці міститься не більше 48 мг і особливо переважно не більше 30 мг буферної речовини.

5 Оболонка може містити щонайменше ще одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, таку, приміром, як наповнювачі й/або зв'язуючі речовини. Однак переважно в оболонці не міститься ніяких дезінтегруючих речовин, тому що такі речовини могли б привести до занадто швидкого вивільнення діючої речовини з оболонки.

10 Залежно від умов виробництва, оболонка може містити щонайменше одну гранулюючу речовину. Переважний вміст такої гранулюючої речовини в оболонці становить щонайменше 0,02 % мас., більш переважно щонайменше 0,1 % мас. Переважно оболонка містить максимум 2,5 % мас. Гранулюючої речовини. Переважні гранулюючі речовини для оболонки приводяться нижче.

15 Залежно від умов виробництва, оболонка переважно містить щонайменше одну змащувальну речовину, переважно в кількості не більше 5 % мас., більш переважно не більше 4,5 % мас. Переважно в оболонці міститься не менше 0,25 % мас., більш переважно не менше 0,5 % мас. змащувальної речовини. Переважні змащувальні речовини для оболонки приводяться нижче.

20 Оболонка переважно покриває щонайменше 40 % загальної площі поверхні проміжного шару із протилежної ядру сторони. При цьому частина поверхні може залишатися зовсім не покритою, наприклад, для зменшення розміру лікарської форми, або якщо ця поверхня повинна бути покрита іншим шаром. Особливо переважно оболонка покриває щонайменше 95 % загальної площі, більш переважно щонайменше 98 % і особливо переважно щонайменше 99 %. У переважному втіленні проміжний шар повністю покритий оболонкою.

25 Переважно сама оболонка не містить додаткового покриття, зокрема, на оболонці немає ніякого покриття, що сповільнює або пролонгує вивільнення діючої речовини. Тому на оболонку переважно не наноситься плівка. Однак в альтернативному втіленні на оболонці може виявитися покриття, що швидко розпадається, яке переважно швидко розпадається у водному середовищі шлунку. Воно переважно містить водорозчинні полімери як плівкоутворювальні компоненти типу похідних целюлози, полівінілпіролідону, полівідонацетату. Похідні целюлози переважно вибирають із метилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, натрієвої карбоксиметилцелюлози і їх сумішей. У якості альтернативи оболонка може бути покрита цукровмісним дражировочним сиропом.

Отже, в одному втіленні оболонка містить:

- 35 а. діючу речовину;
- б. необов'язково щонайменше один носій (переважно в кількості від 70 % мас. до 97 % мас.), який служить, зокрема, для того, щоб "нести" і містити в собі діючу речовину, зменшувати її гігроскопічність і кислотність, а також забезпечувати деяке вповільнення;
- 40 в. необов'язково щонайменше одну буферну речовину (переважно в кількості від 0,5 % мас. до 15 % мас.), зокрема, для зменшення кислотності діючої речовини;
- д. необов'язково, залежно від умов виробництва, щонайменше одну гранулюючу речовину (переважно в кількості від 0,02 % мас. до 2,5 % мас.);
- е. необов'язково, залежно від умов виробництва, щонайменше одну змащувальну речовину (переважно в кількості від 0,25 % мас. до 5 % мас.); і
- 45 ф. необов'язково й інші допоміжні речовини, як, приміром, наповнювачі й зв'язувальні речовини.

Винахід також стосується способу одержання лікарської форми за даним винаходом. Він включає стадії:

- 50 а) одержання ядра,
б) одержання проміжного шару,
с) одержання оболонки.

Найчастіше пряме формування діючої речовини, переважно разом з допоміжними речовинами, як правило, буває ускладненим внаслідок гігроскопічності діючої речовини. Формування гранулята приводить до утворення пресованого матеріалу з гарною міцністю й особливо низькою абразивністю. Крім того, одержання суміші, що підлягає формуванню у вигляді гранул звичайно забезпечує лише достатню зчіплюваність і плинність. Таким чином, одержання ядра переважно включає одержання гранул з діючою речовиною й переважними для ядра допоміжними речовинами. Однак пряме одержання гранул з діючою речовиною сильно ускладнювалося внаслідок гігроскопічності діючої речовини. Зокрема, виявилось, що стандартними методами грануляції важко одержати досить сухі й стабільні гранули з діючою

речовиною. Найчастіше отримані гранули з діючою речовиною виявлялися занадто вологими, що приводило до недостатньої міцності, неоднорідності дозування й задирання ядра, приміром, при пресуванні.

Зненацька виявилось, що дає перевагу комбінована грануляція. Відповідно до даного винаходу, така грануляція включає спочатку одержання предгранул, які за даним винаходом позбавлені діючої речовини. Предгранули переважно містять носій ядра й буферну речовину ядра, а також необов'язково й інші допоміжні речовини. Надалі із предгранул одержують гранули з діючою речовиною.

Було показано, що така переважно комбінована грануляція в цілому є більш м'якою для діючої речовини. Поза очікуванням також були отримані міцні й стабільні ядра без помітної неоднорідності дозування. При цьому без помітної неоднорідності дозування означає те, що вміст діючої речовини в ядрі, за результатами вимірювань 5 ядер, переважно становить щонайменше 93 %, переважно не менше 95 % і переважно не більше 108 %, ще більш переважно не більше 107 % від теоретичної кількості діючої речовини в ядрі. Це несподіваний факт, оскільки комбінована грануляція звичайно пов'язана з ризиком нерівномірного розподілу діючої речовини й підвищеною тенденцією до розшарування суміші, тому її звичайно уникають.

Було показано, що для одержання предгранул дає перевагу волога грануляція, причому особливо переважним є одержання адгезивних гранул. Тому одержання предгранул переважно включає стадію змішування носія й переважно буферної речовини із грануляційним розчином. Поза очікуванням, таким способом можна одержувати стабільні предгранули з низькою залишковою вологістю. Оскільки носій звичайно гігроскопічний, то варто було б очікувати, що низької залишкової вологості адгезивних гранул можна досягти лише з величезною працею при високих температурах сушіння, що знову ж дорого коштує.

Переважно грануляційний розчин включає водяний розчин гранулюючої речовини. Гранулююча речовина - це речовина з адгезивними й желатинізуючими властивостями. Переважно такі речовини є синтетичними й/або природними полімерами. Переважно гранулюючи речовину вибирають із крохмалю, полівінілпіролідону, желатину, ефірів целюлози і їх сумішей. Особливо переважно використовується полівінілпіролідон, тому що при застосуванні гігроскопічних діючих речовин досягалася особливо гарна адгезійна дія. Але полівінілпіролідон переважно слід вибирати таким чином, щоб середня молекулярна маса не перевищувала 40 000 г/моль. Занадто висока молекулярна вага пов'язана з високою в'язкістю грануляційного розчину, так що сильно ускладнюється процес грануляції. Зокрема, підходить Povidon K25.

Одержання предгранул переважно включає стадію сушіння. На цій стадії можна використовувати такі методи сушіння, як сушіння розпиленням, сушіння в псевдозрідженому шарі, вакуумне сушіння й/або ліофілізація. При цьому переважно сушіння в псевдозрідженому шарі, переважно за температури повітря, що надходить не більше 75 °C, більш переважно не більше 65 °C. Залишкову вологість предгранул переважно доводять до рівня менше 8 % мас., більш переважно 5 % мас. Якщо залишкова вологість предгранул буде занадто високою, то це приведе до недостатньої міцності ядра. Крім того, може спостерігатися нерівномірність дози.

Одержання гранул з діючою речовиною переважно включає змішування предгранул з розчином діючої речовини. При цьому діюча речовина зв'язується із предгранулами. Переважно розчин діючої речовини включає діючу речовину й розчинник. Переважно розчинником є спирт, особливо переважно аліфатичний спирт. Переважно аліфатичний спирт вибирають із метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізо-пропанолу і їх сумішей. При цьому метанол проявляє гарну розчинність при низькій точці кипіння, тому він особливо переважний. Але застосування метанолу також пов'язане з тією незручністю, що можливі залишки його потрібно видаляти майже повністю внаслідок його токсичності.

Спосіб одержання гранул з діючою речовиною переважно включає стадію сушіння. Було показано, що особливо вигідне, зокрема, сушіння в псевдозрідженому шарі, тому що при цьому досягається швидке висушування. При цьому за даним винаходом виявилось можливим повне видалення розчинника із гранул з діючою речовиною. Відповідно до даного винаходу, повне видалення розчинника означає те, що вміст залишкового розчинника становить менше 5 000 ppm (m/m), більш переважно не більше 3 000 ppm (m/m), а особливо переважний вміст залишкового розчинника становить менше 3 000 ppm (m/m), виходячи із загальної маси висушених гранул з діючою речовиною.

Відповідно до даного винаходу, одержання ядра переважно включає формування гранул з діючою речовиною. Формування може відбуватися, приміром, за допомогою роторного преса, ексцентрикового преса або інших таблетуючих обладнань. Але при цьому ядро може налипати на пуансон і задиратися. Тому гранули з діючою речовиною переважно змішують щонайменше з однією змащувальною речовиною, щоб одержати суміш для ядра, яка піддається формуванню.

Було показано, що такий процес дає перевагу й виходять міцні ядра з гарним розкладанням. Це несподіваний факт, тому що можна було б очікувати схильності до розшарування при змішуванні сильно стиснутих гранул діючої речовини зі змащувальною речовиною. Додавання змащувальної речовини ще на стадії одержання предгранул і/або гранул з діючою речовиною може привести до гранул з меншою міцністю й гіршою здатністю до пресування. Тому додавання змащувальної речовини переважно проводиться лише після одержання гранул з діючою речовиною.

Було показано, що особливо вигідними змащувальними речовинами є похідні жирних кислот. Відповідно до даного винаходу, похідні жирних кислот включають солі жирних кислот, складні ефіри жирних кислот, жирні кислоти й жири, а також їх суміші, причому жирні кислоти переважно містять щонайменше 8 атомів вуглецю, більш переважно щонайменше 12 атомів вуглецю. З іншого боку, використання тальку як змащувальної речовини в способі за даним винаходом найчастіше може приводити до субоптимальної змащувальної дії. Особливо вигідним є використання жирів, які є рідкими при кімнатній температурі й тим самим сприяють легкості обробки. При цьому особливо переважним є бавовняна олія. При використанні таких жирів виходять ядра з оптимальною міцністю на злам, й що не мають схильності до утворення задрів.

Змащувальні речовини використовуються в такій кількості, щоб їх вміст не перевищував 10 % мас., переважно не більше 8 % мас. від загальної маси суміші, що складається із гранул з діючою речовиною й змащувальної речовини, тобто суміші для ядра. Якщо вміст змащувальної речовини буде занадто великим, то зменшиться змочуваність ядра, що може негативно вплинути на здатність до розкладання ядра. Для досягнення достатньої змащувальної дії слід переважно використовувати щонайменше 0,5 % мас., переважно щонайменше 1 % мас. змащувальної речовини від загальної маси суміші для ядра, яка потім відповідно буде міститися в ядрі.

Отримані ядра переважно важать не більше 500 мг, переважно не більше 350 мг, ще більш переважно не більше 250 мг. Діаметр ядер переважно становить не більше 12 мм, більш переважно не більше 10 мм і особливо переважно не більше 9 мм. Якщо ядра будуть занадто великими, то ускладниться подальша обробка й швидше за все будуть виходити такі лікарські форми, які лише із труднощами можна проковтнути.

Одержання проміжного шару переважно включає розчинення плівкоутворювального компонента в розчиннику. Одержання проміжного шару також переважно включає додавання необов'язкових інших допоміжних речовин, зокрема, пластифікатора. У результаті виходить суміш для проміжного шару.

Розчинником для розчинення плівкоутворювального компонента переважно є аліфатичний спирт, обраний з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізо-пропанолу і їх сумішей. Найбільш переважний ізо-пропанол. Суміш для проміжного шару наноситься на поверхню ядра. Для цього можна використовувати, приміром, такі методи, як дражувальні казани, барабанні казани, GS-установки для нанесення покриттів, а також методи заглибних труб або методи псевдозріженого шару. Особливо переважно застосовуються GC-установки для нанесення покриттів, тому що вони дають більш швидке й рівномірне покриття ядра, ніж, приміром, звичайні дражувальні казани. При цьому нанесення суміші для проміжного шару переважно проводиться за температури повітря, що надходить не більше 75 °C, більш переважно не більше 60 °C. Якщо температура буде занадто високою, то це може призвести до розкладання діючої речовини в ядрі й навіть у проміжному шарі.

Одержання оболонки переважно включає одержання гранул з діючою речовиною. Переважно ці гранули одержують у такий же спосіб, як і гранули з діючою речовиною для ядра. Оскільки пряме формування гранул з діючою речовиною можливе лише із труднощами, а також щоб забезпечити підходящий обсяг оболонки, гранули з діючою речовиною переважно змішують щонайменше з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, так що виходить суміш для оболонки. Переважно дана щонайменше одна допоміжна речовина є носієм в оболонці.

При цьому було показано, що вигідним є вміст гранул з діючою речовиною в оболонці переважно щонайменше 10 % мас., переважно щонайменше 20 % мас. Переважний вміст гранул становить не більш 49 % мас., переважно не більш 42 % мас.

Звичайно при такій процедурі насправді можна було б очікувати сильної тенденції до розшарування суміші між порівняно високою часткою допоміжної речовини й стиснутими гранулами діючої речовини, що приведе до поганої здатності до розкладання. Зненацька виявилось, що саме при такій процедурі виходить стабільна оболонка з гарними характеристиками розкладання.

Одержання лікарської форми за даним винаходом переважно включає нанесення суміші для оболонки на проміжний шар. Термін "нанесення" відповідно до даного винаходу охоплює різні методи, переважно напресування оболонки на проміжний шар, переважно з використанням звичайних таблеточних машин. Щоб уникнути задирання, тобто відділення окремих спресованих шарів і їх налипання на пуансони, у суміш для оболонки переважно додається щонайменше одна змащувальна речовина.

Кращими змащувальними речовинами є ті ж, що вже приводилися для застосування при одержанні ядер. Однак було показано, що для гарного пресування суміші для оболонки досить навіть дуже невеликої частки змащувальних речовин, а підвищення їх кількості знезацька швидко впливає на змочуваність і розпадання оболонки. Тому кількість змащувальної речовини в оболонці переважно слід обмежувати 5 % мас., переважно 4,5 % мас. Було показано, що кращими змащувальними речовинами є, зокрема, жири, які є рідкими при кімнатній температурі й нормальному тиску й тому дуже легко обробляються. Особливо переважно використовується бавовняна олія.

Напресування оболонки на проміжний шар переважно проводиться таким чином, що в прес подається суміш для оболонки. Якщо ядро із проміжним шаром повинне перебувати приблизно в центрі одержуваної лікарської форми, то в матрицю переважно подається щонайменше 40 % мас., більш переважно щонайменше 45 % мас. суміші для оболонки. Але переважно в матрицю подається не більш 65 % мас., більш переважно не більш 60 % мас. суміші для оболонки. Після цього вставляється ядро із проміжним шаром і форма заповнюється іншою порцією суміші для оболонки. Потім додається тиск, що пресує.

При напресуванні оболонки на проміжний шар сила тиску переважно становить не більше 35 кН, більш переважно не більше 30 кН і особливо переважно не більше 28 кН. Якщо використовувати занадто велику силу тиску, то найчастіше виходять занадто тверді лікарські форми, що пов'язано з поганим вивільненням діючої речовини. Також пресування при занадто великій силі тиску, особливо при ввігнутій або біпланарній формі ядра, може приводити до деформації ядра. При цьому проміжний шар може розколотися, а діючий початок може зруйнуватися. Занадто високий тиск при пресуванні також може приводити до фрагментації ущільненого матеріалу. Але переважно сила тиску не повинна перевищувати 7,5 кН, більш переважно 8 кН. Якщо використовувати занадто низьку силу тиску, то може спостерігатися недостатня міцність лікарської форми.

Переважно міцність лікарської форми на злам повинна становити щонайменше 60 Н, більш переважно щонайменше 100 Н і особливо переважно 120 Н. Але міцність на злам переважно не повинна перевищувати 350 Н, переважно 300 Н. Особливо переважно міцність на злам лікарської форми становить від 140 Н до 280 Н, ще більш переважно від 170 до 270 Н. Якщо міцність на злам буде занадто високою, то може погіршитися здатність до розкладання. Міцність таблетки на злам можна визначити розповсюдженими методами за стандартних умов за допомогою приладу для визначення твердості при впливі діючої в діаметральному напрямку сили, звичайно на гострому або конічному зразку. Відповідно до даного винаходу, міцність на злам визначали за допомогою твердомера Erweka TVH-30.

Діаметр ядра переважно становить щонайменше 3 мм, більш переважно щонайменше 4 мм. Якщо діаметр ядра буде занадто малим, то може ускладнюватися маніпульованість і обробка. Переважно діаметр ядра становить не більше 16 мм, більш переважно не більш 15 мм і особливо переважно не більш 14 мм. Якщо діаметр ядра буде занадто великим, то може погіршитися проковтуваність отриманої лікарської форми. Термін "діаметр" означає діаметр ядра в самому широкому місці.

Товщина шару оболонки переважно становить щонайменше 0,7 мм, більш переважно щонайменше 0,8 мм. Якщо товщина шару оболонки буде занадто малою, то буде ускладнюватися маніпульованість лікарської форми за даним винаходом, а також її одержання. Товщина шару оболонки переважно становить не більш 5 мм, переважно не більш 3 мм. Якщо товщина шару оболонки буде занадто великою, то лікарська форма може стати занадто великою і може погіршитися проковтуваність. При цьому товщина шару означає товщину оболонки в самому широкому місці.

Загальний діаметр лікарської форми залежить відповідно від використовуваних інгредієнтів, зокрема діючих речовин у ядрі й оболонці. Також важливою характеристикою є діаметр ядра, який впливає на загальний діаметр лікарської форми. Переважно загальний діаметр лікарської форми становить не більше 20 мм, більш переважно не більше 18 мм, особливо переважно не більше 16 мм. Якщо діаметр буде занадто великим, то може погіршитися проковтуваність. Термін "загальний діаметр" означає діаметр лікарської форми в самому широкому місці. Було показано, що кращим є діаметр лікарської форми від 8 мм до 14 мм, особливо від 11 мм до

13 мм.

Переважно маса лікарської форми становить не більше 1100 мг, переважно не більше 950 мг і найбільше переважно не більше 850 мг для того, щоб її було легко приймати. Але маса лікарської форми за даним винаходом переважно становить не менше 115 мг, більш переважно 225 мг для того, щоб поводження з лікарською формою не викликало проблем і в людей похилого віку. Особливо переважно вага лікарської форми становить від 700 мг до 800 мг.

До того ж при зберіганні на повітрі лікарська форма за даним винаходом переважно має залишкову вологість, при цьому абсолютний вміст води становить не більше 15 % мас., переважно не більше 13 % мас. Особливо переважно абсолютний вміст води становить не більше 5 % мас. Переважно її вміст визначається шляхом висушування до постійної ваги при 105 °C у сушильній шафі або при сушінні інфрачервоним випромінюванням, причому переважно сушіння інфрачервоним випромінюванням.

Лікарські форми за винаходом мають перевагу у тому, що вони особливо стійкі при зберіганні, а це значить, що принаймні виконуються й переважно перевищуються вимоги ICH до стійкості при зберіганні, тобто лікарські форми за даним винаходом проявляють навіть кращі показники, ніж потрібно. Стійкість при зберіганні переважно означає те, що під час зберігання за певних умов зберігання й певної тривалості зберігання, які можна довідатися з директиви ICH Q3B (R2) (Impurities in New Drug Products), є досить високий вміст препарату, переважно більше 90 % від первинної кількості діючої речовини, а продукти розкладання, які могли б становити небезпеку для пацієнтів, не перевищують певні максимальні показники. Максимальні показники можна довідатися з директиви ICH Q3B (R2).

Лікарські форми за даним винаходом проявляли дуже гарну стійкість при випробуванні на короточасну міцність у звичайних блістерах (наприклад, верхня плівка - алюмінієва фольга товщиною 20 мкм, а нижня плівка - з PVC/PVDC, склоподібна) при 25 °C і відносній вологості повітря 60 % (що відповідає клімату від субтропічного до середземноморського), 30 °C і відносній вологості повітря 65 % (що відповідає жаркому й вологому клімату), а також при 40 °C і відносній вологості повітря 75 % (що відповідає дуже жаркому й особливо вологому клімату). Лікарські форми за даним винаходом і після зберігання при 25 °C і відносній вологості повітря 60 %, 30 °C і відносній вологості повітря 65 % або при 40 °C і відносній вологості повітря 75 % через 1 місяць переважно усе ще містять від 95 % до 105 % від теоретичної кількості діючої речовини в лікарській формі, тобто відповідають специфікації. Кращий вміст діючої речовини й після 1 місяця зберігання при одній із зазначених умов (25 °C і відносна вологість повітря 60 %, 30 °C і відносна вологість повітря 65 % або 40 °C і відносна вологість повітря 75 %) становить від 96 % до 103 % і ще більш переважно від 97 % до 102 %, виходячи з кількості діючої речовини в лікарській формі, що не зберігалася. Загальна маса лікарської форми, що зберігалася, відрізняється від маси лікарської форми, що не зберігалася, переважно менше ніж на 5 %, більш переважно менше ніж на 4 % і ще більш переважно менше ніж на 2 % при зберіганні лікарської форми протягом 1 місяця при 25 °C і відносній вологості повітря 60 %, 30 °C і відносній вологості повітря 65 % або при 40 °C і відносній вологості повітря 75 %. Це свідчить, що можна уникнути поглинання води з навколишнього середовища за допомогою лікарської форми за даним винаходом, що звичайно включає в себе гігроскопічну діючу речовину, навіть при екстремальній вологості атмосфери в навколишньому середовищі. Також і діаметр лікарської форми за даним винаходом після 1 місяця зберігання в одній із зазначених атмосфер відрізняється від діаметра лікарської форми, що не зберігалася, переважно менше ніж на 4 %, більш переважно менше ніж на 3 % і ще більш переважно менше ніж на 2 %. Лікарські форми за даним винаходом переважно стійкі при зберіганні протягом більш ніж 6 місяців, переважно щонайменше 12 місяців зберігання при стандартних умовах згідно з міжнародними директивами ICH.

Лікарські форми за даним винаходом характеризуються відмінною однорідністю за масою й однорідністю за вмістом, що забезпечується складом лікарських форм і способом їх одержання. Випробування проводяться відповідно до відповідних методів з Європейської фармакопеї (Ph. Eur. 7). Лікарська форма переважно проявляє однорідність за масою таким чином, що маса 20 таких лікарських форм переважно відхиляється не більше ніж на 5 %, більш переважно менше ніж на 5 %, ще більш переважно менше ніж на 4 % від середнього значення маси лікарської форми, розрахованого з маси 20 лікарських форм. Лікарська форма за даним винаходом переважно проявляє однорідність за вмістом таким чином, що вміст діючої речовини в 10 таких лікарських форм становить від 85 % до 115 %, переважно від 87 % до 113 % і в ідеалі від 95 % до 105 % від середнього значення вмісту діючої речовини в 10 лікарських формах.

Таким чином, за допомогою лікарської форми за даним винаходом й способу одержання за даним винаходом можна забезпечити, зокрема, гігроскопічні діючі речовини, тобто діючі

речовини, які із труднощами піддаються обробці, таким чином, що відтворюється приймання по кілька разів на день. При цьому перша порція діючої речовини вивільняється негайно в першій фазі. Таке вивільнення особливо переважне при короткочасній терапії, коли потрібно якнайшвидше досягти необхідного рівня в плазмі й у той же час пролонгувати дію за рахунок наступних фаз вивільнення. Така система вивільнення може давати перевагу й при довгочасній терапії, зокрема, коли при тривалих інтервалах дозування під кінець інтервалу цей рівень падає нижче мінімальної ефективної концентрації. За рахунок швидкого початкового вивільнення діючої речовини з наступної лікарської форми його рівень у плазмі швидко підвищується, а потім повертається в необхідний діапазон.

При цьому лікарська форма має підходящий для орального приймання розмір. Вона відрізняється високою механічною стійкістю навіть при тривалому зберіганні. Зокрема, з конструкції лікарської форми за даним винаходом мають користь такі гігроскопічні речовини, які є кислими й/або сильно розчинними. При цьому добову дозу таких діючих речовин можна зменшити, зокрема, до однократного приймання раз на день, що може позитивно позначитися на дотриманні пацієнтами режиму приймання ліків і безпосередньо на витратах на охорону здоров'я.

Лікарська форма за даним винаходом особливо підходить для введення наступних діючих речовин і/або їх фармацевтично прийнятних солей: вальпроїнової кислоти, карбамазепіну, тетрацикліну, лінкоміцину, кліндаміцину, еритроміцину, рифампіцину, метформіну, атенололу, ранітидину, ацетилсаліцилової кислоти, диклофенака, омепразола, метилдопа, міноксидилу, бетагістину, дексаметазону, преднізолону, пірацетаму, правастатину й гемфіброзилу.

Зокрема, вальпроїнова кислота й карбамазепін застосовуються для лікування епілепсії. Тетрациклін, лінкоміцин, кліндаміцин, еритроміцин і рифампіцин підходять для лікування бактеріальних інфекційних захворювань. Метформін застосовується при цукровому діабеті. Діюча речовина атенолол застосовується при функціональних розладах серцево-судинної системи, аритмії, артеріальній гіпертензії й стенокардії. А метилдопа й міноксидил підходять для лікування гіпертензії. Діючі речовини ранітин і омепразол застосовуються, зокрема, для лікування виразки шлунка й кишечника, рефлюксного езофагіту й синдрому Золінгера-Елісона. Ацетилсаліцилова кислота й диклофенак застосовується від болю. Ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах також підходить для пригнічення агрегації тромбоцитів при стенокардії або після гострого інфаркту міокарда.

Діюча речовина бетагістин застосовується для лікування синдрому Мен'єра, симптомами якого є запаморочення, часто в комбінації з нудотою й/або блювотою, шумом у вухах і втратою слуху. Дексаметазон як кортикостероїд застосовується при аутоімунних захворюваннях, набряку мозку й астмі. Преднізолон як кортикостероїд застосовується, зокрема, при недостатності кори надниркових залоз. Діюча речовина пірацетам підходить, зокрема, при порушеннях когнітивної здатності. Гемфіброзил і правастатин звичайно застосовуються для лікування гіпертригліцеридемії й гіперхолестеринемії.

Тому даним винаходом також передбачене застосування лікарської форми за даним винаходом для лікування пацієнтів, що страждають захворюваннями із числа епілепсії, бактеріальних інфекційних захворювань, цукрового діабету, функціональних розладів серцево-судинної системи, аритмій, гіпертензії, стенокардії, серцевої недостатності, виразки шлунка й кишечника, рефлюксного езофагіта, синдрому Золінгера-Елісона, болей, запаморочення, особливо у зв'язку з комплексом синдрому Мен'єра, аутоімунних захворювань, набряку головного мозку, астми, недостатності кори надниркових залоз, порушень когнітивної здатності, гіпертригліцеридемії й гіперхолестеринемії. Переважно при цьому лікарська форма приймається один раз на день. Відповідно до даного винаходу, особливо переважно застосування цієї лікарської форми при запамороченнях у зв'язку з комплексом синдрому Мен'єра.

Даним винаходом також передбачений спосіб лікування захворювань із числа епілепсії, бактеріальних інфекційних захворювань, цукрового діабету, функціональних розладів серцево-судинної системи, аритмій, гіпертонії, стенокардії, серцевої недостатності, виразки шлунка й кишечника, рефлюксного езофагіта, синдрому Золінгера-Елісона, болей, запаморочення, особливо у зв'язку з комплексом синдрому Мен'єра, аутоімунних захворювань, набряку головного мозку, астми, недостатності кори надниркових залоз, порушень когнітивної здатності, гіпертригліцеридемії й гіперхолестеринемії, причому спосіб включає введення лікарської форми за даним винаходом. Переважно таке введення має місце всього один раз на день.

Короткий опис фігур

На Фіг. 1 представлена динаміка вивільнення у двох лікарських форм за даним винаходом, отриманих відповідно до прикладу 1, що містять 24 мг бетагістину дигідрохлориду в оболонці й

24 мг бетагістину дигідрохлориду в ядрі. Оболонка напесовувалася на ядро із проміжним шаром при силі тиску 10 кН або 25 кН. При цьому відтворюється відповідна до фізіологічних умов рН-залежність. Вивільнення на 100 % означає вивільнення 48 мг бетагістину дигідрохлориду з лікарської форми, тобто 24 мг із оболонки й 24 мг із ядра. Лікарська форма за даним винаходом вивільняє бетагістин дигідрохлорид двофазно, а саме: спочатку імпульсно з оболонки, а починаючи зі значення рН 7,0 (приблизно через 8,5 год.), після розчинення стійкого до шлункового соку проміжного шару, - з ядра. При цьому імітується приймання два рази на день, тобто приймання двох комерційно доступних лікарських форм без якої-небудь спеціальної модифікації вивільнення в інтервалі від 8 до 12 годин. При особливій конструкції лікарської форми досягається оптимальний профіль вивільнення. Можна чекати, що це також підтвердиться й in vivo.

На Фіг. 2 представлена динаміка вивільнення з ядра із проміжним шаром відповідно до прикладу 4. Вивільнення на 50 % відповідає вивільненню 24 мг бетагістину дигідрохлориду. Видно, що тільки починаючи зі значення рН 7,0 має місце розчинення проміжного шару й з ядра вивільняється частина діючої речовини. Таким чином, ядро із проміжним шаром стійке у верхніх відділах кишечника, а розпад починається лише при значенні рН 7,0, що відповідає відділу кишечника від клубової кишки до ободової кишки й тривалості перебування в шлунково-кишковому тракті без вивільнення від 7 до 12 годин.

Приклади

Приклад 1. Одержання лікарської форми за даним винаходом

Елемент	Компонент	Кількість у лікарській формі (мг)	Функція
Ядро	бетагістин дигідрохлорид	24	діюча речовина
	лактоза, моногідрат (Granulac® 230)	53	носій
	мікрокристалічна целюлоза (Vivapur® 102)	30	носій
	кукурудзяний крохмаль	53	носій
	лимонна кислота, безводна	24	буферна речовина
	Povidon K25 (Plasdone® K25)	2	речовина, що гранулює
	отверджена бавовняна олія (Lubritab®)	5	змащувальна речовина
	загальна маса	191	
Проміжний шар	Eudragit® S 100	6,67	плівкоутворювальний компонент
	Eudragit® L 100	1,67	плівкоутворювальний компонент
	триацетин	2,50	пластифікатор
	тальк	4,17	наповнювач
	загальна маса	15,01	
Оболонка	бетагістин дигідрохлорид	24	діюча речовина
	лактоза, моногідрат (Granulac® 230)	53	носій
	лактоза, моногідрат (Tablettose® 80)	128,5	носій
	мікрокристалічна целюлоза (Vivapur® 102)	230	носій
	кукурудзяний крохмаль	53	носій
	лимонна кислота, безводна	24	буферна речовина
	Povidon K25 (Plasdone® K25)	2	гранулююча речовина
	желатинізований кукурудзяний крохмаль (Starch 1500®)	30	носій
	отверджена бавовняна олія (Lubritab®)	5,5	змащувальна речовина
	загальна маса	550	

Елемент	Компонент	Кількість у лікарській формі (мг)	Функція
Лікарська форма	маса	756,01	

Лікарську форму за даним винаходом одержували у вигляді таблеток типу ядро-оболонка. Спочатку готували ядра. Для виготовлення ядер одержували предгранули. Для цього носії - моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу й кукурудзяний крохмаль, а також буферну речовину - лимонну кислоту інтенсивно перемішували в змішувачі/грануляторі (Diosna P10). Після цього суміш піддавали грануляції в змішувачі Diosna P10 із грануляційним розчином. Грануляційний розчин одержували шляхом розчинення Povidon K25 в очищеній воді так, щоб розчин містив 16 % мас. Povidon K25. Після цього предгранули сушили в установці із псевдозрідженим шаром (GPCG-3) при 60 °С до залишкової вологості < 5 %. Потім висушені предгранули просівали (розмір гнізд - 1 мм).

Із предгранул одержували гранули з діючою речовиною шляхом додавання розчину бетагістину дигідрохлориду в метанолі. При цьому прозорий розчин містив 28,5 % мас. бетагістину дигідрохлориду. Для цього предгранули вносили в змішувач/гранулятор Diosna P10 і піддавали грануляції з розчином діючої речовини. Отримані гранули з діючою речовиною сушили в установці із псевдозрідженим шаром (GPCG-3) до залишкового вмісту метанолу < 3000 ppm. Потім висушені гранули з діючою речовиною просівали (розмір гнізд - 1 мм).

Після цього до гранул з діючою речовиною додавали отверджену бавовняну олію й перемішували в змішувачі. Отриману суміш для ядер формували на роторному пресі. Одержували двоопуклі ядра діаметром 8 мм. Отримані ядра мали вагу 191 мг і висоту 3,85 мм.

Після цього готували проміжний шар. Для цього плівкоутворювальні компоненти Eudragit® S 100 і Eudragit® L 100 розчиняли в ізо-пропанолі, причому їх вміст у розчині становив 5,9 % мас. У розчин з перемішуванням вносили пластифікатор триацетин, а також допоміжну речовину тальк. Також додавали воду (6,67 мл). Після цього суміш для проміжного шару наносили на ядра так, щоб вона повністю покривала ядра. Нанесення суміші для проміжного шару проводили в GS-апараті для нанесення покриття (GS-10) за температури повітря, що подавалося 50 °С.

Для виготовлення оболонки гранули з діючою речовиною одержували так само, як і для ядер так, щоб у гранулах було 186 мг діючої речовини. Ці гранули з діючою речовиною змішували з носіями - моногідратом лактози, мікрокристалічною целюлозою й желатинізованим кукурудзяним крохмалем, а також змащувальною речовиною - отвердженою бавовняною олією. При цьому одержували суміш для оболонки. Вміст гранул з діючою речовиною в суміші для оболонки при цьому становив 33,8 % мас.

На останній стадії суміш для оболонки напресовували на проміжний шар у пресі Syl-one із системою подачі таблеток. Для цього 300 мг суміші для оболонки вносили в матрицю (кругла, двоопукла, діаметр 12 мм, радіус закруглення 9,5 мм). Після цього в центрі її поміщали ядро із проміжним шаром. На другому етапі наповнення в матрицю вносили іншу частину суміші для оболонки. Після цього проводилося пресування із силою тиску 10 кН. Таблетки типу ядро-оболонка проявляли міцність на злам 140 Н при вимірюванні за допомогою твердоміра Erweka TBN-30. В іншому втіленні використовували ті ж самі вихідні матеріали, співвідношення й способи виготовлення, а на стадії напресовування оболонки додавали силу тиску в 25 кН, при цьому одержували таблетки типу ядро-оболонка з міцністю на злам 280 Н.

Приклад 2. Одержання лікарської форми за даним винаходом

Елемент	Компонент	Кількість у лікарській формі (мг)	Функція
Проміжний шар	Eudragit® S 100	8,874	плівкоутворювальний компонент
	Eudragit® L 100	2,225	плівкоутворювальний компонент
	триацетин	3,331	пластифікатор
	тальк	5,556	наповнювач
	загальна маса	19,986	

Одержували таблетки типу ядро-оболонка з таким самим складом ядра й оболонки, як у прикладі 1.

Однак склад проміжного шару був змінений, причому була обрана більша вага проміжного

шару. Обрана більша вага проміжного шару сприяла подальшому підвищенню механічної міцності ядра. Обраний проміжний шар розчиняється при значеннях pH від 7,0 до 7,2. Тому проміжний шар уможливорює вивільнення частини діючої речовини з ядра в середньому відділі кишечника.

- 5 Виготовлення ядер і оболонки проводили так, як описано в прикладі 1. Одержання проміжного шару включало розчинення плівкоутворювальних компонентів Eudragit® S 100 і Eudragit® L 100 у ізо-пропанолі, причому їх вміст у розчині становив 5,9 % мас. У розчин з перемішуванням вносили пластифікатор триацетин, а також допоміжну речовину тальк. Також додавали воду (8,86 мл). Після цього суміш для проміжного шару наносили на ядра так, щоб
- 10 вона повністю покривала ядра. Нанесення суміші для проміжного шару проводили в Gs-апараті для нанесення покриття (GS-10) за температури повітря, що подавалося 50 °С.

Приклад 3. Одержання лікарської форми за даним винаходом

Елемент	Компонент	Кількість у лікарській формі (мг)	Функція
Проміжний шар	Eudragit® S 100	11,099	плівкоутворювальний компонент
	триацетин	3,331	пластифікатор
	тальк	5,556	наповнювач
	загальна маса	19,986	

- 15 Одержували таблетки типу ядро-оболонка з таким самим складом ядра й оболонки, як у прикладі 1. Однак склад проміжного шару був змінений, причому була обрана більша вага проміжного шару, аналогічно прикладу 2. Обрана більша вага проміжного шару сприяла подальшому підвищенню механічної міцності ядра. Обраний проміжний шар розчиняється при значеннях pH від 7,2 до 7,5. Тому проміжний шар уможливорює вивільнення частини діючої
- 20 речовини з ядра в нижньому відділі кишечника.

- Виготовлення ядер і оболонки проводили так, як описано в прикладі 1. Одержання проміжного шару включало розчинення плівкоутворювального компонента Eudragit® S 100 у ізо-пропанолі, причому його вміст у розчині становив 5,9 % мас. У розчин з перемішуванням вносили пластифікатор триацетин, а також допоміжну речовину тальк. Також додавали воду
- 25 (8,86 мл). Після цього суміш для проміжного шару наносили на ядра так, щоб вона повністю покривала ядра. Нанесення суміші для проміжного шару проводили в GS-апараті для нанесення покриття (GS-10) за температури повітря, що подавалося 50 °С.

Приклад 4

- У прикладі 4 проводилося випробування на вивільнення діючої речовини бетагістину дигідрохлориду з ядер із проміжним шаром, що мають склад згідно із прикладом 1, але без оболонки. При цьому ядро із проміжним шаром містило 24 мг бетагістину дигідрохлориду. Вивільнення визначали на установці з лопатевою мішалкою. Відповідні результати представлені на Фіг. 2.

Приклад 5. Стабільність лікарської форми за даним винаходом

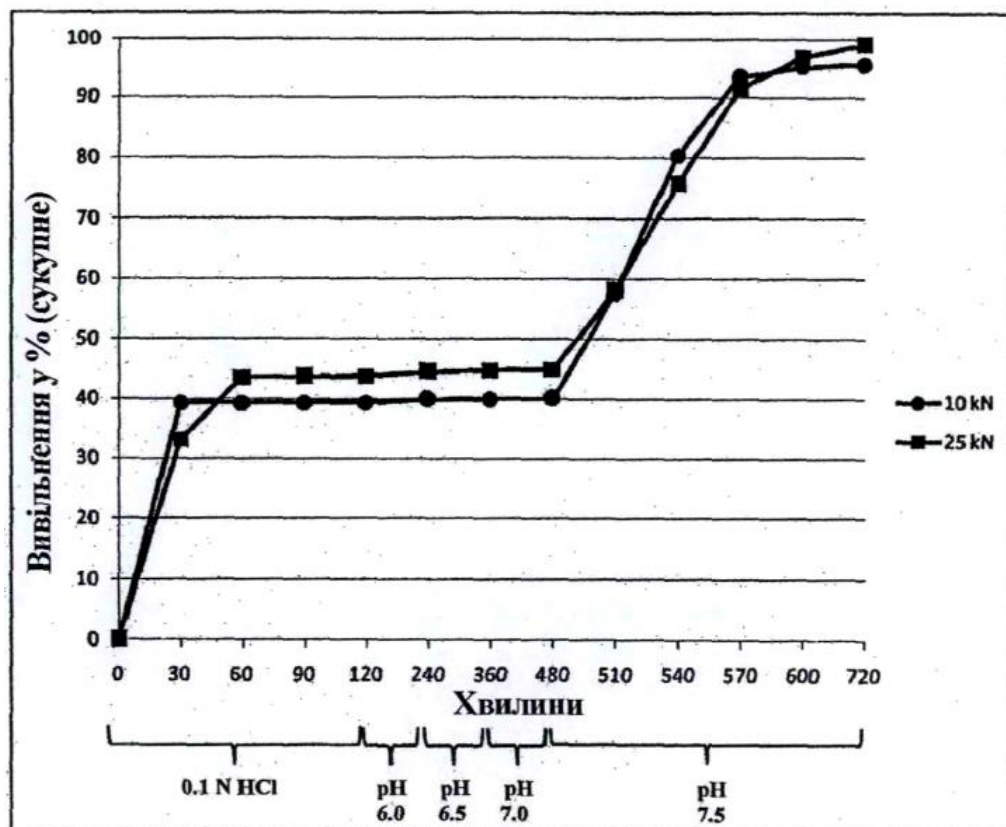
- 35 Одержували лікарську форму за даним винаходом у вигляді таблеток типу ядро-оболонка з таким самим складом ядра й оболонки, як у прикладі 1. Блістери (верхня плівка - алюмінієва фольга товщиною 20 мкм, а нижня плівка - з PVC/PVDC, склоподібна), що містять лікарську форму, випробовували на міцність протягом 1 місяця, при цьому вони зберігалися при 25 °С/60% відносній вологості повітря, при 30 °С/65% відносній вологості повітря й при
- 40 40 °С/75% відносній вологості повітря. Лікарська форма після зберігання проявляла наведені нижче параметри. Видно, що лікарська форма за даним винаходом стабільна й при екстремальних умовах зберігання й не задирається й/або не розбухає, незважаючи на гігроскопічну діючу речовину. Також після зберігання протягом 1 місяця в екстремальних умовах і забруднюючі домішки згідно зі специфікацією або відповідно до статті в Ph. Eur. 7 містяться на
- 45 рівні нижче відповідних граничних величин і/або не присутні у вимірній кількості.

Параметр	Без зберігання	Зберігання 1 міс. при 25 °C/60% відн. вологості	Зберігання 1 міс. при 30 °C/65% відн. вологості	Зберігання 1 міс. при 40 °C/75% відн. вологості
Висота (мм)	7,1	7,1	7,1	7,2
Діаметр (мм)	12,0	12,0	12,0	12,1
Фактична вага (мг)	755,7	757,6	757,4	767,0
Вміст (% від теоретич. кількості діючої речовини)	100,6	101,1	101,5	100,8

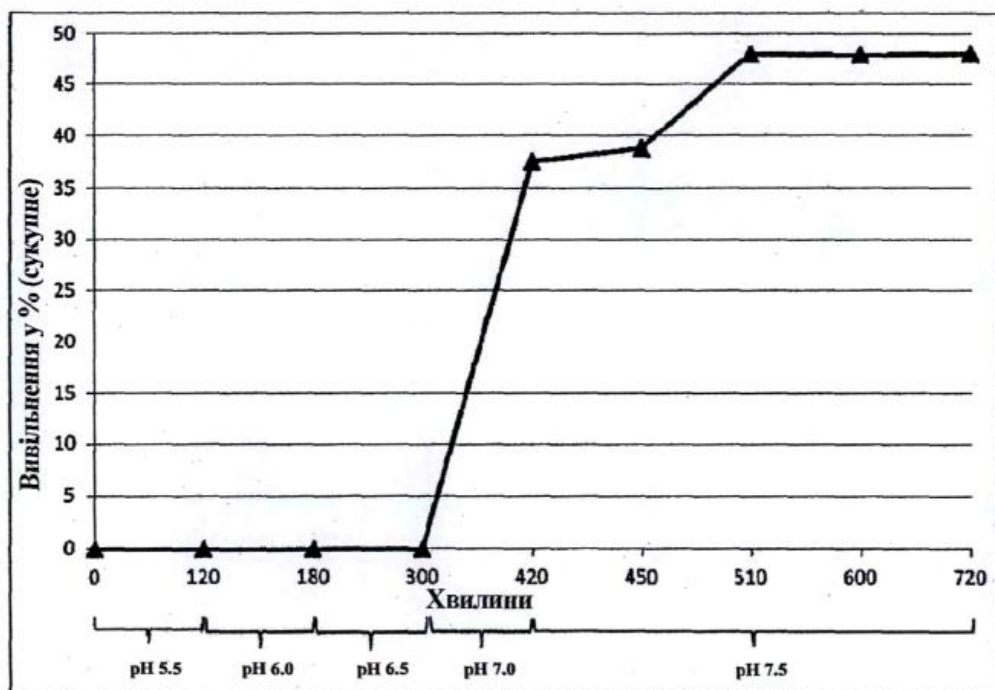
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Лікарська форма, що включає:
 - а) ядро,
 - б) стійкий до шлункового соку проміжний шар, який розташовується на поверхні ядра, і
 - с) оболонку, яка розташовується на протилежній від ядра стороні проміжного шару,
- 10 причому і ядро, і оболонка містять частину діючої речовини, яка є бетагістином або його фармацевтично прийнятною сіллю, а лікарська форма вивільняє діючу речовину щонайменше двофазово, причому перша фаза стосується негайного вивільнення діючої речовини в шлунковий сік відразу після приймання, при цьому співвідношення мас оболонки і ядра становить щонайменше 0,5:1.
- 15 2. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що проміжний шар включає плівкоутворювальний компонент.
3. Лікарська форма за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що всього в лікарській формі міститься від 1 до 200 мг діючої речовини.
4. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ядро включає щонайменше один носій.
- 20 5. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ядро включає щонайменше одну буферну речовину.
6. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вміст діючої речовини й у ядрі, і в оболонці становить від 40 до 60 % від загальної кількості діючої речовини в лікарській формі.
- 25 7. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що співвідношення мас оболонки і ядра становить щонайменше 1,8:1.
8. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що співвідношення мас ядра й проміжного шару становить щонайменше 3:1.
9. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що
- 30 співвідношення мас ядра й проміжного шару становить не більше 40:1.
10. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що діючою речовиною є бетагістин або фармацевтично прийнятна сіль бетагістину.

11. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що діюча речовина вибрана з бетагістину дигідрохлориду й бетагістину димезилату, причому в лікарській формі міститься від 2 до 55 мг, виходячи з основи діючої речовини.
12. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що лікарська форма складається з ядра, проміжного шару й оболонки.
13. Лікарська форма за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що лікарська форма є таблеткою типу ядро-оболонка.
14. Спосіб одержання лікарської форми за будь-яким з пп. 1-13, який включає стадії:
- а) одержання ядра,
 - б) одержання проміжного шару,
 - в) одержання оболонки.
15. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-13 для застосування в способі терапії.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601