

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035422**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.11

(21) Номер заявки
201790089

(22) Дата подачи заявки
2015.06.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

(31) **14174604.0**

(32) **2014.06.26**

(33) **EP**

(43) **2017.05.31**

(86) **PCT/EP2015/064560**

(87) **WO 2015/197833 2015.12.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ХЕННИГ АРЦНАЙМИТТЕЛЬ ГМБХ
УНД КО.КГ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Греве Ян Кристоф, Прцикленк Карл-
Хайнц (DE)**

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2014102253
DE-A1-102005014141
WO-A1-2014001268
DE-A1-102011051308

(57) Данное изобретение относится к лекарственной форме, пригодной для длительного высвобождения активного ингредиента. Для этого активный ингредиент высвобождается в две стадии, чтобы избежать слишком частого приема лекарственной формы. Лекарственные формы по изобретению предназначены для лечения головокружения у человека. Их вводят во время приема пищи или после него. Согласно основной идее изобретения предлагается, чтобы в фармацевтической форме имелась часть, обладающая стабильными размерами, которая в течение нескольких часов после проглатывания лекарственной формы больным не растворяется в заполненном химусом желудке. Таким образом эта стабильная по размерам часть лекарственной формы остается в желудке до тех пор, пока не покинет его в силу перистальтики. Другая часть лекарственной формы устроена так, что она растворяется через короткое время после проглатывания лекарственной формы больным. Таким образом обеспечивается быстрое достижение желаемого уровня активного ингредиента в плазме крови.

B1

035422

035422

B1

Данное изобретение относится к лекарственной форме, пригодной для высвобождения активного ингредиента на протяжении длительного времени. Для этой цели активный ингредиент высвобождается в две стадии, чтобы избежать избыточно частого приема лекарственной формы. Лекарственные формы по изобретению предназначены для лечения головокружения у человека. Они вводятся в организм во время приема пищи или после него. Согласно сущности изобретения предлагается, чтобы фармацевтическая форма имела часть со стабильными размерами, которая бы после проглатывания лекарственной формы индивидом в течение нескольких часов не растворялась в содержимом желудка. При этом стабильная по размерам часть остается в желудке до тех пор, пока не покинет его в результате перистальтики. Другая часть лекарственной формы по изобретению сформирована таким образом, что она растворяется через короткое время после проглатывания. При этом обеспечивается быстрое изменение соответствующих уровней в плазме крови под влиянием активного ингредиента.

Уровень техники

Уже существуют лекарственные формы для лечения головокружения, обеспечивающие высвобождение активного ингредиента на протяжении продолжительного времени. Однако на сегодняшний день не достигнуто существенных успехов в поиске самих активных ингредиентов, пригодных для лечения головокружения, особенно ингредиентов сложного состава.

В публикации WO 2012/150246 A1 описываются лекарственные формы для лечения головокружения, включающие несколько элементов, содержащих активный ингредиент (один или более), из которых его высвобождение должно происходить синхронно. Элементами лекарственной формы могут быть слои, если она представляет собой многослойную таблетку, микросферу (пеллет), микротаблетку и т.п. Предпочтительно размеры элементов, содержащих активный ингредиент (один или более), невелики - несколько миллиметров. При этом достигается лучшая растворимость в кишечнике, поскольку получается большая площадь поверхности элементов, содержащих активный ингредиент (один или более). Указанная лекарственная форма должна имитировать введение активного ингредиента в организм несколько раз в день. Для этого она содержит часть, быстро растворяющуюся в желудке, и медленно растворяющуюся часть. Для того чтобы описанная в указанной публикации лекарственная форма функционировала нужным образом, требуется низкий pH в желудке. Это достигается в примерах лекарственных форм, поскольку их распад определялся в 0,1 н соляной кислоте. Однако после приема пищи pH в желудке повышается. Поэтому в указанном документе не рекомендуется принимать описанную в нем лекарственную форму после еды. Кроме того, после проглатывания элементы этой лекарственной формы, будучи маленькими размерами, не подходят для того, чтобы оставаться в желудке. Таким образом, они проходят пилорический сфинктер. Следовательно, лекарственные формы, описанные в указанном документе, не пригодны для обеспечения длительного высвобождения активного ингредиента, равно как и его адекватную начальную дозу. Устройство компарментов данной лекарственной формы таково, что отдельные ее элементы быстро переходят из желудка в кишечник. Потом элементы, содержащие активный ингредиент (один или более) проходят через кишечник и относительно скоро покидают те области желудочно-кишечного тракта, где возможно всасывание активного ингредиента. В норме в нижних отделах кишечника всасывается хуже, а также его растворение из лекарственной формы ухудшается, потому что количество доступной для этого жидкости весьма ограничено. В частности, это имеет место, когда лекарственная форма принимается не во время или после еды и когда конструкция лекарственной формы такова, что она покидает желудок через короткое время после проглатывания. В противоположность сказанному лекарственные формы по изобретению сконструированы так, что по меньшей мере часть со стабильными размерами остается в желудке и находится там по меньшей мере пока имеется хотя бы минимальное количество химуса. В норме перистальтика начинается только тогда, когда большая часть химуса перешла в тонкий кишечник. В функционировании лекарственной формы по изобретению согласно его основной идее, а именно наличием в лекарственной форме части со стабильными размерами, используется то, что в желудке остается некоторое количество химуса, и то, что через пилорический сфинктер не проходят частицы диаметром более 2 мм.

В публикации WO 2012/175737 A1 описывается лекарственная форма, содержащая активный ингредиент в матриксе. В этой работе обсуждается смешивание активного ингредиента с химусом после приема пищи. Используемый в указанной лекарственной форме матрикс должен обеспечивать постоянное высвобождение активного ингредиента в процессе прохождения через желудочно-кишечный тракт. Отмечается, что активный ингредиент может транспортироваться вместе с химусом. Время пребывания его в желудке должно увеличиваться. Предлагаются таблетки рапид-ретард. Описывается лекарственная форма, содержащая две порции активного ингредиента (одного или более): одна порция находится внутри матрикса, а другая вне его. В таком случае матрикс может включать оболочку таблетки. При этом, видимо, достигается высвобождение активного ингредиента в три стадии. Но в указанном документе также говорится, что предлагаемая лекарственная форма высвобождает большую часть активного ингредиента уже в желудке. Высвобождение из матрикса, являющегося составной частью предлагаемой в указанной работе лекарственной формы, должно ускоряться. Отмечается, что особенно важно, чтобы матрикс с активным ингредиентом очень быстро растворялся в желудочно-кишечном тракте. В указанной работе не предлагается часть со стабильными размерами. Таким образом, конструкция типа галеновых

препаратов лекарственной формы, описанной в указанном документе, совершенно иная, нежели у лекарственной формы по изобретению. По изобретению определенная часть лекарственной формы не растворяется в желудке, а сохраняет свою структурную целостность. Таким образом, активный ингредиент, содержащийся в этой части лекарственной формы, не растворяется и не смешивается с химусом. В указанной работе описывается вариант лекарственной формы, в котором она содержит две порции активного ингредиента (одного или более), из которых он высвобождается в различных местах, но эта часть описания относится, очевидно, к пеллетам или таблеткам с оболочкой.

В публикации WO 2013/030119 A1 описываются формы выпуска со стабилизированными частицами активного ингредиента (одного или более). Скорость растворения активного ингредиента - циннаризина - должна быть повышена. Форма выпуска по указанной работе представляет собой лекарственную форму типа ретард. Схема применения не предлагается.

Публикация WO 2012/175747 A1 относится к способу получения лекарственной формы, содержащей несколько элементов. Это тоже могут быть таблетки рапид-ретард. Упомянется пероральный прием после еды. Принимать предлагаемую лекарственную форму несколько раз в день не нужно. Описанная в указанной работе лекарственная форма особенно предпочтительна в отношении пеллетов и микро-таблеток, которые сами по себе имеют такие маленькие размеры, что легко переходят из желудка в кишечник. Таким образом, основная идея указанной работы совершенно иная, нежели в данном изобретении.

Публикация WO 2014/001268 A1 относится к лекарственной форме с продленным высвобождением. В этой лекарственной форме имеется несколько компартментов, например это многослойная таблетка. Обсуждаются проблемы, связанные с пероральным приемом после еды. Высказывается предположение, что исходный pH желудочного содержимого вновь достигается только спустя полтора часа после приема пищи. Предлагаемая в указанной работе лекарственная форма отличается продолжительным временем удержания в желудке. Многослойная таблетка может быть таблеткой рапид-ретард. Также описывается лекарственная форма с длительным временем удержания в желудке. Имеется в виду почти линейное высвобождение. Описанная в указанной работе лекарственная форма существенно отличается от лекарственной формы по изобретению тем, что введение в организм во время или после приема пищи не рассматривается как преимущество и тем, что активный ингредиент содержится не в обоих компартментах лекарственной формы, представленных в указанном документе (многослойные таблетки, таблетки рапид-ретард). В итоге не обеспечивается исходная доза активного ингредиента - в противоположность тому, что имеет место по изобретению.

Цель изобретения

С теми лекарственными формами, которые были известны в данной области техники до нынешнего дня, невозможно достигнуть уровня активного ингредиента в плазме крови у больного, который обеспечивает удовлетворительную продолжительность действия и в то же время удовлетворительное предотвращение чересчур высоких его уровней и который гарантирует приемлемо непродолжительный интервал времени между моментом проглатывания и началом действия активного ингредиента.

Следовательно, цель изобретения состоит в том, чтобы предложить лекарственную форму, позволяющую вводить активный ингредиент в организм таким образом, что нет необходимости в приеме чаще двух раз в сутки, что предотвращаются слишком высокие уровни активного ингредиента в плазме крови и что обеспечивается раннее начало его действия.

Раствор

Эта цель достигается с помощью объекта изобретения согласно формуле изобретения.

Лекарственная форма по изобретению включает

активный ингредиент, его производное, соль и/или предшественник,

часть со стабильными размерами, не растворяющуюся в водной среде при $\text{pH} < 5$ в течение 2 ч при перемешивании и не разрушающуюся в указанных условиях в такой степени, чтобы ее наименьший диаметр уменьшался до значений менее 5 мм, предпочтительно менее 4 мм и особенно предпочтительно менее чем 2 мм,

часть, растворимую в желудочном соке и растворяющуюся в водной среде при $\text{pH} < 5$ в течение менее 2 ч или разрушающуюся в указанных условиях в такой степени, что ее наибольший диаметр уменьшается до значений менее 2 мм.

Предпочтительно водная среда является фосфатным буферным раствором с $\text{pH} 4,5$ R по Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7.0). Для испытания лекарственной формы подходит прибор для определения времени распада таблеток согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7.0, глава 2.9.1). При необходимости перемешивают при помощи лопастной мешалки согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7.0, глава 2.9.3).

Обе части лекарственной формы по изобретению - и часть со стабильными размерами, и часть, растворимая в желудочном соке - содержат частичное количество активного ингредиента. Лекарственная форма по изобретению предназначена для использования в способе лечения головокружения у человека, включающем введение указанной лекарственной формы больному во время или после приема пищи са-

мое большее два раза в сутки. Предпочтительно прием лекарства осуществляется не позже чем через 1 ч после еды.

Таким образом, то количество активного ингредиента, которое содержится в части лекарственной формы по изобретению, растворимой в желудочном соке, высвобождается уже через короткое время после проглатывания лекарства больным. При этом начальная доза активного ингредиента высвобождается тотчас после проглатывания лекарства. Поскольку лекарственную форму по изобретению следует принимать с пищей или после еды, рН в желудке повышен в силу того, что кислое желудочное содержимое разбавляется химусом. Следовательно, нужно, чтобы та часть лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке, растворялась и/или распадалась при рН ниже 5. Постепенно химус переходит в тонкий кишечник через пилорический сфинктер. Там активный ингредиент всасывается, в результате чего достигается соответствующий уровень его в плазме крови и становится возможным возникновение эффекта активного ингредиента.

Часть лекарственной формы по изобретению, обладающая стабильными размерами, отличается тем, что не происходит ее немедленного растворения или распада в указанных условиях, когда больной проглотил ее во время или после приема пищи. Напротив, эта стабильная часть сохраняет такие размеры, которые предотвращают ее переход через пилорический сфинктер в тонкий кишечник. Для этого по изобретению предполагается, что часть лекарственной формы, обладающая стабильными размерами, по истечении времени удержания в желудке (2 ч) при рН ниже 5 не растворяется или не распадается в такой степени, чтобы ее наименьший диаметр становился менее 2 мм. Тем самым достигается то, что часть лекарственной формы, обладающая стабильными размерами, остается в желудке до тех пор, пока химус практически полностью не войдет в тонкий кишечник. При этом в результате перистальтических движений в кишечник переходят из желудка те компоненты пищи, которые в нем еще остались.

Когда часть лекарственной формы, обладающая стабильными размерами, оказывается в тонком кишечнике, из нее высвобождается остальное количество активного ингредиента и возможно его всасывание. В результате этого затем достигается достаточно высокий уровень активного ингредиента в плазме крови.

По изобретению предпочтительно, когда часть лекарственной формы, обладающая стабильными размерами, сконструирована так, что активный ингредиент высвобождается из нее на протяжении длительного времени. Для этого часть лекарственной формы по изобретению, обладающая стабильными размерами, содержит по меньшей мере один эмульгирующий агент.

Прием пищи, во время и/или после которого принимается лекарственная форма по изобретению, предпочтительно отличается следующим составом:

углеводы >50 г; жиры >10 г; белки >10 г.

Относительное количество активного ингредиента в той части лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке, предпочтительно составляет от около 1 до около 70%, более предпочтительно 5-40%, еще более предпочтительно 8-15% от количества активного ингредиента в части со стабильными размерами. В одном из воплощений изобретения оно составляет 20-65% от количества активного ингредиента в части со стабильными размерами. Предпочтительно лекарственная форма по изобретению не содержит антиоксидантов и/или комплексообразующих агентов.

Активный ингредиент

В основном активный ингредиент для лекарственной формы по изобретению выбирается произвольно. Но лекарственная форма по изобретению устроена так, что из нее может высвободиться активный ингредиент, который при нормальных условиях лишь плохо растворим при тех значениях рН, которые имеют место в тонком кишечнике. Используемый по изобретению активный ингредиент характеризуется растворимостью в водной среде предпочтительно менее 0,01 мг/мл при рН 7 и температуре 22°C. Таким образом, активный ингредиент, используемый по изобретению, обладает низкой растворимостью - он "практически не растворим" по классификации Европейской фармакопеи (Ph. Eur. 7, 2011). Предпочтительно его растворимость в водной среде при рН 7 и температуре 22°C составляет самое большее 0,005 мг/мл, более предпочтительно самое большее 0,001 мг/мл и еще более предпочтительно менее 0,001 мг/мл.

Растворимость - это концентрация растворенного вещества в насыщенном растворе при определенной температуре. По изобретению указываемые в настоящем документе значения растворимости активного ингредиента относятся к растворимости в водной среде при температуре 22°C и нормальном давлении. Здесь значение температуры, а также приведенные ниже в настоящем документе сведения о температуре подразумевают предпочтительно приведенное значение, включая диапазон $\pm 3^\circ\text{C}$ около этого значения. Сведения о растворимости, приведенные ниже в настоящем документе, относятся, если не оговорено иного, к растворимости при нормальном давлении. Измерения растворимости проводились в стандартных и/или буферных растворах согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7) при соответствующих значениях рН.

Используемый по изобретению водный раствор с рН 7 содержит фосфатный буферный раствор и воду. Его состав имеется в Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7; фосфатный буферный раствор рН 7.0 R). Измерения рН проводили методами, известными специалистам в данной области техники, например с

помощью имеющегося в продаже рН-метра.

Для определения растворимости по изобретению можно использовать методы, известные специалистам в данной области техники, например, определение по формированию осадка, по температуре образования насыщенного раствора или по фазовому распределению. В частности, подходящим представляется метод фазового распределения, при котором активный ингредиент растворяют во втором растворителе, не смешивающемся с водным раствором, в котором нужно определить растворимость активного ингредиента. Обе жидкости энергично встряхивают до тех пор, пока не установится равновесие, после чего они отделяются друг от друга.

Предпочтительно активный ингредиент по изобретению выбирают из веществ класса II или IV по биофармацевтической классификационной системе (BCS), причем особенно предпочтительно, чтобы активный ингредиент относился к классу II BCS. В отношении таких активных ингредиентов эффект лекарственной формы по изобретению особенно положительный, поскольку способствует растворению активного ингредиента, когда он находится в тонком кишечнике.

В активном ингредиенте по изобретению предпочтительно имеется по меньшей мере одна основная функциональная группа. До настоящего времени такие функциональные группы, в норме связанные с зависимой от рН растворимостью, создавали значительные трудности при составлении лекарственных форм с продленным высвобождением.

Функциональная группа активного ингредиента является, в частности, основной группой, будучи способной принимать протоны (основание Бренстеда). В контексте изобретения в качестве основных функциональных групп рассматриваются лишь те, которые характеризуются показателем константы основности (pK_B) не более 9, более предпочтительно pK_B не более 8,5, еще более предпочтительно pK_B не более 8.

Основную функциональную группу по изобретению предпочтительно выбирают из алифатических групп, содержащих азот, и гетероциклов, содержащих азот. В контексте изобретения термин "гетероцикл, содержащий азот" означает группу, содержащую азот и являющуюся компонентом ароматического углеводорода. Помимо группы, содержащей азот, ароматические углеводороды могут содержать и другие гетероатомы в цикле. По изобретению предпочтительны такие гетероциклы, содержащие азот, в которых цикл образован только атомами углерода и азота. Алифатические группы, содержащие азот, предпочтительно выбирают из аминогрупп и гуанидиновых групп. Термин "аминогруппа" включает первичные, вторичные и третичные аминогруппы. Также аминогруппами считаются атомы азота в насыщенных или частично ненасыщенных циклических углеводородах, которые помимо атома азота могут содержать и другие гетероатомы, включая другие атомы азота, участвующие в образовании цикла.

По изобретению особенно предпочтительно, когда основную функциональную группу выбирают из аминогруппы, гуанидиновой группы и гетероцикла, содержащего азот. Еще более предпочтительно, когда основной функциональной группой является аминогруппа. Для таких активных ингредиентов, растворимость которых значительно зависит от рН, особенно пригодны лекарственные формы по изобретению.

Лекарственные формы по изобретению особенно пригодны для активных ингредиентов, в которых имеется более одной основной функциональной группы, то есть - их по меньшей мере две. Особенно предпочтительно, следовательно, когда активный ингредиент содержит по меньшей мере две основные функциональные группы, еще более предпочтительно именно и ровно две основные функциональные группы. Еще более предпочтительно, когда активный ингредиент содержит две аминогруппы.

Таким образом, в норме когда активный ингредиент контактирует с желудочным соком, он протонирован и соответственно растворим в кислой водной среде. Но в кишечнике рН выше - 6 и более, так что такой активный ингредиент лишь слабо растворим там. В частности это имеет место, когда активный ингредиент не содержит кислотных функциональных групп.

Таким образом, более предпочтительно, когда активный ингредиент не содержит кислотных функциональных групп. Кислотные функциональные группы, находясь в молекуле активного ингредиента, не несущей электрического заряда, способны отдавать протоны. В частности, активные ингредиенты, используемые по изобретению, не содержат кислотных групп с pK_A менее 5. Кислотные группы, в частности, включают карбоксильную группу, серосодержащие кислотные группы (например, сульфоновой кислоты и эфиров серной кислоты), фосфорсодержащие кислотные группы, гидроксильные группы (в том числе гидроксильная группа фенола и аналогичных соединений) и амидная группа. В частности, в активных ингредиентах, используемых по изобретению, нет карбоксильных групп и/или гидроксильных групп. Таким образом, особенно предпочтительно, когда растворимость активного ингредиента определяется, главным образом, основной функциональной группой, предпочтительно выбираемой из аминогруппы, гуанидиновой группы и азотсодержащих гетероциклов, особенно предпочтительно по меньшей мере одной аминогруппой. В любом случае для таких активных ингредиентов особенно пригодна конструкция лекарственных форм по изобретению.

Предпочтительно активный ингредиент, используемый по изобретению, обладает более высокой растворимостью при $pH < 7$ и температуре $22^\circ C$, чем при $pH 7$ и температуре $22^\circ C$. Предпочтительно при $pH 1$ и температуре $22^\circ C$ активный ингредиент в водной среде обладает растворимостью более $0,1$ мг/мл,

более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 1 мг/мл, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,3 мг/мл и особенно предпочтительно по меньшей мере 1,5 мг/мл. Таким образом, при pH 1 активный ингредиент, используемый по изобретению, предпочтительно по меньшей мере "очень плохо растворим", более предпочтительно по меньшей мере "плохо растворим" по классификации Европейской фармакопеи (Ph. Eur. 7). При pH более 7 растворимость активного ингредиента предпочтительно составляет не более 0,01 мг/мл, предпочтительнее не более 0,001 мг/мл. Например, при pH 9 и температуре 22°C в водной среде растворимость активного ингредиента составляет предпочтительно не более 0,01 мг/мл, предпочтительнее не более 0,001 мг/мл.

Согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur. 7) в водной среде для достижения pH 1 используется стандартный раствор соляной кислоты, состоящий из воды и соляной кислоты в концентрации 0,1 н (0,1 моль/л). Для определения растворимости активного ингредиента при pH 9 подходит фосфатный буферный раствор с pH 9,0 R.

Предпочтительно активный ингредиент, используемый по изобретению, в смеси н-октанол/вода при температуре 20°C характеризуется коэффициентом распределения (logPow) более 1, предпочтительно более 2, более предпочтительно более 3 и особенно предпочтительно более 4, в частности более 5. Этот коэффициент распределения является мерой липофильности вещества. Как говорилось выше, лекарственные формы по изобретению особенно пригодны для липофильных активных ингредиентов. Преимущества, получаемые таким активным ингредиентом при его использовании в лекарственной форме по изобретению, весьма существенны, потому что в норме липофильные активные ингредиенты всасываются очень хорошо - как только они растворяются. Иными словами, этап растворения таких активных ингредиентов из лекарственной формы определяет скорость их поглощения организмом.

Однако существуют активные ингредиенты, обладающие такой липофильностью, что состав предлагаемых в настоящем документе препаратов не гарантирует достаточной биологической доступности этих веществ. Следовательно, активный ингредиент, используемый по изобретению, характеризуется коэффициентом распределения в смеси н-октанол/вода (logPow) при температуре 20°C предпочтительно не более 100, предпочтительнее не более 50, особенно предпочтительно не более 30, в частности предпочтительно не более 15 и в частности не более 7.

Для дальнейшего повышения растворимости активного ингредиента после его попадания в организм по изобретению предпочтительно использовать первый активный ингредиент в частицах малого размера. Таким образом первый активный ингредиент в лекарственной форме по изобретению характеризуется предпочтительно средним размером частиц не более 1000 нм, предпочтительнее не более 600 нм и особенно предпочтительно не более 300 нм. Согласно изобретению средний размер частиц измеряется предпочтительно методом динамического рассеяния света. Малый размер частиц особенно важен, когда активный ингредиент не может быть растворен или только немного растворяется в присутствии эмульгирующего агента. Это часто бывает, когда в эмульгирующем агенте гидрофильная часть крупная, как, например, во многих полоксамерах, и/или когда активный ингредиент чрезвычайно липофильный.

Согласно изобретению предпочтительно, когда активный ингредиент может почти полностью раствориться в присутствии эмульгирующего агента, особенно предпочтительно - полностью раствориться. При этом улучшается высвобождение. Такой эффект может быть достигнут, если липофильная часть эмульгирующего агента соответствует липофильности активного ингредиента. Как это конкретно достигается, следует из обсуждения эмульгирующих агентов и их молекулярной структуры ниже. Таким образом, особенно предпочтительно, когда активный ингредиент полностью растворен в лекарственной форме по изобретению.

В частности, лекарственные формы по изобретению дают преимущество тем активным ингредиентам, которые в случае лекарственных форм с немедленным высвобождением приходится принимать по меньшей мере три раза в сутки. Таким образом, активный ингредиент, используемый по изобретению, - это предпочтительно активный ингредиент, который в случае перорального приема лекарственных форм с немедленным высвобождением приходится принимать по меньшей мере три раза в сутки.

Согласно изобретению особенно предпочтительно, когда активный ингредиент выбирают из веществ, являющихся активными ингредиентами антигистаминных средств, противорвотных препаратов, лекарств от головокружения и/или блокаторов кальциевых каналов. В одном из особенно предпочтительных воплощений изобретения активным ингредиентом является циннаризин, его соль и/или производное, в частности пролекарство. Особенно предпочтительно, когда циннаризин является первым активным ингредиентом.

Относительное количество активного ингредиента в лекарственной форме по изобретению составляет предпочтительно по меньшей мере 1% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 2% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 3% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 5% (мас./мас.) или по меньшей мере 10% (мас./мас.), от общей массы лекарственной формы по изобретению. Для достижения желаемого фармакологического эффекта требуется определенное относительное количество активного ингредиента в лекарственной форме. Однако это количество не должно быть слишком большим, потому что улучшения растворимости активного ингредиента невозможно достигнуть с достаточной определенностью, если относительное количество активного ингредиента

ента в лекарственной форме чересчур велико. Следовательно, в предпочтительных воплощениях изобретения содержание активного ингредиента в лекарственной форме ограничено и составляет не более 25% (мас./мас.), предпочтительнее не более 18% (мас./мас.), еще предпочтительнее не более 15% (мас./мас.) и особенно предпочтительно не более 12% (мас./мас.), от общей массы лекарственной формы по изобретению.

Предпочтительно, чтобы в лекарственной форме по изобретению активный ингредиент использовался в количестве, составляющем по меньшей мере 20 мг или особенно предпочтительно по меньшей мере 30 мг. Предпочтительно, чтобы количество активного ингредиента в лекарственной форме по изобретению не превышало 100 мг и особенно предпочтительно - 80 мг.

Частичное количество активного ингредиента в той части лекарственной формы по изобретению, которая растворяется в желудочном соке, предпочтительно меньше, чем в части со стабильными размерами. Частичное количество активного ингредиента в части лекарственной формы, обладающей стабильными размерами, составляет предпочтительно от 55 до 99%, более предпочтительно от 70 до 95% и еще более предпочтительно от 80 до 93% от общего количества активного ингредиента в лекарственной форме по изобретению. В предпочтительных воплощениях изобретения это относительное количество составляет от 55 до 75% от общего количества активного ингредиента по изобретению, особенно предпочтительно от 60 до 70%. Тогда предпочтительно, чтобы остальное количество активного ингредиента содержалось в той части лекарственной формы, которая растворяется в желудочном соке.

Эмульгирующий агент

Эмульгирующий агент в части лекарственной формы, обладающей стабильными размерами, играет двоякую роль. С одной стороны, он служит обеспечению распределенного на продолжительный период времени высвобождению активного ингредиента, а с другой стороны - поддержанию растворимого состояния активного ингредиента; иными словами, эмульгирующий агент участвует в регуляции высвобождения активного ингредиента.

Тщательные испытания показали, что эта двоякая роль в лекарственных формах по изобретению может особенно хорошо выполняться эмульгирующими агентами, описанными ниже. Предпочтительно та часть лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке, не содержит эмульгирующих агентов, поскольку функцией этой части лекарственной формы является как можно более быстрое высвобождение активного ингредиента (для создания начальной дозы).

Для наилучшего обеспечения повышения растворимости и изменения высвобождения части активного ингредиента эмульгирующий агент предпочтительно должен характеризоваться величиной гидрофильно-липофильного баланса (HLB) по меньшей мере 1, но не более 16, в частности по меньшей мере 9, но не более 14. Предпочтительно эмульгирующий агент, используемый по изобретению, является не ионным.

Было показано, что особенно предпочтительные результаты получаются, если брать эмульгирующий агент с определенным структурным мотивом. Этим структурным мотивом является полиэтиленгликолевая цепь. Обнаружено, что эмульгирующие агенты с этим структурным мотивом, то есть имеющие в своей структуре по меньшей мере одну полиэтиленгликолевую цепь, отлично играют указанную выше двоякую роль, желательную по изобретению. С одной стороны, при высоких значениях pH (начиная от около 4) такие эмульгирующие агенты обеспечивают повышение растворимости первого активного ингредиента. С другой стороны, особенно при низких значениях pH, а именно тогда, когда активный ингредиент предпочтительно обладает более высокой растворимостью, такие эмульгирующие агенты обеспечивают замедление его высвобождения. Это и желательно по изобретению, поскольку высвобождение активного ингредиента из стабильной по размерам части лекарственной формы должно происходить на протяжении продолжительного периода времени, по возможности максимально непрерывно.

В молекуле эмульгирующего агента полиэтиленгликолевая цепь является гидрофильной ее частью; она связана с липофильной частью. Предпочтительно липофильная часть молекулы эмульгирующего агента является глицеридным остатком или цепью иного полиалкиленоксида. Еще одним преимуществом полиэтиленгликолевой цепи является то, что ее легко химически модифицировать, удлинить или укоротить. Таким образом, гидрофильную часть эмульгирующего агента можно сделать подходящей для данного активного ингредиента.

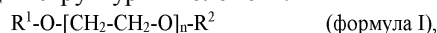
В случае использования глицеридных остатков моно- и диглицеридов предпочтительны остатки диглицеридов. В некоторых обстоятельствах липофильность моноглицеридных остатков, зависящая от длины цепи остатков жирных кислот, участвующих в образовании глицеридной молекулы, может оказаться недостаточной.

В случае использования полиалкиленоксидных цепей пригодны, в частности, полиалкиленоксиды, в которых имеются непрерывающиеся цепочки из по меньшей мере трех углеродных атомов. Предпочтительный пример полиалкиленоксидной цепи в эмульгирующем агенте по изобретению - полипропиленоксид.

Эти эмульгирующие агенты могут быть получены методами, известными специалистам в данной области техники. Например, полиэтиленгликолевые глицериды можно получить путем взаимодействия соответствующих глицеридов с полиэтиленгликолем. В продаже имеются такие полиэтиленгликолевые

глицериды, как, например, Gelucire® 43/01 и Gelucire® 50/13.

Другими словами, эмульгирующие агенты, которые можно использовать в лекарственных формах по изобретению, содержат следующий структурный элемент:



где R^1 и R^2 одинаковы или же различны и где R^1 и R^2 независимо друг от друга являются водородом, алкилом, глицеридом или полиалкиленоксидом. Предпочтительно алкил имеет короткую цепь, а именно включает не более шести углеродных атомов. Предпочтительно R^1 и R^2 независимо друг от друга являются водородом, глицеридом или полиалкиленоксидом.

Когда один из остатков - R^1 или R^2 - является водородом, тогда остатки R^1 и R^2 различны, то есть второй из этих двух остатков не является водородом; когда R^1 или является алкилом, тогда остатки R^1 и R^2 различны, то есть второй из этих двух остатков не является алкилом. В противном случае молекула не будет действовать как эмульгирующий агент. Предпочтительно один из остатков R^1 и R^2 не является ни водородом, ни алкилом, если другой из них является водородом или алкилом.

В формуле I n - это число звеньев полиэтиленоксидной цепи; n является целым числом, по меньшей мере это 4, предпочтительно по меньшей мере 10 и особенно предпочтительно по меньшей мере 20. Если n меньше указанного, то эффект, желаемый по изобретению, не выражен, поскольку липофильная часть молекулы эмульгирующего агента слишком мала. В предпочтительных воплощениях изобретения n не превышает 100, в частности не превышает 50, еще более предпочтительно не превышает 40 или не превышает 30. Было показано, что эмульгирующие агенты с более длинными цепями медленнее расщепляются панкреатином и липазами. Таким образом можно регулировать продолжительность высвобождения активного ингредиента из лекарственной формы. Однако, когда указанная цепь слишком длинная, активный ингредиент высвобождается из лекарственной формы недостаточно быстро.

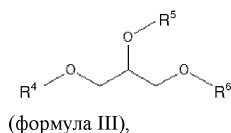
Когда R^1 и/или R^2 представляют собой полиэтиленоксидный остаток, он описывается следующей общей формулой:



где R^3 является водородом или алкилом, в частности алкилом с короткой цепью (до C_6). Y - это алкиленовая группа, длина углеродной цепи которой составляет по меньшей мере C_3 , предпочтительно не более, предпочтительнее не более C_6 , еще предпочтительнее не более C_4 .

В формуле II m - это число звеньев полиалкиленоксидной цепи. Предпочтительно m является целым числом не менее 3, в частности по меньшей мере 5 и особенно предпочтительно по меньшей мере 10. Предпочтительно, чтобы m не превышало в целых числах 50, в частности 40 и особенно предпочтительно 30 или 20. В предпочтительных воплощениях изобретения R^1 и R^2 являются полиалкиленоксидными остатками.

Когда R^1 и/или R^2 представляют собой глицеридные остатки, эти глицеридные остатки описываются общей формулой:



причем структура, описываемая формулой III, в одном из положений остатков R^4 , R^5 или R^6 связана со структурой, описываемой формулой I. По изобретению не имеет значения, в каком именно из указанных остатков (R^4 , R^5 или R^6) структура, описываемая формулой III, связана со структурой, описываемой формулой I. Таким образом, один из остатков R^4 , R^5 или R^6 имеет структуру, описываемую формулой I. Тогда для двух остальных остатков верно следующее:

R^4 представляет собой предпочтительно водород или остаток жирной кислоты. В остатке жирной кислоты R^4 длина цепи составляет по меньшей мере C_6 , более предпочтительно по меньшей мере C_8 и особенно предпочтительно по меньшей мере C_{10} . Минимальная длина цепи не должна быть меньше определенной величины, чтобы глицеридный остаток был достаточно липофильным. Число углеродных атомов в жирных кислотах предпочтительно четное. Длина цепи не должна превышать предпочтительно C_{22} , более предпочтительно C_{18} и особенно предпочтительно C_{16} , поскольку иначе может ухудшиться растворимость эмульгирующего агента.

R^5 предпочтительно является водородом или остатком жирной кислоты. Длина цепи остатка жирной кислоты R^5 составляет предпочтительно по меньшей мере C_6 , более предпочтительно по меньшей мере C_8 и особенно предпочтительно по меньшей мере C_{10} . Минимальная длина цепи не должна быть меньше определенной величины, чтобы глицеридный остаток был достаточно липофильным. Число углеродных атомов в жирных кислотах предпочтительно четное. Длина цепи не должна превышать предпочтительно C_{22} , более предпочтительно C_{18} и особенно предпочтительно C_{16} , поскольку иначе может ухудшиться растворимость эмульгирующего агента.

R^6 предпочтительно является водородом или остатком жирной кислоты. Длина цепи остатка жирной кислоты R^6 составляет предпочтительно по меньшей мере C_6 , более предпочтительно по меньшей мере C_8 и особенно предпочтительно по меньшей мере C_{10} . Минимальная длина цепи не должна быть

меньше определенной величины, чтобы глицеридный остаток был достаточно липофильным. Число углеродных атомов в жирных кислотах предпочтительно четное. Длина цепи не должна превышать предпочтительно C_{22} , более предпочтительно C_{18} и особенно предпочтительно C_{16} , поскольку иначе может ухудшиться растворимость эмульгирующего агента.

Предпочтительно, чтобы из R^4 , R^5 и R^6 две группы являлись остатками жирных кислот. Соответственно, тогда это диглицеридная группа.

Следует отметить, правильная длина цепи в жирнокислотных остатках четко коррелирует с числом звеньев в полиэтиленоксидной цепи (n). Чем длиннее полиэтиленоксидная цепь, тем длиннее может быть и длина жирнокислотной цепи.

Описанные в настоящем документе эмульгирующие агенты могут быть получены путем взаимодействия соответствующих моно-, ди- и/или триглицеридов с подходящими полиалкиленоксидами. Такие продукты имеются в продаже. Эмульгирующими агентами по изобретению являются предпочтительно смеси упомянутых выше веществ.

В предпочтительных воплощениях изобретения эмульгирующий агент выбирают из Gelucire® 50/13, Gelucire® 43/01, Poloxamer 407 и их смесей, причем особенно предпочтителен Gelucire® 50/13.

Хороший солюбилизирующий эффект достигается при следующем соотношении масс активного ингредиента и эмульгирующего агента в обладающей стабильными размерами части лекарственной формы по изобретению: по меньшей мере 1:30 (активный ингредиент:солюбилизирующий агент), более предпочтительно по меньшей мере 1:20 и особенно предпочтительно по меньшей мере 1:10, еще более предпочтительно по меньшей мере 1:6. Это отношение предпочтительно не превышает 1:1, более предпочтительно не превышает 1:2 и особенно предпочтительно не превышает 1:3. В общем случае, можно сказать, что чем больше количество эмульгирующего агента, тем лучше солюбилизирующий эффект. Однако следует принять во внимание, что объем лекарственной формы по изобретению не должен превышать некоторой максимальной величины, чтобы его проглатывание не было затруднительным. Кроме того, при слишком большом количестве эмульгирующего агента может ограничиться растворение и/или высвобождение активного ингредиента.

Та часть лекарственной формы по изобретению, которая обладает стабильными размерами, содержит эмульгирующий агент в относительном количестве предпочтительно по меньшей мере 15% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 20% (мас./мас.), еще более предпочтительно по меньшей мере 22% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 25% относительно суммарной массы этой части лекарственной формы. Относительное количество эмульгирующего агента предпочтительно не должно превышать 50% (мас./мас.), более предпочтительно 40% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 35% относительно суммарной массы той части лекарственной формы по изобретению, которая обладает стабильными размерами. При проверке с целью определения оптимального соотношения солюбилизирующего эффекта и объема лекарственной формы указанные количества оказались особенно предпочтительными. Относительное массовое количество эмульгирующего агента в лекарственной форме по изобретению составляет предпочтительно по меньшей мере 4% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 10% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 25% (мас./мас.), но оно предпочтительно не должно превышать 40% (мас./мас.), более предпочтительно не должно превышать 30% (мас./мас.) и особенно предпочтительно не должно превышать 25% (мас./мас.).

В особенно предпочтительных воплощениях изобретения вместо упомянутых выше эмульгирующих агентов или в дополнение к ним используется по меньшей мере один фосфолипид. Предпочтительно этот фосфолипид выбирают из фосфатидилхолинов (лецитинов), фосфатидилэтаноламинов (цефалинов), фосфатидилсеринов, сфингомиелинов и их смесей. Особенно предпочтительны фосфатидилхолины (лецитины). Как ни странно, было обнаружено, что фосфолипиды вызывают такие же описанные выше благоприятные эффекты, какими обладают упомянутые выше эмульгирующие агенты, и что эти фосфолипиды и эмульгирующие агенты действуют вместе синергетически.

Таким образом, эмульгирующим агентом может быть фосфолипид. Предпочтительно эмульгирующий агент включает фосфолипид в дополнение к по меньшей мере одному из эмульгирующих агентов, упомянутых выше. Таким образом, фосфолипид усиливает благоприятные эффекты веществ, упомянутых выше.

Фармакокинетика и дозировка

Как уже говорилось в начале настоящего описания, лекарственные формы по изобретению обеспечивают благоприятную фармакокинетику, отличающуюся быстрым началом желаемого эффекта и его большой продолжительностью. Предпочтительно, когда лекарственная форма по изобретению позволяет достичь такой фармакокинетики, когда в последние 8 ч после ее проглатывания наблюдается C_{max} . Согласно изобретению при лечении головокружения у людей достигается предпочтительно непрерывный эффект, который особенно нужен преимущественно в дневное время суток. Таким образом, особенно предпочтительно, когда прием лекарственной формы по изобретению осуществляется во время или после завтрака.

Лекарственная форма по изобретению пригодна для обеспечения такого уровня активного ингредиента

ента, который соответствует эффективной концентрации активного ингредиента на протяжении промежутка времени, составляющего по меньшей мере 16 ч, более предпочтительно по меньшей мере 18 ч и особенно предпочтительно по меньшей мере 20 ч.

Лекарственную форму по изобретению принимают менее трех раз в сутки, предпочтительно два раза в сутки и особенно предпочтительно только один раз в сутки. Индивидов, которым показана лекарственная форма по изобретению, предпочтительно выбирают из лиц старше 40 лет, более предпочтительно старше 50 лет и особенно предпочтительно старше 60 лет. Для людей этой возрастной группы лечение головокружения особенно существенно.

В частности, лекарственная форма по изобретению может быть представлена многослойной таблеткой, в которой в одном слое находится та часть лекарственной формы, которая обладает стабильными размерами, а в другом слое - та часть, которая растворима в желудочном соке; или лекарственная форма по изобретению может быть представлена таблеткой, в которой имеются сердцевина и оболочка и в сердцевине находится стабильная по размерам часть, а в оболочке - часть, растворимая в желудочном соке, причем между сердцевиной и оболочкой может иметься растворимая в кишечнике пленка.

Другие вспомогательные ингредиенты/адъюванты

Для обеспечения желаемых по изобретению свойств лекарственной формы используются вспомогательные ингредиенты. Один из них - это эмульгирующий агент, который уже обсуждался выше. Помимо эмульгирующего агента обладающая стабильными размерами часть лекарственной формы по изобретению содержит также предпочтительно по меньшей мере один структурный агент и/или по меньшей мере один дезинтегрирующий агент. Та часть лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке, предпочтительно тоже содержит структурный агент и/или дезинтегрирующий агент. В особенно предпочтительных воплощениях изобретения относительное количество дезинтегрирующего агента в стабильной по размерам части лекарственной формы меньше, чем в той ее части, которая растворима в желудочном соке. Дезинтегрирующий агент способствует распаду лекарственной формы и таким образом содействует высвобождению активного ингредиента. В предпочтительных воплощениях изобретения часть лекарственной формы, обладающая стабильными размерами, и часть, растворимая в желудочном соке, содержат различные структурные агенты и/или различные дезинтегрирующие агенты.

Структурные агенты в части лекарственной формы со стабильными размерами

Согласно изобретению содержание структурного агента составляет по меньшей мере 15% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 20% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 25% (мас./мас.) относительно суммарной массы обладающей стабильными размерами части лекарственной формы. Однако относительное количество структурного агента в обладающей стабильными размерами части лекарственной формы по изобретению предпочтительно не должно превышать 50% (мас./мас.), более предпочтительно 40% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 30% (мас./мас.).

Пригодные по изобретению структурные агенты могут быть неорганическими веществами либо органическими. Предпочтительно структурный агент выбирают из по меньшей мере одного природного полимера, по меньшей мере одного синтетического полимера и их смесей.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент обладает способностью набухать в воде, то есть таким образом способен, поглощая воду, увеличивать свой объем и тем самым создавать диффузионный барьер для активного ингредиента. Предпочтительные структурные агенты отличаются набухаемостью выше 1,5, предпочтительно выше 3, более предпочтительно выше 5. Предпочтительно, когда структурный агент обладает набухаемостью, не превышающей 20, предпочтительно не превышающей 15. Это означает, что в набухом состоянии объем структурного агента предпочтительно не более чем в 20 раз, предпочтительно не более чем в 15 раз превышает его объем в не набухом состоянии. При слишком высокой набухаемости структурного агента может ухудшиться высвобождение активного ингредиента, поскольку этот агент предпочтительно содержится в лекарственной форме в довольно высоком относительном количестве. Набухаемость можно определить методами, известными специалистам в данной области техники, например путем наблюдения с помощью микроскопа за увеличением объема в процессе набухания в условиях, подходящих для набухания.

Предпочтительно структурный агент, используемый по изобретению, в водном растворе в относительном количестве 2% (мас./мас.) при температуре 20°C и давлении 101,325 кПа обладает вязкостью по меньшей мере 500 миллипуаз (мП). Вязкость определяют с помощью капиллярного вискозиметра (DIN 53015). В зависимости от желаемого продления высвобождения активного ингредиента может быть желательна также более высокая вязкость структурного агента. Чем выше вязкость структурного агента, тем сильнее влияет он на высвобождение активного ингредиента. В особенно предпочтительных воплощениях изобретения вязкость структурного агента в указанных выше условиях составляет по меньшей мере 2500 мП и особенно предпочтительно по меньшей мере 3500 мП. Однако при слишком высокой вязкости высвобождение активного ингредиента может оказаться чересчур медленным. В результате за то время, которое лекарственная форма проходит через желудочно-кишечный тракт, активный ингредиент может высвободиться не полностью или будет высвободиться уже только в нижних отделах кишечника, так что терапевтический уровень его в плазме крови достигаться не сможет. В указанных выше

условиях вязкость структурного агента предпочтительно ограничивается до величины, не превышающей 200000 мП, более предпочтительно не превышающей 120000 мП, еще более предпочтительно не превышающей 90000 мП и наиболее предпочтительно не превышающей 15000 мП.

Предпочтительно структурные агенты, используемые по изобретению, характеризуются среднечисленной молекулярной массой (M_N) по меньшей мере 5000, более предпочтительно по меньшей мере 12000 и особенно предпочтительно по меньшей мере 20000. Структурные агенты, у которых средняя молекулярная масса слишком мала, часто не обладают достаточной прочностью, требующейся для изготовления стабильных и устойчивых к истиранию лекарственных форм. В противоположность этому структурные агенты со слишком высокой средней молекулярной массой часто обладают недостаточной растворимостью, так что высвобождение активного ингредиента ухудшается и возникает вероятность того, что оно происходит только в более глубоких областях кишечника и таким образом активный ингредиент не всасывается должным образом. Предпочтительно структурные агенты, используемые по изобретению, обладают средней молекулярной массой не более 250000, предпочтительнее не более 200000 и особенно предпочтительно не более 150000. Для использования по изобретению пригоден и предпочтителен структурный агент Methocel Е4М с молекулярной массой приблизительно 100000.

Структурный агент предпочтительно выбирают из природных или синтетических полисахаридов, полиметакрилатов и их сополимеров, полиакрилатов и их смесей.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент содержит природный или синтетический полисахарид. Особенно предпочтительно, когда структурный агент состоит из природного или синтетического полисахарида. Предпочтительны полисахариды, включающие более десяти моносахаридных звеньев. Было показано, что в качестве моносахаридных звеньев пригодны пентозы и гексозы, более предпочтительно выбираемые из глюкозы, галактозы, ксилозы, фруктозы, арабинозы, маннозы, маннуроно-вой кислоты, глюкуроновой кислоты, гулозы и их смесей. Особенно предпочтительны природные или синтетические полисахариды, выбираемые из целлюлозы, производных целлюлозы, альгинатов и их смесей.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент содержит производное целлюлозы. Пригодные по изобретению производные целлюлозы отличаются средней степенью замещения по меньшей мере 1, более предпочтительно по меньшей мере 1,2 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,3. Степень замещения - это среднее число заместителей, приходящееся на глюкозное звено в молекуле целлюлозы. Если степень замещения слишком мала, то набухаемость агента-замедлителя и вязкость могут так снизиться, что нужное влияние на высвобождение активного ингредиента не достигается.

Предпочтительные производные целлюлозы выбирают из метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и их смесей. Особенно предпочтительные производные целлюлозы выбирают из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и их смесей. Наиболее предпочтительным производным целлюлозы является метилцеллюлоза. Особенно предпочтительно, когда структурный агент в обладающей стабильными размерами части лекарственной формы по изобретению состоит из метилцеллюлозы.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент не содержит полимеров с постоянным зарядом. Особенно предпочтительно, когда структурный агент в основном не содержит ионных соединений, в частности карбоксиметилцеллюлозы натрия. По изобретению это означает, что структурный агент содержит менее 15% (мас./мас.), предпочтительно менее 5% (мас./мас.) и предпочтительнее не более 1% (мас./мас.) веществ, обладающих постоянным зарядом. Особенно предпочтительно, когда структурный агент не содержит соединений с постоянным зарядом. Когда в структурном агенте содержится слишком много соединений с постоянным зарядом, существует вероятность того, что они образуют осадок с другими соединениями, несущими постоянный заряд, например с заряженным активным ингредиентом. Образование осадка может негативно сказаться на стабильности лекарственной формы и/или на высвобождении активного ингредиента. Таким образом, особенно предпочтительно, когда структурный агент и еще более предпочтительно когда лекарственная форма по изобретению не содержит карбоксиметилцеллюлозы натрия.

Структурные агенты в части лекарственной формы, растворимой в желудочном соке

Согласно изобретению содержание структурного агента в той части лекарственной формы, которая растворима в желудочном соке, составляет предпочтительно 20% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 25% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 30% (мас./мас.) или по меньшей мере 45% (мас./мас.) от суммарной массы этой части лекарственной формы. Однако относительное количество структурного агента в растворимой в желудочном соке части лекарственной формы не должно превышать предпочтительно 65% (мас./мас.) или 55% (мас./мас.), более предпочтительно 50% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 40% (мас./мас.).

Пригодные структурные агенты для растворимой в желудочном соке части лекарственной формы по изобретению могут быть неорганическими либо органическими. Предпочтительно структурный агент выбирают из по меньшей мере одного природного полимера, по меньшей мере одного синтетического полимера и их смесей.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент обладает способностью набухать в воде, то

есть таким образом способен, поглощая воду, увеличивать свой объем и тем самым создавать диффузионный барьер для активного ингредиента.

Предпочтительные структурные агенты отличаются набухаемостью выше 1,5, предпочтительно выше 3, более предпочтительно выше 5. Предпочтительно, когда структурный агент обладает набухаемостью, не превышающей 20, предпочтительно не превышающей 15. Это означает, что в набухшем состоянии объем структурного агента предпочтительно не более чем в 20 раз, предпочтительно не более чем в 15 раз превышает его объем в не набухшем состоянии. При слишком высокой набухаемости структурного агента может ухудшиться высвобождение активного ингредиента, поскольку этот агент предпочтительно содержится в лекарственной форме в довольно высоком относительном количестве. Набухаемость можно определить методами, известными специалистам в данной области техники, например путем наблюдения с помощью микроскопа за увеличением объема в процессе набухания в условиях, подходящих для набухания.

Предпочтительно структурный агент, используемый по изобретению, в водном растворе в относительном количестве 2% (мас./мас.) при температуре 20°C и давлении 101,325 кПа обладает вязкостью по меньшей мере 500 мПа. Вязкость определяют с помощью капиллярного вискозиметра (DIN 53015). В зависимости от желаемого продления высвобождения второго активного ингредиента может быть желательно также более высокая вязкость структурного агента. Чем выше вязкость структурного агента, тем сильнее влияет он на высвобождение активного ингредиента. В особенно предпочтительных воплощениях изобретения вязкость структурного агента в указанных выше условиях составляет по меньшей мере 2500 мПа и особенно предпочтительно по меньшей мере 3500 мПа. Однако при слишком высокой вязкости высвобождение активного ингредиента может оказаться чересчур медленным. В результате за то время, которое лекарственная форма проходит через желудочно-кишечный тракт, активный ингредиент может высвободиться не полностью или будет высвободиться уже только в нижних отделах кишечника, так что терапевтический уровень его в плазме крови достигаться не сможет. В указанных выше условиях вязкость структурного агента предпочтительно ограничивается до величины, не превышающей 200000 мПа, более предпочтительно не превышающей 120000 мПа, еще более предпочтительно не превышающей 90000 мПа и наиболее предпочтительно не превышающей 15000 мПа.

Предпочтительно структурные агенты, используемые по изобретению, характеризуются средней молекулярной массой (среднечисленной молекулярной массой M_n) по меньшей мере 5000, более предпочтительно по меньшей мере 12000 и особенно предпочтительно по меньшей мере 20000. Структурные агенты, у которых средняя молекулярная масса слишком мала, часто не обладают достаточной прочностью, требующейся для изготовления стабильных и устойчивых к истиранию лекарственных форм. В противоположность этому структурные агенты со слишком высокой средней молекулярной массой часто обладают недостаточной растворимостью, так что высвобождение активного ингредиента ухудшается и возникает вероятность того, что оно происходит только в более глубоких областях кишечника и таким образом активный ингредиент не всасывается должным образом. Предпочтительно структурные агенты, используемые по изобретению, обладают средней молекулярной массой не более 250000, предпочтительно не более 200000 и особенно предпочтительно не более 150000. По изобретению можно использовать в качестве структурного агента продукт Vivapur, точнее Vivapur 101. Степень полимеризации этих веществ может быть в диапазоне 180-250, и в зависимости от этого может варьировать молекулярная масса, которая может составлять приблизительно 50000.

Структурный агент предпочтительно выбирают из природных или синтетических полисахаридов, полиметакрилатов и их сополимеров, полиакрилатов и их смесей.

Особенно предпочтительно, когда структурный агент содержит природный или синтетический полисахарид. Особенно предпочтительно, когда структурный агент состоит из природного или синтетического полисахарида. Предпочтительны полисахариды, включающие более десяти моносахаридных звеньев. Было показано, что в качестве моносахаридных звеньев пригодны пентозы и гексозы, более предпочтительно выбираемые из глюкозы, галактозы, ксилозы, фруктозы, арабинозы, маннозы, маннурононой кислоты, глюкуроновой кислоты, гулозы и их смесей. Особенно предпочтительны природные или синтетические полисахариды, выбираемые из целлюлозы, производных целлюлозы, альгинатов и их смесей. Для растворимой в желудочном соке части лекарственной формы особенно предпочтительным структурным агентом является микрокристаллическая целлюлоза.

Суммарное относительное количество структурных агентов в обеих частях лекарственной формы должно составлять предпочтительно по меньшей мере 15% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 20% (мас./мас.), еще более предпочтительно по меньшей мере 22% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 25% (мас./мас.). Когда количество структурного агента слишком мало, желаемый эффект не достигается. Когда это количество слишком велико, высвобождение активного ингредиента происходит недостаточно быстро и вероятно, что способность лекарственной формы поддаться технологической обработке существенно осложняется. Таким образом, относительное количество структурного агента в лекарственной форме по изобретению не должно превышать 55% (мас./мас.), более предпочтительно 45% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 35% (мас./мас.).

Сумма относительных количеств (мас./мас.) эмульгирующего и структурного агентов в стабильной

по размерам части лекарственной формы должно составлять по меньшей мере 40% (мас./мас.) от общей массы этой части лекарственной формы. И эмульгирующий агент, и структурный агент обуславливают изменение высвобождения активного ингредиента. Таким образом, предпочтительно, чтобы сумма относительных количеств этих веществ составляла по меньшей мере 40% (мас./мас.) - тогда высвобождение активного ингредиента изменяется оптимальным образом и эффективно предотвращается резкое возрастание его уровня в плазме крови в результате слишком быстрого высвобождения. При этом именно синергическое действие эмульгирующего и структурного агентов делает возможным оптимальное высвобождение активного ингредиента и оптимальную способность компонентов лекарственной формы поддаваться технологической обработке. Как уже говорилось выше, при слишком больших относительных количествах эмульгирующего и структурного агентов в лекарственной форме ухудшается способность активного ингредиента поддаваться технологической обработке и его высвобождение. Более предпочтительно, чтобы сумма относительных количеств (мас./мас.) эмульгирующего агента и агента-замедлителя в лекарственной форме по изобретению составляло по меньшей мере 45%, еще более предпочтительно по меньшей мере 48% и особенно предпочтительно по меньшей мере 52%.

В этой связи было показано, что благоприятный эффект достигается, если отношение количеств (мас./мас.) эмульгирующий агент: структурный агент в обладающей стабильными размерами части лекарственной формы составляет по меньшей мере 1:10, предпочтительно по меньшей мере 1:5 и еще более предпочтительно по меньшей мере 1:2, а также особенно предпочтительно по меньшей мере 1:1,2. Предпочтительно, чтобы это отношение не превышало 10:1, более предпочтительно - не превышало 5:1, еще более предпочтительно - не превышало 2:1 и особенно предпочтительно - не превышало 1,2:1. В особенно предпочтительных воплощениях лекарственной формы по изобретению отношение количеств (мас./мас.) эмульгирующий агент:структурный агент в обладающей стабильными размерами ее части составляет 1:1.

Согласно изобретению отношение количеств (мас./мас.) активный ингредиент: структурный агент в обладающей стабильными размерами части лекарственной формы составляет предпочтительно менее 1:1, предпочтительнее не более 1:1,2, еще предпочтительнее не более 1:1,5 и особенно предпочтительно не более 1:1,8. Когда отношение количества структурного агента к количеству активного ингредиента (мас./мас.) слишком мало, изменение высвобождения активного ингредиента незначительное. При этом вероятно, что в желудке высвобождается слишком много активного ингредиента, в результате чего его уровень в плазме крови может оказаться достаточно высоким для токсического эффекта. Однако отношение количеств (мас./мас.) активный ингредиент:структурный агент не должно быть меньше 1:20, более предпочтительно не менее 1:15, еще более предпочтительно не менее 1:10 и особенно предпочтительно не менее 1:4. Когда относительное количество структурного агента слишком велико, высвобождение активного агента может слишком сильно замедляться и возникает вероятность, что он высвобождается уже только в более глубоких областях кишечника. Тогда достаточный уровень активного ингредиента в плазме крови не достигается. Кроме того, лекарственная форма в целом становится слишком крупной, так что ее проглатывание может оказаться затруднительным.

Связующие агенты

Связующие агенты для стабильной по размерам части лекарственной формы

В той части лекарственной формы по изобретению, которая обладает стабильными размерами, связующий агент содержится в количестве предпочтительно по меньшей мере 5% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 10% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 30% (мас./мас.). Предпочтительно, чтобы содержание связующего агента в этой части лекарственной формы не превышало 50% (мас./мас.), более предпочтительно не превышало 40% (мас./мас.) и особенно предпочтительно не превышало 35% (мас./мас.).

Используемые по изобретению связующие агенты обладают теми преимуществами, что в процессе производства их очень легко обрабатывать вместе с другими компонентами лекарственной формы по изобретению и что они даже в небольших количествах дают превосходный эффект. Также связующие агенты облегчают технологическую обработку компонентов лекарственной формы по изобретению и дают вклад в стабилизацию лекарственной формы в целом, предпочтительно повышая механическую стабильность лекарственной формы в процессе изготовления. Например, связующие агенты пригодны для повышения температуры плавления смеси активного ингредиента и эмульгирующего агента в процессе изготовления лекарственной формы по изобретению, так что облегчается дальнейшая технологическая обработка этой смеси.

Пригодные по изобретению связующие агенты могут быть неорганическими либо органическими. Связующий агент, используемый по изобретению, - это предпочтительно природный или синтетический полисахарид, содержащий два или более одинаковых или различных моносахаридных звеньев, в частности предпочтительно выбираемых из глюкозы, галактозы и их смесей. Такие вещества вполне доступны и стоят недорого, легко поддаются технологической обработке и в то же время вызывают некоторый отчасти разрушающий эффект. Особенно предпочтительно, когда связующий агент одновременно играет роль маскирования неприятного вкуса активного ингредиента. Таким образом, предпочтительны связующие агенты, обладающие сладким вкусом.

Особенно предпочтительно, когда связующий агент выбирают из фосфата кальция, лактозы, крахмала, производных крахмала и их смесей. Из числа крахмальных соединений особенно предпочтительны кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, потому что их просто обрабатывать в процессе изготовления лекарственной формы и они обладают ценными для изобретения свойствами. Особенно предпочтительно, когда связующий агент выбирают из крахмала, фосфата кальция и их смесей, причем более предпочтительно, когда связующий агент состоит из крахмала, фосфата кальция или их смесей.

Относительное количество (мас./мас.) связующего агента в лекарственной форме по изобретению должно составлять предпочтительно по меньшей мере 10% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 15% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 20% (мас./мас.). Предпочтительно, чтобы относительное количество (мас./мас.) связующего агента в лекарственной форме по изобретению не превышало 60% (мас./мас.), более предпочтительно - не превышало 55% (мас./мас.) и особенно предпочтительно - не превышало 50% (мас./мас.). При слишком большом количестве связующего агента увеличиваются размеры лекарственной формы, что нежелательно.

Связующие агенты для растворимой в желудочном соке части лекарственной формы

Та часть лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке, тоже предпочтительно содержит связующий агент. Относительное количество (мас./мас.) связующего агента в этой части лекарственной формы должно составлять предпочтительно по меньшей мере 30% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 40% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 50% (мас./мас.). В норме связующий агент также способствует распаду лекарственной формы, так что относительное количество связующего агента в той части лекарственной формы, которая растворима в желудочном соке, предпочтительно больше, нежели в той ее части, которая обладает стабильными размерами. В связи с таким составом было показано, что благоприятный эффект достигается, когда в растворимой в желудочном соке части лекарственной формы связующий агент содержится в относительном количестве, не превышающем 70% (мас./мас.), более предпочтительно 65% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 60% (мас./мас.).

Используемые по изобретению связующие агенты обладают теми преимуществами, что их очень легко обрабатывать вместе с другими компонентами в процессе изготовления лекарственной формы и что они даже в небольших количествах дают превосходный эффект. Также связующие агенты облегчают технологическую обработку компонентов лекарственной формы по изобретению и дают вклад в стабилизацию лекарственной формы в целом, предпочтительно повышая механическую стабильность лекарственной формы в процессе ее изготовления. Например, связующие агенты пригодны для повышения температуры плавления смеси активного ингредиента и эмульгирующего агента в процессе изготовления лекарственной формы по изобретению, так что облегчается дальнейшая технологическая обработка этой смеси.

Связующие агенты, пригодные для растворимой в желудочном соке части лекарственной формы по изобретению, могут быть неорганическими либо органическими. Связующий агент, используемый по изобретению, - это предпочтительно природный или синтетический полисахарид, содержащий два или более одинаковых или различных моносахаридных звеньев, в частности предпочтительно выбираемых из глюкозы, галактозы и их смесей. Такие вещества вполне доступны и стоят недорого, легко поддаются технологической обработке и в то же время вызывают некоторый отчасти разрушающий эффект. Особенно предпочтительно, когда связующий агент одновременно играет роль маскирования неприятного вкуса активного ингредиента. Таким образом, предпочтительны связующие агенты, обладающие сладким вкусом.

Особенно предпочтительно, когда связующий агент выбирают из фосфата кальция, лактозы, крахмала, производных крахмала и их смесей. Из числа крахмальных соединений особенно предпочтительны кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, потому что их просто обрабатывать и они обладают ценными для изобретения свойствами. Особенно предпочтительно, когда связующий агент выбирают из крахмала, фосфата кальция и их смесей, причем более предпочтительно, когда связующий агент состоит из крахмала, фосфата кальция или их смесей.

Другой активный ингредиент

Лекарственная форма по изобретению может содержать и другой активный ингредиент, в частности в обеих своих частях - в стабильной по размерам части и в части, растворимой в желудочном соке. Было показано, что при лечении головокружения благоприятно использование комбинации препаратов. В частности, первый и второй активные ингредиенты значительно различаются по растворимости.

Вообще говоря, технологическая обработка и форма изготовления активных ингредиентов с разными растворимостью и связанными с ней свойствами проблематичны. Например, вероятно, что лучше растворимый активный ингредиент высвобождается из лекарственной формы слишком быстро, тогда как хуже растворимый активный ингредиент не высвобождается или высвобождается недостаточно. В случае лекарственной формы по изобретению становится возможным технологически обрабатывать активные ингредиенты с разными растворимостью и связанными с ней свойствами, даже если активные ингредиенты значительно различаются по этим свойствам. Согласно изобретению значительная разница в растворимости и связанных с ней свойствах означает, что растворимость второго ингредиента при pH 7 и

температуре 22°C в водном растворе 22°C по меньшей мере на порядок выше, чем растворимость первого активного ингредиента при pH 7 и температуре 22°C в водном растворе. Предпочтительно растворимость второго активного ингредиента при pH 7 и температуре 22°C выше растворимости первого активного ингредиента в 50 раз, особенно предпочтительно в 100 раз, то есть на два порядка. Для таких активных ингредиентов особенно подходит препарат по изобретению, потому что в случае известных на сегодняшний день лекарственных форм их технологическая обработка совместно с плохо растворимыми активными ингредиентами проблематична.

Содержание второго активного ингредиента в той части лекарственной формы по изобретению, которая обладает стабильными размерами, составляет предпочтительно по меньшей мере 10 мг, более предпочтительно по меньшей мере 20 мг и особенно предпочтительно по меньшей мере 30 мг. Особенно предпочтительно, когда второй активный ингредиент содержится в стабильной по размерам части лекарственной формы в количестве, не превышающем 100 мг, более предпочтительно - в количестве, не превышающем 80 мг и особенно предпочтительно - не превышающем 650 мг. Таким образом, содержание второго активного ингредиента в стабильной по размерам части лекарственной формы по изобретению предпочтительно выше, чем содержание в ней первого активного ингредиента. Содержание второго активного ингредиента в стабильной по размерам части лекарственной формы предпочтительно выше, чем его содержание в той ее части, которая растворима в желудочном соке.

Содержание второго активного ингредиента в растворимой в желудочном соке части лекарственной формы составляет предпочтительно по меньшей мере 10 мг, более предпочтительно по меньшей мере 15 мг, но предпочтительно не более 40 мг, предпочтительнее не более 30 мг. Содержание второго активного ингредиента в растворимой в желудочном соке части лекарственной формы предпочтительно выше, чем содержание первого активного ингредиента в этой части.

Поверхностно-активные вещества/триглицериды

В предпочтительных воплощениях изобретения предлагаемая лекарственная форма содержит также по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Показано, что определенные поверхностно-активные вещества способны замедлять опорожнение желудка и тем самым перенос стабильной по размерам части лекарственной формы в кишечник, в результате чего продляется высвобождение активного ингредиента (одного или более).

Согласно изобретению предпочтительны ионные, в частности анионные, поверхностно-активные вещества. Показано, что особенно пригодны соли металлов, входящие в состав мыла. В данном случае мылообразующие соли металлов - это предпочтительно вещества, включающие в качестве анионного компонента органическую кислоту и в качестве катионного компонента - катион металла. Предпочтительно катионы металлов выбирают из ионов щелочных и щелочно-земельных металлов. Особенно предпочтительны ионы щелочных металлов, в частности натрия и калия. Из ионов щелочно-земельных металлов особенно предпочтительны ионы магния и кальция.

В качестве анионного компонента в поверхностно-активных веществах, используемых по изобретению, входят органические кислоты, в которых предпочтительно по меньшей мере шесть атомов углерода. Органические кислоты с более короткой углеродной цепью, как было показано, менее эффективны. Однако при этом длина цепи органической кислоты не должна превышать 22 атома углерода. При более длинных углеродных цепях синергический эффект поверхностно-активного вещества и эмульгирующего агента недостаточно выражен. В частности, в составе поверхностно-активного вещества предпочтительны органические кислоты с углеродной цепью длиной по меньшей мере 10, но не более 18 атомов углерода, предпочтительнее - по меньшей мере 12, но не более 16 атомов углерода.

В молекулах органических кислот, входящих в состав поверхностно-активных веществ, используемых по изобретению, углеродные цепи могут быть разветвленными либо не разветвленными, причем предпочтительны не разветвленные. Особенно предпочтительным по изобретению поверхностно-активным веществом является миристанат натрия.

По изобретению роль поверхностно-активного вещества состоит в том, чтобы замедлять прохождение химуса по желудочно-кишечному тракту и таким образом замедлять всасывание первого активного ингредиента. Было обнаружено, что эта функция замедления достигается, в частности, с помощью описанных в настоящем документе мылообразующих солей металлов. Таким образом, поверхностно-активные вещества предпочтительно входят в состав той части лекарственной формы по изобретению, которая растворима в желудочном соке.

Относительное количество поверхностно-активного вещества в лекарственной форме по изобретению должно составлять предпочтительно по меньшей мере 0,5% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 1% (мас./мас.) или по меньшей мере 2% (мас./мас.), предпочтительно по меньшей мере 7% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 12% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 17% (мас./мас.). Было показано, что при таком содержании поверхностно-активного вещества его эффект особенно выражен. Однако относительное количество поверхностно-активного вещества не должно превышать предпочтительно 35% (мас./мас.), более предпочтительно 25% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 20% (мас./мас.). В противном случае высвобождение активного ингредиента слишком подавляется. Абсолютное количество поверхностно-активного вещества в лекарственной фор-

ме по изобретению не должно превышать 300 мг, более предпочтительно 250 мг и особенно предпочтительно 200 мг. Предпочтительно, абсолютное количество поверхностно-активного вещества в лекарственной форме по изобретению не должно быть меньше 5 или 10 мг, более предпочтительно 50 и особенно предпочтительно 100 мг.

Отношение массового содержания поверхностно-активного вещества и активного ингредиента не должно быть меньше 1:10, предпочтительно 1:5, более предпочтительно 1:1, более предпочтительно 1,5:1 и особенно предпочтительно 2:1. Однако это отношение не должно превышать 5:1, более предпочтительно 4:1 и особенно предпочтительно 3:1. При соблюдении указанных количественных соотношений описанный выше благоприятный эффект поверхностно-активного компонента используется оптимальным образом.

В одном из предпочтительных воплощений изобретения предлагаемая лекарственная форма содержит по меньшей мере один триглицерид. Триглицерид служит для замедления прохождения лекарственной формы по желудочно-кишечному тракту. Триглицерид можно использовать также в комбинации с поверхностно-активным веществом для еще большего замедления высвобождения активного ингредиента.

Триглицерид, используемый по изобретению, содержит остаток жирной кислоты, образованный предпочтительно по меньшей мере 10 атомами углерода, более предпочтительно по меньшей мере 12 атомами углерода и особенно предпочтительно по меньшей мере 16 атомами углерода. Желательна именно такая длина жирнокислотной цепи, потому что при этом продление пребывания лекарственной формы в желудке особенно выражено, что особенно эффективно способствует высвобождению активного ингредиента. Однако длина жирнокислотной цепи не должна превышать предпочтительно 22 атомов углерода, более предпочтительно 20 атомов углерода. В особенно предпочтительных воплощениях изобретения все остатки жирных кислот в триглицеридах удовлетворяют указанным требованиям.

Триглицерид используется в лекарственной форме по изобретению в относительном количестве, составляющем предпочтительно по меньшей мере 10% (мас./мас.), более предпочтительно по меньшей мере 15% (мас./мас.) и особенно предпочтительно по меньшей мере 20% (мас./мас.). Однако это количество не должно превышать предпочтительно 40% (мас./мас.), более предпочтительно 30% (мас./мас.) и особенно предпочтительно 25% (мас./мас.), иначе высвобождение активного ингредиента будет чрезмерно ограниченным.

Абсолютное массовое количество триглицерида в лекарственной форме по изобретению не должно превышать 500 мг, более предпочтительно 400 мг и особенно предпочтительно 300 мг. Однако это количество не должно быть меньше 50 мг, более предпочтительно 100 мг и особенно предпочтительно 150 мг.

Отношение количеств (мас./мас.) триглицерид:активный ингредиент не должно быть меньше 2:1, более предпочтительно 3:1 и особенно предпочтительно 3,5:1. Однако это отношение не должно быть больше 20:1, более предпочтительно 10:1 и особенно предпочтительно 7:1. Когда соблюдаются указанные количественные соотношения описанный выше благоприятный эффект используется оптимальным образом.

Примеры

Пример 1. Многослойные таблетки

Слой 1	Стабильная по размерам часть лекарственной формы	
Содержание	Компонент	Функция
40,0 мг	Дименгидрилат	Второй активный ингредиент
80,0 мг	Метилцеллюлоза	Структурный агент
40,0 мг	Кукурузный крахмал	Связующий агент
80,0 мг	Смесь эфиров стеариновой кислоты полиэтиленоксида и глицерина (Gelucire 50/13)	Эмульгирующий агент
20,0 мг	Циннаризин	Активный ингредиент
2,6 мг	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	Улучшает текучесть
5,2 мг	Стеарат магния	Улучшает скольжение
10,4 мг	Тальк	Разделительный агент
278,2 мг		
Слой 2	Растворимая в желудочном соке часть лекарственной формы	
Содержание	Компонент	Функция
20,0 мг	Дименгидрилат	Второй активный ингредиент
40,0 мг	Микрористаллическая целлюлоза	Структурный агент
25,0 мг	Прежелатинизированный крахмал	Связующий агент
25,2 мг	Фосфат кальция	Связующий агент
10,0 мг	Циннаризин	Активный ингредиент
0,6 мг	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	Улучшает текучесть
1,0 мг	Стеарат магния	Улучшает скольжение
121,8 мг		

Для изготовления многослойных таблеток по изобретению с описанной выше композицией вначале делают ту часть лекарственной формы, которая обладает стабильными размерами. С этой целью смешивают второй активный ингредиент, структурный агент и связующий агент. Эту смесь вместе с эмульгирующим агентом и активным ингредиентом нагревают до температуры 75°C, чтобы провести гранулирование из расплава. После гранулирования из расплава полученные гранулы охлаждают и проводят отбор. Отобранные гранулы (предпочтительный размер 1,0 мм) соединяют (перемешивают) со смесью агента, улучшающего текучесть, агента, улучшающего скольжение, и разделительного агента, которые подбирают заранее. Полученную таким образом композицию отпрессовывают вместе с компонентами той части лекарственной формы, которая растворима в желудочном соке. Предварительно компоненты растворимой в желудочном соке части лекарственной формы смешивают и полученную смесь фильтруют. Как видим, на этом этапе очевидно то преимущество изобретения, что растворимую в желудочном соке часть лекарственной формы очень легко изготовить. Лекарственная форма, полученная описанным образом, отличается чрезвычайно длительным действием, будучи проглочена во время или после приема пищи.

Пример 2. Таблетки, имеющие сердцевину, покрытую оболочкой

Сердцевина	Часть лекарственной формы со стабильными размерами	
Содержание	Компонент	Функция
20,0 мг	Дименгидринат	Второй активный ингредиент
41,3 мг	Микрокристаллическая целлюлоза	Структурный агент
60,0 мг	Кукурузный крахмал	Связующий агент
40,0 мг	Смесь эфиров стеариновой кислоты полиэтиленоксида и глицерина (Gelucire 50/13)	Эмульгирующий агент
10,0 мг	Циннаризин	Активный ингредиент
1,2 мг	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	Улучшает текучесть
2,5 мг	Стеарат магния	Улучшает скольжение
5,0 мг	Тальк	Разделительный агент
180,0 мг		
Оболочка	Растворимая в желудочном соке часть лекарственной формы	
Содержание	Компонент	Функция
40,0 мг	Дименгидринат	Второй активный ингредиент
150,0 мг	Микрокристаллическая целлюлоза	Структурный агент
100,0 мг	Прежелатинизированный крахмал	Связующий агент
177,5 мг	Фосфат кальция	Связующий агент
20,0 мг	Циннаризин	Активный ингредиент
2,5 мг	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	Улучшает текучесть
5,0 мг	Стеарат магния	Улучшает скольжение
5,0 мг	Тальк	Разделительный агент
500,0 мг		

Для изготовления таблеток, имеющих сердцевину, покрытую оболочкой, по изобретению с описанной выше композицией смешивают второй активный ингредиент, структурный агент и связующий агент. Эту смесь нагревают до температуры 75°C и гранулируют со смесью активного ингредиента и эмульгирующего агента. Затем проводят этап охлаждения и отбора. Отобранные гранулы смешивают со смесью агента, улучшающего текучесть, агента, улучшающего скольжение, и разделительного агента, которые подбирают заранее, и формируют таблетки. Затем эти таблетки покрывают пленкой, содержащей акрилатный полимер, размягчающий агент и тальк. Полученные таким образом таблетки являются сердцевиной, представляющей собой стабильную по размерам часть лекарственной формы. Для создания части, растворимой в желудочном соке, которую являет собой оболочка таблетки, все компоненты оболочки смешивают и отпрессовывают на покрывную пленку сердцевину.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет изменение уровня в плазме крови (in vivo) активного ингредиента - циннаризина - после проглатывания обычной лекарственной формы (кривая MW Cin R); при этом активный ингредиент вводили через 0, 5 и 10 ч. Кривые MW Cin T1 и MW Cin T2 отражают изменение уровня циннаризина в плазме крови в случае лекарственных форм по изобретению. Легко видеть, что лекарственные формы по изобретению создают возможность высвобождения активного ингредиента на протяжении весьма продолжительного времени.

Фиг. 2 представляет данные, полученные in vitro для двух лекарственных форм по изобретению. Эти данные характеризуют растворение, то есть свойства, связанные с растворимостью, двух различных лекарственных форм не только для активного ингредиента циннаризина, но также для дифенгидрамина и для теофиллина. Фиг. 2 относится к двум воплощениям изобретения, из которых предпочтительно во-

площадь, обозначенное E12-256.

Кривая MW C_{in} T2 коррелирует с относительным количеством циннаризина в лекарственной форме E12-256, а кривая MW C_{in} T1 коррелирует с относительным количеством циннаризина в лекарственной форме E13-093.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения головокружения у человека, включающий введение лекарственной формы, содержащей

активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль, причем активным ингредиентом является циннаризин;

часть со стабильными размерами, которая не растворяется в водной среде при pH < 5 за промежуток времени продолжительностью 2 ч при перемешивании и которая в этих условиях не разрушается настолько, чтобы наименьший диаметр сокращался на величину < 5 мм, и которая содержит по меньшей мере один эмульгатор;

часть, растворимую в желудочном соке, которая растворяется в водной среде при pH < 5 за промежуток времени продолжительностью менее 2 ч или которая в этих условиях разрушается настолько, что ее наибольший диаметр уменьшается на величину < 2 мм,

причем обе эти части: часть со стабильными размерами и также часть, растворимая в желудочном соке, содержат частичное количество активного ингредиента, где указанный эмульгатор содержит полиэтиленгликольглицериды, полученные реакцией моно-, ди- и/или триглицеридов с полиэтиленгликолями,

где эмульгатор имеет величину HLB по меньшей мере от 1 до 16, а указанное введение осуществляют во время или после приема пищи не чаще двух раз в сутки.

2. Способ по п. 1, в котором лекарственную форму вводят больному один раз в сутки.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором больной старше 40 лет.

4. Способ по одному из пп. 1-3, в котором больной старше 50 лет.

5. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором активным ингредиентом в лекарственной форме является циннаризин, в частности, в количестве по меньшей мере 40 мг в расчете как на основании.

6. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором лекарственная форма представлена в виде многослойной таблетки, в которой часть, стабильная по размерам, и часть, растворимая в желудочном соке, образуют каждая свой слой.

7. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором лекарственная форма находится в виде таблетки, имеющей сердцевину, покрытую оболочкой, в которой стабильная по размерам часть является сердцевиной, а часть, растворимая в желудочном соке, оболочкой.

8. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором лекарственную форму вводят больному не позже чем через 1 ч после приема пищи.

9. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором обе части лекарственной формы - часть, стабильная по размерам, и часть, растворимая в желудочном соке, - содержат дополнительно еще один активный ингредиент.

10. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором принимаемая пища имеет следующий состав:

а) углеводы > 50 г,

б) жиры > 10 г,

с) белки > 10 г.

11. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором в лекарственной форме относительное количество активного ингредиента в той ее части, которая растворима в желудочном соке, составляет около 20-65% от количества активного ингредиента в части, обладающей стабильными размерами.

12. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором в лекарственной форме водная среда является фосфатным буферным раствором с pH 4,5 R по Европейской фармакопее 7.0.

13. Лекарственная форма, содержащая

активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль, причем активным ингредиентом является циннаризин;

часть со стабильными размерами, которая не растворяется в водной среде при pH < 5 за промежуток времени продолжительностью 2 ч при перемешивании и которая в этих условиях не разрушается настолько, чтобы наименьший диаметр сокращался на величину < 5 мм, и которая содержит по меньшей мере один эмульгатор;

часть, растворимую в желудочном соке, которая растворяется в водной среде при pH < 5 за промежуток времени продолжительностью менее 2 ч или которая в этих условиях разрушается настолько, что ее наибольший диаметр уменьшается на величину < 2 мм,

причем обе эти части: часть со стабильными размерами и также часть, растворимая в желудочном

соке, содержат частичное количество активного ингредиента, где указанный эмульгатор содержит полиэтиленгликольглицериды, полученные реакцией моно-, ди- и/или триглицеридов с полиэтиленгликолем, где эмульгатор имеет величину HLB по меньшей мере от 1 до 16, для лечения головокружения у человека.

14. Лекарственная форма по п.13, в которой активным ингредиентом является циннаризин, в частности, в количестве по меньшей мере 40 мг в расчете как на основание.

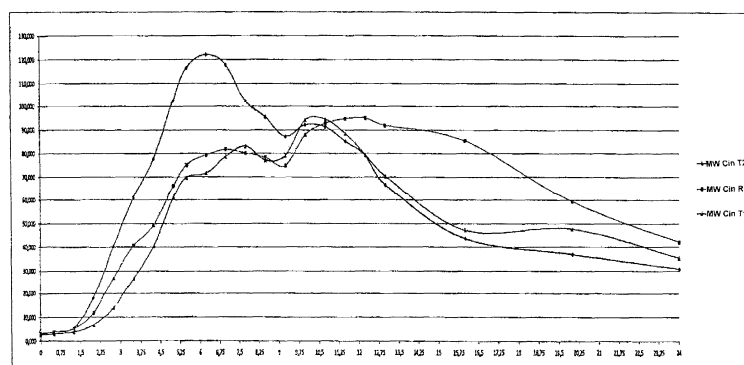
15. Лекарственная форма по одному из предыдущих пп.13-14 в виде многослойной таблетки, в которой часть, стабильная по размерам, и часть, растворимая в желудочном соке, образуют каждая свой слой.

16. Лекарственная форма по одному из предыдущих пп.13-15 в виде таблетки, имеющей сердцевину, покрытую оболочкой, в которой стабильная по размерам часть является сердцевиной, а часть, растворимая в желудочном соке, оболочкой.

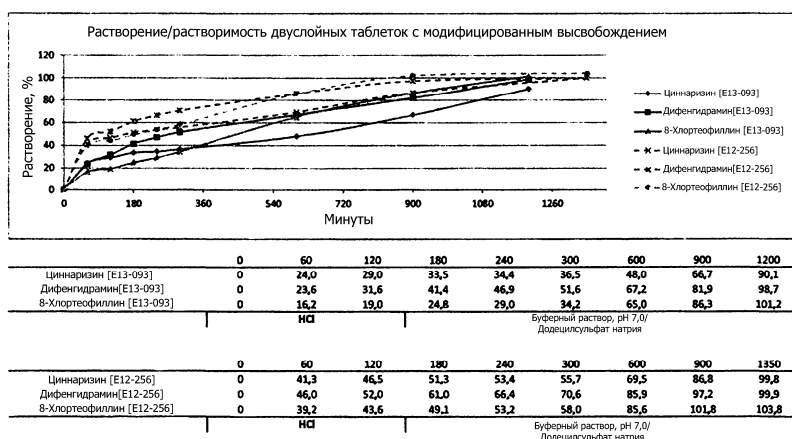
17. Лекарственная форма по одному из предыдущих пп.13-16, в которой обе ее части - часть, стабильная по размерам, и часть, растворимая в желудочном соке, - содержат дополнительно еще один активный ингредиент.

18. Лекарственная форма по одному из предыдущих пп.13-17, в которой относительное количество активного ингредиента в той ее части, которая растворима в желудочном соке, составляет около 20-65% от количества активного ингредиента в части, обладающей стабильными размерами.

19. Лекарственная форма по одному из предыдущих пп.13-18, в которой водная среда является фосфатным буферным раствором с pH 4,5 R по Европейской фармакопее 7.0.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2