

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035815**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.14

(21) Номер заявки
201792143

(22) Дата подачи заявки
2013.06.24

(51) Int. Cl. **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ФОРМЕ СЛОИСТОЙ ТАБЛЕТКИ, СПОСОБ ЕЁ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

(31) **10 2012 105 512.2**

(32) **2012.06.25**

(33) **DE**

(43) **2018.05.31**

(62) **201500043; 2013.06.24**

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

(72) Изобретатель:
**Франкас Гернот, Прзыкленк Карл-
Хайнц (DE)**

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

(56) WO-A1-2013030119
WO-A1-2012175747
WO-A1-2012175737
DATABASE WPI Week 200828 Thomson
Scientific, London, GB; AN 2008-D85368
XP002714651 & CN 101049309 A (CHEN X) 10.
Oktober 2007 (2007-10-10) Zusammenfassung
WO-A1-2009074609
WO-A1-2010142456
WO-A2-2007086078
WO-A2-2006099865
WO-A1-2011024029

(57) Изобретение предусматривает лекарственную форму по меньшей мере с одним первым действующим веществом и по меньшей мере одним эмульгатором, причем эмульгатор получен в результате реакции моно-, ди- и/или триглицеридов с полиэтиленгликолем, и цепочка полиэтиленгликоля представляет собой гидрофильную часть эмульгатора и соединена с липофильной частью; причем массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет по меньшей мере 1:30 и самое большее 1:1; причем данная лекарственная форма представляет собой слоистую таблетку, содержащую по меньшей мере два слоя, где первый слой является первой частью, а второй слой является второй частью, причем первая часть содержит, по меньшей мере, первое действующее вещество и, по меньшей мере, эмульгатор, вторая часть содержит второе действующее вещество, а эмульгатора нет; причем первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{\text{ов}}$) при 20°C больше чем 1, и первое действующее вещество в водном растворе при pH 7 имеет растворимость меньше чем 0,1 моль/л. Изобретение также предусматривает способ изготовления предложенной лекарственной формы и ее применение в терапевтическом способе лечения головокружения любого генеза.

035815 B1

035815 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к лекарственным формам для продолжительного высвобождения действующих веществ, в частности действующих веществ, которые плохо растворимы при высоких величинах pH. Особая форма осуществления относится к такой лекарственной форме, которая длительно высвобождает не только первое действующее вещество, которое плохо растворимо при высоких значениях pH, но и длительно отдает второе действующее вещество, в частности второе действующее вещество, которое имеет при высокой величине pH лучшую растворимость, чем первое действующее вещество. С этой целью формы осуществления этого изобретения включают в себя несколько частей, которые могут содержать по одному действующему веществу. Такая соответствующая изобретению лекарственная форма может быть исполнена, например, как слоистая таблетка.

Уровень техники

Многие фармацевтические действующие вещества являются органическими основаниями, т.е. они имеют функциональные группы, которые имеют величину pK_B меньше чем 7, в частности меньше чем 5. Такие действующие вещества плохо растворяются в кишечной среде. Причина этого заключается в том, что в кишечнике преобладает величина pH щелочного диапазона. Поэтому органические основания там не протонированы и, следовательно, не заряжены. Эти молекулы вследствие этого плохо растворимы. Кишечник, особенно тонкий кишечник, является местом, в котором обычно происходит и должно происходить поглощение действующих веществ.

Чтобы действующее вещество могло поглощаться, оно должно сначала раствориться. Если оно не растворяется, из своей лекарственной формы оно не высвобождается.

Для вышеназванных органических оснований свойственно, что они обычно лучше растворяются в кислой среде. Причина этого заключается в том, что основные группы в соответствующей молекуле в кислой среде протонированы, так что органическое основание несет положительный заряд. Такая кислая среда преобладает обычно в желудке до приема пищи.

Вышеизложенные причины лучшей растворимости в желудке натошак, с одной стороны, и худшей растворимости в кишечнике, с другой стороны, приводят к проблемам при составлении рецептуры лекарственных форм, в частности, когда желательно продленное высвобождение.

Следует принимать во внимание, что величина pH в человеческом желудке не всегда бывает соответствующей очень кислой среде. После приема пищи величина pH, по существу, достигает величин, соответствующих нейтральной среде, обычно pH имеет величину примерно 4-6. Лишь постепенно величина pH снижается вновь. Для действующего вещества с описанными выше свойствами это означает, что если оно принимается после еды, сначала оно имеет плохую растворимость, которая со временем улучшается, потому что величина pH в желудке снова оказывается в кислом диапазоне.

Особенно трудно добиться продленного высвобождения таких плохо растворимых действующих веществ. Одним из подходов к решению отмеченной проблемы является приготовление лекарственных форм с продленным высвобождением. Часто это достигается за счет того, что предусматривается лекарственная форма с покрытием, которое высвобождает действующее вещество всегда медленно, или за счет того, что действующее вещество диспергируется в матрице, которая разрушается очень медленно.

При этом опять-таки возникает проблема, заключающаяся в том, что действующее вещество в щелочной среде пищевода растворяется очень плохо. Для продленного, по возможности линейного высвобождения, однако, необходимо, чтобы действующее вещество растворялось непрерывно. На практике это приводит к тому, что лекарственные формы, которые должны высвобождать основное действующее вещество с плохой растворимостью в кишечнике с продлением, хотя сначала и отвечают этому требованию (в желудке), но как только лекарственная форма достигает пищевода, происходит такое плохое высвобождение, что применение ее не приводит к достижению цели.

Другая проблема возникает, когда два действующих вещества с различной способностью к растворению должны высвобождаться из лекарственной формы одинаковым образом. В случае лучше растворимых действующих веществ, в частности таковых с постоянным зарядом, возникает проблема, заключающаяся в том, что лучше растворимые действующие вещества могут высвобождаться лишь очень медленно. Поэтому в отношении первого действующего вещества должно происходить, в любом случае в кишечнике, стимулирование высвобождения, а в отношении второго действующего вещества замедление.

Соответствующей изобретению задачей является предоставить лекарственные формы, которые делают возможным замедленное высвобождение плохо растворимого при высокой величине pH действующего вещества. Определенные формы осуществления решают, кроме того, задачу высвобождать замедленно в одинаковой степени плохо растворимое при высокой величине pH действующее вещество и действующее вещество с высокой растворимостью. Под "высвобождать" в этой связи имеется в виду, что действующее вещество в месте поглощения, следовательно, в тонком кишечнике, делается доступным. Соответствующие изобретению лекарственные формы имеют большую продолжительность пребывания в желудке, так что они находятся там достаточно долго для того, чтобы могла раствориться значительная часть первого действующего вещества.

Сущность изобретения

Один аспект настоящего изобретения предусматривает лекарственную форму по меньшей мере с одним первым действующим веществом и по меньшей мере одним эмульгатором, причем эмульгатор получен в результате реакции моно-, ди- и/или триглицеридов с полиэтиленгликолем и цепочка полиэтиленгликоля представляет собой гидрофильную часть эмульгатора и соединена с липофильной частью; причем массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет по меньшей мере 1:30 и самое большее 1:1; причем данная лекарственная форма представляет собой слоистую таблетку, содержащую по меньшей мере два слоя, где первый слой является первой частью, а второй слой является второй частью, причем первая часть содержит, по меньшей мере, первое действующее вещество и, по меньшей мере, эмульгатор, вторая часть содержит второе действующее вещество, а эмульгатора нет; причем первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C больше чем 1, и первое действующее вещество в водном растворе при pH 7 имеет растворимость меньше чем 0,1 моль/л.

Согласно изобретению массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет меньше чем 1:1.

Согласно изобретению первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C больше чем 2.

Согласно изобретению первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C самое большее 50.

Согласно изобретению первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C самое большее 100.

Согласно изобретению первое действующее вещество является циннаризином или солью циннаризина.

Согласно изобретению указанные части содержат разные действующие вещества.

Согласно изобретению второе действующее вещество можно растворить в водном растворе в количестве более чем 0,5 моль/л.

Согласно изобретению во второй части содержится замедляющее средство.

Согласно изобретению первое действующее вещество является циннаризином или солью циннаризина и второе действующее вещество является дименгидрином.

Согласно изобретению слоистая таблетка представляет собой таблетку "ядро-оболочка".

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ изготовления предложенной лекарственной формы, включающий следующие этапы:

смешивание компонентов лекарственной формы,

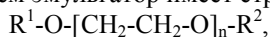
гранулирование смеси и

изготовление монолитной лекарственной формы из гранулята.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение предложенной лекарственной формы в терапевтическом способе лечения головокружения любого генеза.

Подробное описание изобретения

Лекарственная форма этого изобретения содержит по меньшей мере одно действующее вещество и по меньшей мере один эмульгатор, причем эмульгатор имеет структурный мотив следующей формулы:



где R^1 и R^2 выбраны независимо друг от друга из водорода, алкила, глицерида и полиалкиленоксида, а n является целым числом, по меньшей мере 4, причем массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет по меньшей мере 1:30 и самое большее 1:1.

Соответствующая изобретению лекарственная форма может содержать или только одну часть с первым действующим веществом или несколько частей, которые могут содержать другие действующие вещества. В одной из предпочтительных форм осуществления лекарственная форма имеет, по меньшей мере, первую часть и вторую часть. В особенно предпочтительных формах осуществления соответствующая изобретению лекарственная форма состоит из первой содержащей действующее вещество части и второй содержащей действующее вещество части.

Лекарственная форма этого изобретения является преимущественно твердой оральной лекарственной формой. Соответствующая изобретению лекарственная форма преимущественно исполнена так, что она не превышает массу 1750 мг, предпочтительно 1500 мг, более предпочтительно 1400, еще более предпочтительно 1200 и особенно предпочтительно 1000 мг. Ее масса составляет в зависимости от состава предпочтительно по меньшей мере 700 мг, более предпочтительно по меньшей мере 800 мг. При этом масса второго компонента, при наличии такового, составляет преимущественно по меньшей мере 150 мг, более предпочтительно по меньшей мере 200 мг и особенно самое большее 500 мг, предпочтительно самое большее 400 мг и более предпочтительно самое большее 350 мг.

Лекарственная форма этого изобретения может быть исполнена в форме монолитной лекарственной формы, в частности в виде таблетки, возможна также капсула. Предпочтительными формами являются таблетки, в частности слоистые таблетки. Соответствующая изобретению лекарственная форма является преимущественно слоистой таблеткой, которая имеет по меньшей мере два слоя, причем первый слой

является описанной выше первой частью; причем второй слой является вышеописанной второй частью. Кроме того, такая слоистая таблетка может содержать и дополнительные слои. Совершенно особенно предпочтительно, если соответствующая изобретению лекарственная форма является слоистой таблеткой, которая состоит из двух слоев, причем один слой является первой частью, а другой слой является второй частью.

Слоистой таблеткой может быть также ядерно-оболочковая таблетка. При этом один слой расположен в ядре, а второй слой образует оболочку. Другими словами, слоистая таблетка может быть исполнена так, что один слой полностью охватывает другой слой. Предпочтительна, однако, форма осуществления, при которой слои именно граничат друг с другом, причем один слой, правда, охватывает другой не полностью. Один слой охватывает другой слой "не полностью", если преимущественно не больше чем 70%, более предпочтительно максимум 62% и совершенно особенно предпочтительно максимум 52% общей внешней поверхности одного слоя другим слоем.

В особенно предпочтительных формах осуществления под описанной здесь лекарственной формой имеется в виду форма для пребывания в желудке. Это означает, что лекарственная форма растворяется в желудке не настолько сильно, чтобы она могла быстро покидать желудок через сфинктер пилорического отдела желудка. Преимущественно соответствующая изобретению лекарственная форма пребывает в желудке пациента по меньшей мере в течение 2 ч, более предпочтительно в течение по меньшей мере 3 ч до того, как она попадет в пищевод. Это согласно изобретению достигается за счет того, что лекарственная форма исполнена так, что она растворяется лишь очень медленно. Вследствие этого она в течение длительного периода времени имеет размер, который не позволяет ей покидать желудок.

Лекарственная форма имеет преимущественно по меньшей мере в одном месте диаметр больше чем 2 мм, особенно больше чем 4 мм и особенно предпочтительно по меньшей мере 5 мм. Таким путем достигается, что лекарственная форма не может сразу покинуть желудок через сфинктер пилорического отдела, а остается еще в течение некоторого времени в желудке.

Желудок опорожняется после приема пищи не сразу, а передает пищевую кашицу (химус) в тонкий кишечник лишь постепенно. Эту физиологическую особенность соответствующая изобретению лекарственная форма может использовать с пользой для себя. Как описано выше, первое действующее вещество является преимущественно действующим веществом, которое при пониженной величине pH, следовательно, в кислой среде, растворяется лучше, чем в щелочной среде.

В желудке преобладает обычно более низкая величина pH. После еды, правда, pH достигает более высокого значения, например примерно pH 5. Лишь постепенно pH снова снижается до более низких значений. Это значит, что первое действующее вещество после приема пищи сначала растворялось бы плохо, потому что величина pH очень высока. Соответствующая же изобретению лекарственная форма предоставляет теперь возможность растворения части первого действующего вещества за счет описанных в данном документе мероприятий.

Вследствие движения желудка высвобожденное первое действующее вещество смешивается с химусом и постепенно передается тонкому кишечнику. Действующее вещество затем в проксимальном тонком кишечнике, т.е. вскоре после покидания желудка, поглощается. Желудок является, следовательно, замедляющим средством для первого действующего вещества. Одновременно растворяется, при наличии такового, и второе действующее вещество, которое преимущественно имеет более высокую растворимость, чем первое действующее вещество. Более высокую растворимость второе действующее вещество имеет преимущественно тогда, когда его растворимость, по меньшей мере, на порядок выше, чем растворимость первого действующего вещества.

Как только величина pH в желудке достигнет более низкого значения, например примерно pH 3, первое вещество растворяется лучше. Чтобы теперь не все оставшееся количество первого действующего вещества растворилось сразу, эмульгатор преимущественно выбирается так, чтобы он мог замедлять высвобождение первого действующего вещества. При необходимости поддержку в этом оказывают по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, по меньшей мере один триглицерид и/или по меньшей мере одно замедляющее средство.

Во второй части необходимости в эмульгаторе нет, преимущественно он там не присутствует. Вместо этого там находится преимущественно по меньшей мере одно замедляющее средство, которое пригодно для того, чтобы замедлять высвобождение второго действующего вещества, с тем, чтобы здесь можно было достичь продленного высвобождения.

Поскольку лекарственная форма теперь растворяется очень медленно, она остается преимущественно в желудке пока не произойдет в значительной степени его опорожнение. Пищевая кашица тогда большей частью через сфинктер пилорического отдела попадает в тонкий кишечник. Желудок в такой момент опорожняется посредством так называемых "очищающих" сокращений. Вследствие этого не проходящие обычно через сфинктер пилорического отдела в тонкий кишечник тела, попадают туда.

Лекарственная форма после этого высвобождает действующие вещества в тонком кишечнике. Так становится возможным почти линейное высвобождение обоих действующих веществ.

Первое действующее вещество является преимущественно действующим веществом, которое плохо растворимо в щелочной среде. Это означает, в частности, что первое действующее вещество в водном

растворе с величиной pH 7 имеет растворимость меньше чем 0,5 моль/л, в частности меньше чем 0,1 моль/л, а также меньше чем 0,01 моль/л. Если нет иных указаний, растворимость определяется при стандартных условиях (DIN 1343), это относится и для всех других параметров в данном описании.

Это относится, как правило, к действующим веществам, которые имеют по меньшей мере одну функциональную группу со значением pK_B максимум 5, в частности максимум 4; первое действующее вещество этого изобретения имеет преимущественно такую функциональную группу. Это может быть преимущественно функциональная группа, которая выбрана из аминогрупп, гуанидиновых групп и азотсодержащих гетероциклов. Аминогруппы являются особенно предпочтительными. Первое действующее вещество имеет, следовательно, преимущественно по меньшей мере одну функциональную группу, выбранную из аминогруппы, гуанидиновой группы и азотсодержащего гетероцикла. При этом понятие "аминогруппа" согласно изобретению охватывает первичные, вторичные и третичные амины, включая атомы азота в насыщенных или частично не насыщенных циклических углеводородах. Совершенно особенно предпочтительно первое действующее вещество имеет по меньшей мере одну аминогруппу, более предпочтительно по меньшей мере две аминогруппы.

Все-таки согласно изобретению важнее не молекулярная структура первого действующего вещества, а скорее особенности его растворения. Поэтому соответствующими изобретению первыми действующими веществами могут быть и действующие вещества, которые не имеют вышеназванной функциональной группы, если они хорошо растворяются в желудке при величине pH кислого диапазона и плохо при величине pH щелочного диапазона.

Согласно изобретению "хорошо растворимый" или "хорошая растворимость" означают, что названное так вещество в соответствующей среде или растворителе растворяется в количестве больше чем 0,5 моль/л. "Плохо растворимый" или "плохая растворимость" означает, что названное так вещество растворяется в соответствующей среде или растворителе в количестве самое большее 0,5 моль/л, в частности самое большее 0,1 моль/л и предпочтительно самое большее 0,01 моль/л.

Используемое согласно изобретению первое действующее вещество имеет n -октанол-вода коэффициенты распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C больше чем 1, преимущественно больше чем 2, более предпочтительно больше чем 3 и особенно предпочтительно больше чем 4, особенно больше чем 5. Этот коэффициент распределения является мерой липофилии вещества. Как упомянуто выше, от соответствующей изобретению матрицы действующего вещества наибольшую пользу извлекают липофильные действующие вещества. Преимущество для таких действующих веществ является особенно высоким и потому, что обычно поглощение липофильных действующих веществ происходит очень хорошо, как только эти вещества растворились. Другими словами, высвобождение этих веществ из лекарственной формы является определяющим шагом при усвоении действующего вещества в организм.

Несмотря на это, имеются также вещества, липофилия которых выражена так, что предложенной в данном случае матрицы действующего вещества недостаточно, чтобы надежно обеспечить достаточную биодоступность. Поэтому первые действующие вещества, которые используются согласно изобретению, имеют коэффициенты распределения n -октанол-вода ($\log P_{ОВ}$) при 20°C преимущественно, самое большее, 100, более предпочтительно самое большее 50, особенно самое большее 30, особенно предпочтительно самое большее 15 и особенно самое большее 7.

Чтобы улучшить растворимость первого действующего вещества после приема, согласно изобретению предпочтительно применять первое действующее вещество в виде частиц небольшого размера. Поэтому действующее вещество в лекарственной форме этого изобретения имеет средний размер частиц самое большее 1000 нм, более предпочтительно самое большее 600 нм и особенно предпочтительно самое большее 300 нм. Средний размер частиц определяется согласно изобретению предпочтительно аналитическим методом динамического рассеяния света.

Мелкие частицы имеют значение особенно тогда, когда действующее вещество не растворяется или практически не растворяется в эмульгаторе. Это имеет место обычно тогда, когда эмульгатор имеет особенно большую гидрофильную долю, как, к примеру, многие полоксамеры, и/или действующее вещество является особенно липофильным. Согласно изобретению предпочтительно, чтобы действующее вещество растворялось в эмульгаторе практически полностью, преимущественно полностью. За счет этого достигается улучшенное высвобождение.

Достигать такого эффекта можно просто за счет того, что липофильная доля эмульгатора делается соответствующей липофилии действующего вещества. Как этого можно достигнуть, вытекает из ниже следующих осуществлений относительно эмульгатора и его молекулярной структуры.

Особенно хорошо пригодной является соответствующая изобретению лекарственная форма для применения действующих веществ, которые имеют по меньшей мере одну аминогруппу. Достигается преимущество, если эти действующие вещества не имеют гидроксильных групп и/или карбоксильных групп. В любом случае для таких действующих веществ особенно подходит дизайн соответствующей изобретению лекарственной формы. Первое действующее вещество не имеет, следовательно, преимущественно гидроксильной группы и/или карбоксильной группы.

В одной из предпочтительных форм осуществления соответствующее изобретению первое действующее вещество выбрано из следующих действующих веществ, а также их солей:

антигистамины, в частности дифенгидрамин, хлорфеноксамин, доксиламин, карбиноксамин, фенилтолоксамин, дифенилпиралин, клемастин, фенирамин, бромфенирамин, дексхлорфенирамин, трипролидин, диметинден, прометазин, меквитазин, оксатомид, меклозин, гидроксизин, бамипин, ципрогептадин, кетотифен, пизотифен, эмедастин, азеластин, эбастин, лоратадин, деслоратадин, ранитидин, низатидин, роксатидина ацетат, циметидин;

нейролептики, в частности промазин, хлорпромазин, трифлупромазин, протипендил, алимемазин, левомепромазин, тиоридазин, перициазин, перазин, трифлуоперазин, флуфеназин-деконоат, хлорпротиксен, галоперидол-деконоат, мелперон, пипамперон, бенперидол, пимозид, флуспирилен, клозапин, оланзапин, зотепин, кветиапин, сульпирид, амисульпирид, рисперидон, zipразидон, арипипразол;

антидепрессанты, в частности имипрамин, дезипрамин, кломипрамин, тримипрамин, лофепрамин, амитриптилин, нортриптилин, доксефин, дозулепин, дибензепин, миансерин, мапротилин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин, флувоксамин, ребоксетин, виллоксазин, атомоксетин, венлафаксин, дулоксетин, миртазапин, тразодон, нефазодон, транилципромин, моклобемид;

триптаны, в частности суматриптан, золмитриптан, алмотриптан, ризатриптан, наратриптан, элетриптан, фроватриптан;

противорвотные, в частности циннаризин, бетажистин, трописетрон, гранизетрон, доласетрон, ондансетрон, апрепитант;

транквилизаторы, в частности хлордиазепоксид, нордазепам, диазепам, празепам, флуразепам, нитразепам, клоназепам, флунизепам, тетразепам, бромазепам, клотиазепам, альпразолам, триазолам, мидазолам, бротизолам, зопиклон, залеплон, зольпидем;

средства против болезни Паркинсона, в частности перголид, каберголин, лизурид, ропинирол, прамипексол, селегилин, разагилин, амантадин, мемантин, будипин, бензатропин, бернаприн, метиксен;

спазмолитические средства, в частности папаверин, этаверин, моксаверин;

антидементивные препараты, в частности такрин, донепезил, ривастигмин, нимодипин;

симпатолитические средства, в частности празозин, теразозин, доксазозин, альфузозин, буназозин, тамзулозин, урапидил, дапипразол, индорафин;

диуретики, в частности гидрохлортиазид, бутизид, трихлорметиазид, политиазид, бендрофлуметиазид, беметизид, метолазон, клопамид, индапарамид, азоземид, амилорид, триамтерен, дорзоламид, бринзоламид;

блокаторы кальциевых каналов, в частности нитрендипин, низолдипин, нимодипин, испрадин, фелодипин, никардипин, нилвадипин, барнидипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин, верапамил, галлопамил, дилтиазем, флунаризин, бенциклан;

антиэстрогены, в частности кломифен, тамоксифен, торемифен;

антидиабетики, в частности пиоглитазон, розиглитазон.

Все выше названные действующие вещества имеют по меньшей мере одну аминогруппу, которая в желудочной среде обычно протонирована, а в кишечной среде обычно депротонирована, так что растворимое действующее вещества в значительной степени обусловлена этой функциональной группой. Кроме того, эти действующие вещества не имеют ни гидрофильных, ни карбоксильных групп.

В особенно предпочтительной форме осуществления первым действующим веществом является циннаризин, циннаризиновая соль и/или производное циннаризина, в частности пролекарство. Совершенно особенно предпочтительным действующим веществом является циннаризин.

Первое действующее вещество введено в лекарственную форму преимущественно в количестве по меньшей мере 10 мг, более предпочтительно по меньшей мере 20 мг или особенно предпочтительно по меньшей мере 40 мг. Количества первого действующего вещества не должны превышать преимущественно величину 200 мг, более предпочтительно 100 мг и особенно предпочтительно 80 мг.

Эмульгатор поддерживает высвобождение первого действующего вещества. Это особенно важно, чтобы по меньшей мере часть первого действующего вещества по возможности интенсивно и равномерно растворялась уже в желудке. Как описано выше, величина pH в желудке после приема пищи уменьшается лишь медленно. Однако необходимо, чтобы первое действующее вещество в желудке растворялось уже сразу, с тем, чтобы оно смешивалась с пищевой кашицей. Смешивание происходит вследствие сокращений желудка. Применение соответствующего изобретению эмульгатора в соответствующих изобретению лекарственных формах делает возможным, в частности, улучшение растворимости первого действующего вещества при повышенных величинах pH. Соответствующий изобретению эмульгатор способствует тому, что действующее вещество идеально высвобождается уже в растворенной форме и после этого может поглощаться.

С тем, чтобы улучшение высвобождения было выражено особенно сильно, эмульгатор должен иметь преимущественно величину HLB минимум 1 и самое большее 16, в частности по меньшей мере 9 и самое большее 14. Эмульгатор является преимущественно не ионным.

Оказалось, что особенно хорошие результаты обеспечивают такие эмульгаторы, которые имеют определенный структурный мотив. Этим структурным мотивом является цепочка полиэтиленгликоля. Было установлено, что эмульгаторы с таким структурным мотивом обладают двойной функцией. С одной стороны, они при высоких величинах pH, начиная примерно с pH 4, приводят к улучшению растворимости

первого действующего вещества. С другой стороны, при низких величинах pH, а именно тогда, когда первое действующее вещество является сильнее растворимым, они приводят к замедлению высвобождения. Это является соответственно изобретению желательным свойством, однако высвобождение первого действующего вещества должно происходить по возможности непрерывно на протяжении длительного периода времени.

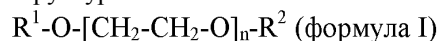
Цепочка полиэтиленгликоля представляет собой гидрофильную часть эмульгатора и соединена с липофильной частью. Липофильная часть может с обеспечением преимущества быть глицеридным остатком или другой полиалкиленоксидной цепочкой.

В качестве глицеридных остатков могут быть моно- и диглицеридные остатки, причем предпочтительны диглицеридные остатки. Моноглицеридные остатки при некоторых условиях, в зависимости от длины цепочки представленных остатков жирных кислот недостаточно липофильны.

В качестве цепочек полиалкиленоксидов могут быть, в частности, полиалкиленоксиды, которые имеют непрерывные углеродные цепочки по меньшей мере с 3 атомами углерода. Предпочтительным примером цепочки полиалкиленоксидов в эмульгаторе этого изобретения является полипропиленоксид.

Эти эмульгаторы можно получать известными специалисту способами. Полиэтиленгликольглицериды могут изготавливаться, например, посредством реакции соответствующих глицеридов с полиэтиленгликолем. Коммерчески производимыми полиэтиленгликольглицеридами являются, например, Gelucire® 43/01 и Gelucire® 50/13.

Другими словами, эмульгаторы, которые используются в соответствующей изобретению лекарственной форме, имеют следующий структурный элемент:

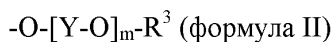


В этой формуле R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными. R^1 и R^2 являются независимо друг от друга водородом, алкилом, глицеридом или полиалкиленоксидом. Алкил преимущественно имеет короткую цепочку, т.е. он имеет длину цепочки самое большее 6 атомов углерода. Предпочтительно R^1 и R^2 являются независимо друг от друга водородом, глицеридом или полиалкиленоксидом.

Если остаток R^1 и R^2 является водородом, остатки R^1 и R^2 являются разными, т.е. соответственно другой остаток не является водородом; и если R^1 и R^2 являются алкилом, остатки R^1 и R^2 являются разными, т.е. соответственно другой остаток не является алкилом. В противном случае молекула не проявляла бы необходимого эмульгирующего действия. Преимущественно R^1 и R^2 не являются ни водородом, ни алкилом, если соответственно другой остаток является водородом или алкилом.

n является числом структурных единиц цепочки в цепочке полиэтиленоксида, n является преимущественно целым числом, по меньшей мере 4, более предпочтительно по меньшей мере 10 и особенно предпочтительно по меньшей мере 20. Если n меньше, то соответственно изобретению желательный эффект не очень сильно выражен, потому что липофильная часть эмульгатора слишком мала. В предпочтительных формах осуществления n не больше чем 100, в частности не больше чем 50, более предпочтительно не больше чем 40 или не больше чем 30. Оказалось, что более длинные цепочки приводят к тому, что эмульгатор медленнее разлагается панкреатином и липазами. Вследствие этого может достигаться продленное высвобождение. Если же цепочка слишком длинная, лекарственная форма высвобождает первое действующее вещество недостаточно быстро.

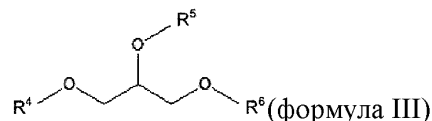
Если R^1 и/или R^2 являются полиалкиленоксидным остатком, то остаток имеет следующую общую формулу:



где R^3 является водородом или алкилом, в частности короткоцепочечным алкилом (до C_6). Y является алкиленовой группой с длиной углеродной цепочки по меньшей мере C_3 и предпочтительно самое большее C_6 , более предпочтительно самое большее C_4 .

m обозначает число структурных единиц цепочки в цепочке полиалкиленоксида. m является преимущественно целым числом, по меньшей мере 3, в частности по меньшей мере 5 и особенно предпочтительно по меньшей мере 10, m не должно предпочтительно превышать целое число 50, в частности 40 и особенно предпочтительно 30 или 20. В предпочтительных формах осуществления R^1 и R^2 являются предпочтительно остатками полиалкиленоксидов.

Если R^1 и/или R^2 являются остатками глицерида, то остаток глицерида имеет следующую общую формулу:



При этом структура III в одном из мест R^4 , R^5 и/или R^6 соединена со структурным элементом формулы I. Согласно изобретению не важно, в каком из этих мест структура формулы III соединена со структурой формулы I. Следовательно, один из остатков R^4 , R^5 и/или R^6 является структурой формулы I. Для остальных двух остатков тогда относится следующее.

R⁴ является преимущественно водородом или остатком жирной кислоты. Остаток R⁴ жирной кислоты имеет длину цепочки преимущественно по меньшей мере C₆, более предпочтительно по меньшей мере C₈ и особенно предпочтительно по меньшей мере C₁₀. Минимальная длина цепочки должна соблюдаться, чтобы остаток глицерида был в достаточной степени липофильным. Число атомов углерода в жирных кислотах преимущественно четное. Длина цепочек преимущественно не должна превышать величину C₂₂, более предпочтительно C₁₈ и особенно предпочтительно C₁₆, потому что в противном случае могла бы ухудшаться растворимость эмульгатора.

R⁵ является преимущественно водородом или остатком жирной кислоты. Остаток R⁵ жирной кислоты имеет длину цепочки преимущественно по меньшей мере C₆, более предпочтительно по меньшей мере C₈ и особенно предпочтительно по меньшей мере C₁₀. Минимальная длина цепочки должна соблюдаться, чтобы остаток глицерида был в достаточной степени липофильным. Число атомов углерода в жирных кислотах преимущественно четное. Длина цепочек преимущественно не должна превышать величину C₂₂, более предпочтительно C₁₈ и особенно предпочтительно C₁₆, потому что в противном случае могла бы ухудшаться растворимость эмульгатора.

R⁶ является преимущественно водородом или остатком жирной кислоты. Остаток R⁶ жирной кислоты имеет длину цепочки преимущественно по меньшей мере C₆, более предпочтительно по меньшей мере C₈ и особенно предпочтительно по меньшей мере C₁₀. Минимальная длина цепочки должна соблюдаться, чтобы остаток глицерида был в достаточной степени липофильным. Число атомов углерода в жирных кислотах преимущественно четное. Длина цепочек преимущественно не должна превышать величину C₂₂, более предпочтительно C₁₈ и особенно предпочтительно C₁₆, потому что в противном случае могла бы ухудшаться растворимость эмульгатора.

Преимущественно два из остатков R⁴, R⁵ и/или R⁶ являются остатками жирных кислот. Соответственно, речь тогда идет о группе диглицеридов.

Следует учитывать, что надлежащая длина цепочек остатков жирных кислот сильно коррелирует с числом (n) структурных единиц цепочек в цепочке оксида полиэтилена. Если цепочка оксида полиэтилена длиннее, длиннее могут быть и цепочки жирных кислот.

Описанные здесь эмульгаторы могут изготавливаться посредством реакции соответствующих моно-, ди- и/или триглицеридов с соответствующими полиалкиленоксидами. Эти эдукты имеются в коммерческой сети. Соответствующие изобретению эмульгаторы являются преимущественно смесями упомянутых веществ.

В предпочтительных формах осуществления эмульгатор выбран из Gelucire® 50/13, Gelucire® 43/01, Poloxamer 407 и смесей из них.

Хорошее усиливающее растворение действие достигается, если массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет по меньшей мере 1:30, более предпочтительно по меньшей мере 1:20 и особенно предпочтительно по меньшей мере 1:10 и еще более предпочтительно по меньшей мере 1:8. Указанное отношение составляет самое большее 1:1, предпочтительно меньше чем 1:1, более предпочтительно самое большее 1:2, еще более предпочтительно самое большее 1:3 и еще более предпочтительно самое большее 1:4 и особенно предпочтительно самое большее 1:6. В принципе является правилом, что большее количество эмульгатора обеспечивает лучшее усиливающее растворение действие. Однако нужно учитывать, что лекарственная форма не должна превышать определенных максимальных объемов, чтобы без причины не быть неудобной для приема. Кроме того, слишком большое количество эмульгатора может привести также к тому, что будет затруднено высвобождение первого действующего вещества. В качестве особенно подходящего оказалось массовое отношение действующего вещества к эмульгатору по меньшей мере 1:10 и самое большее 1:2, идеальное массовое отношение по меньшей мере 1:8 и самое большее 1:2. При соблюдении этого массового отношения проявилось особенно выгодное ускорение высвобождения при особенно благоприятном размере лекарственной формы.

Лекарственная форма или первая ее часть содержит эмульгатор преимущественно в количестве по меньшей мере 7 вес.%, предпочтительно по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 15 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 20 вес.%. Доля эмульгатора не должна превышать преимущественно доли 50 вес.%, более предпочтительно 40 вес.% и особенно предпочтительно 32 вес.%. В опыте по определению оптимального соотношения усиливающего растворение действия и объема лекарственной формы эти количества оказались наиболее выгодными.

В особенно предпочтительных лекарственных формах вместо вышеназванных веществ или дополнительно к вышеназванным веществам используется по меньшей мере один фосфолипид. Фосфолипид выбран преимущественно из фосфатидилхолинов (лецитинов), фосфатидилэтаноламинов (кефалинов), фосфатидилсеринов, сфингомиелинов и смесей из них. Особенно предпочтительны фосфатидилхолины (лецитины). Неожиданно было установлено, что фосфолипиды также оказывают вышеописанные обеспечивающие преимущество действия, как и вышеупомянутые эмульгаторы.

Эмульгатором, следовательно, может быть фосфолипид. Преимущественно эмульгатор включает в себя фосфолипид дополнительно по меньшей мере к одному из вышеупомянутых веществ. Фосфолипид при этом усиливает обеспечивающие преимущества действия вышеназванных веществ.

В предпочтительных формах осуществления лекарственная форма содержит, кроме того, по мень-

шей мере одно поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество служит для того, чтобы усилить опосредуемое эмульгатором усиливающее растворение действие. Если используется именно смесь эмульгатора и поверхностно-активного вещества, то оба этих вещества действуют синергистически. Благодаря этому может уменьшаться общая масса эмульгатора и поверхностно-активного вещества относительно действующего вещества. Как упомянуто выше, для оптимального усиливающего растворение действия может быть необходимым выбирать очень большое количество эмульгатора относительно действующего вещества. Это большое количество может быть уменьшено за счет использования поверхностно-активного вещества.

Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются ионные поверхностно-активные вещества, в частности анионные поверхностно-активные вещества. Металлические мыла оказались особенно выгодными. Под металлическими мылами понимают преимущественно вещества, которые в качестве анионного компонента включают в себя органическую кислоту, а в качестве катионного компонента катион металла. Катион металла выбран преимущественно из ионов щелочных и щелочно-земельных металлов. Особенно предпочтительны ионы щелочных металлов и особенно натрия и калий. Среди ионов щелочно-земельных металлов особенно предпочтительны магний и кальций.

Предпочтительными органическими кислотами, которые могут присутствовать в качестве анионных компонентов в поверхностно-активных веществах, являются кислоты по меньшей мере с 6 атомами углерода. Органические кислоты с более короткими углеродными цепочками показали себя как менее эффективные. Органические кислоты должны, правда, преимущественно иметь цепочки по длине не более чем из 22 атомов углерода. В случае более длинных углеродных цепочек не особенно выражен синергистический эффект во взаимодействии с эмульгатором. Особенно предпочтительно органические кислоты имеют в поверхностно-активных веществах цепочки по меньшей мере с 10 и самое большее 18, более предпочтительно по меньшей мере 12 и самое большее 16 атомов углерода.

Органические кислоты могут иметь разветвленные или не разветвленные углеродные цепочки, предпочтительно углеродные цепочки являются не разветвленными. Особенно предпочтительным поверхностно-активным веществом является миристанат натрия.

Перед соответствующими изобретению поверхностно-активными веществами стоит, кроме того, задача, замедлить прохождение пищевой кашицей желудочно-кишечного прохода и, таким образом, продлить поглощение первого действующего вещества. С интересом было установлено, что это может достигаться особенно за счет описанных здесь металлических мыл и что таковые могут оказывать прямое регулирующее действие на прохождение желудочно-кишечного тракта, в результате чего в целом первого действующего вещества может поглощаться больше.

Доля поверхностно-активного вещества в соответствующей изобретению лекарственной форме должна составлять преимущественно по меньшей мере 2 вес.%, предпочтительно по меньшей мере 7 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 17 вес.%. Оказалось, что эффекты поверхностно-активного вещества проявляются тогда особенно сильно. Количество, однако, не должно было выходить преимущественно за пределы 35 вес.%, более предпочтительно 25 вес.% и особенно предпочтительно 20 вес.%. В противном случае сильно ухудшалось бы высвобождение первого действующего вещества. Абсолютная масса поверхностно-активного вещества в лекарственной форме не должна превышать величины 300 мг, более предпочтительно 250 мг и особенно предпочтительно 200 мг. Минимальное количество поверхностно-активного вещества не должно быть преимущественно меньше величины 10 мг, более предпочтительно 50 мг и особенно предпочтительно 100 мг.

Содержание поверхностно-активного вещества в массовом отношении к первому действующему веществу не должно быть меньше доли 1:1, более предпочтительно 1,5:1 и особенно предпочтительно 2:1. Предпочтительно это отношение не должно превышать величины 5:1, более предпочтительно 4:1 и особенно 3:1. Если эти величины учитываются, выше изложенное обеспечивающее преимущество действие может использоваться в оптимальной степени.

В одной из предпочтительных форм осуществления лекарственная форма этого изобретения содержит по меньшей мере один триглицерид. Триглицерид служит для того, чтобы замедлить прохождение лекарственной формой желудочно-кишечного тракта. Триглицерид может использоваться также в комбинации с поверхностно-активным веществом, чтобы еще больше замедлить высвобождение первого действующего вещества.

Триглицерид включает в себя преимущественно остаток жирной кислоты по меньшей мере с 10 атомами углерода, более предпочтительно по меньшей мере 12 атомами углерода и особенно предпочтительно по меньшей мере 16 атомами углерода. Такая минимальная длина цепочки желательна, потому что при этом особенно выражено увеличение продолжительности пребывания лекарственной формы в желудке и может особенно эффективно поддерживаться высвобождение первого действующего вещества. Правда, длина цепочки не должна была превышать преимущественно количества 22 атомов углерода, более предпочтительно 20 атомов углерода. В особенно предпочтительных формах осуществления этим условиям соответствуют по меньшей мере две и совершенно особенно предпочтительно все остатки жирных кислот в триглицериде.

Триглицерид может использоваться в соответствующей изобретению лекарственной форме в доле больше чем 5 вес.%, предпочтительно по меньшей мере 7 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 вес.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 20 вес.%. Самая большая доля преимущественно 40 вес.%, более предпочтительно 30 вес.% и особенно предпочтительно 25 вес.% превышать, однако, не должна, потому что в противном случае слишком сильно ограничивалось бы высвобождение первого действующего вещества.

Абсолютная масса триглицерида в лекарственной форме не должна превышать величины 500 мг, более предпочтительно 400 мг и особенно предпочтительно 300 мг. Минимальное количество триглицерида предпочтительно не должно быть меньше величины 50 мг, более предпочтительно 100 мг и особенно предпочтительно 150 мг.

Содержание триглицерида в массовом отношении к первому действующему веществу составляет предпочтительно больше чем 1:1. Содержание триглицерида в массовом отношении к первому действующему веществу более предпочтительно не должно быть меньше доли 2:1, еще более предпочтительно 3:1 и особенно предпочтительно 3,5:1. Предпочтительно это отношение должно иметь величину 20:1, более предпочтительно 10:1, еще более предпочтительно 7:1 и особенно 6:1. Если эти отношения учитываются, выше описанное обеспечивающее преимущество действие используется оптимально.

Первая часть может включать в себя способствующее прессованию средство. Способствующее прессованию средство предпочтительно выбрано из лактозы и кукурузного крахмала. Способствующее прессованию средство более предпочтительно является кукурузным крахмалом. В одной из других форм осуществления в качестве способствующего прессованию средства используется лактоза. Способствующее прессованию средство служит, кроме того, для того, чтобы повышать точку плавления смеси действующего вещества и эмульгатора во время изготовления, так что возможна дальнейшая обработка этой смеси.

Доля этого способствующего прессованию средства в лекарственной форме или если лекарственная форма имеет несколько частей, в первой части должна составлять преимущественно по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 30 вес.%. Если используется слишком малое количество способствующего прессованию средства, желательный эффект не достигается. Слишком большое количество способствующего прессованию средства увеличивает лекарственную форму и поэтому нежелательно. Поэтому доля способствующего прессованию средства в лекарственной форме или если лекарственная форма имеет несколько частей, в первой части не должна превышать величину 65 вес.%, предпочтительно 60 вес.%, более предпочтительно 50 вес.% и особенно предпочтительно 40 вес.%.

Лекарственная форма этого изобретения может содержать также замедляющее средство. Замедляющее средство выбрано преимущественно из полимерных органических веществ, в частности таких, которые способны к набуханию. Предпочтительными замедляющими средствами являются акрилатные полимеры, метакрилатные полимеры и их сополимеры, а также смеси из них. Другими предпочтительными замедляющими средствами являются целлюлозы, в частности высоковязкие целлюлозы. Замедляющим средством лекарственной формы этого изобретения является преимущественно полимер, в частности полисахарид. Предпочтительны целлюлоза, производные целлюлозы, альгинаты и смеси из них, а также их гидраты, речь может идти, однако, и о полиакрилатах, полиметакрилатах и их сополимерах и смесях. Особенно предпочтительными производными целлюлозы являются метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Предпочтительно замедляющее средство используется, чтобы в водном растворе в доле 2 вес.% при температуре 20°C и давлении 101,325 кПа вязкость была по меньшей мере 1500 мПа·с. Вязкость измеряется вискозиметром с падающим шариком (DIN 53015). В зависимости от желательного продления высвобождения первого действующего вещества может быть желательным выбирать также более высокие вязкости. В особенно предпочтительных формах осуществления вязкость замедляющего средства составляет даже по меньшей мере 2500 мПа·с и особенно предпочтительно по меньшей мере 3500 мПа·с. Если, правда, вязкость слишком высока, первое действующее вещество слишком медленно высвобождается. Это могло бы привести к тому, что первое действующее вещество во время своего прохождения через желудочно-кишечный тракт при определенных условиях могло бы высвобождаться не полностью. Потому вязкость должна быть ограничена самое большее 200000 мПа·с, более предпочтительно самое большее 120000 мПа·с.

Доля этого замедляющего средства в лекарственной форме, или если лекарственная форма имеет несколько частей, в первой части должна составлять преимущественно по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 30 вес.%. Если используется малое количество замедляющего средства, желательный эффект не достигается. При слишком больших количествах первое действующее вещество высвобождается недостаточно быстро. Поэтому доля замедляющего средства в лекарственной форме или если лекарственная форма имеет несколько частей, в первой части не должна превышать величины 60 вес.%, более предпочтительно 50 вес.% и особенно предпочтительно 40 вес.%. В массовом отношении к первому действующему веществу

содержание замедляющего средства преимущественно должно составлять по меньшей мере 3:1, более предпочтительно по меньшей мере 5:1 и особенно предпочтительно по меньшей мере 7:1. Правда, это отношение не должно превышать величины 20:1, более предпочтительно 15:1 и особенно предпочтительно 10:1.

Кроме того, к первой и/или второй части может добавляться жирный спирт. Жирный спирт является при этом преимущественно спиртом с длиной цепочкой, по меньшей мере 10 атомов углерода, более предпочтительно по меньшей мере 12 атомов углерода и особенно предпочтительно по меньшей мере 14 атомов углерода. Длина цепочки не должна, правда, превышать величины преимущественно 20 атомов углерода, более предпочтительно 18 атомов углерода и особенно 16 атомов углерода. Оказалось, что дополнение жирного спирта целесообразно, чтобы замедлить высвобождение действующих веществ, особенно второго действующего вещества.

Весовая доля жирного спирта к лекарственной форме или в первой части (если лекарственная форма имеет несколько частей) составляет преимущественно по меньшей мере 5 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 18 вес.%. При слишком малой доле жирного спирта в лекарственной форме или первой части (если лекарственная форма имеет несколько частей) соответствующее изобретению действие может ухудшаться. При слишком высоком содержании может нарушаться структурная идентичность лекарственной формы. Поэтому содержание жирного спирта в лекарственной форме или первой части (если лекарственная форма имеет несколько частей) составляет преимущественно самое большее 40 вес.%, более преимущественно самое большее 35 вес.% и особенно предпочтительно самое большее 30 вес.%.

Лекарственная форма этого изобретения может включать в себя другие фармацевтические вспомогательные вещества. Эти вспомогательные вещества могут преимущественно быть выбраны из смазочных средств, придающих скользкость средств, связующих средств, расщепляющих средств, антиоксидантов, комплексообразователей, средств для покрытия, способствующих скользкости, консервирующих средств, наполнителей, пластификаторов, пигментов и смесей из таких веществ.

Предпочтительным вспомогательным веществом в лекарственной форме является фармацевтически приемлемое вещество-носитель. Предпочтительными веществами-носителями являются полисахариды, в частности целлюлоза и/или лактоза. Вещество-носитель придает лекарственной форме достаточную стабильность. И наконец, лекарственная форма содержит большую долю эмульгатора. Эмульгатор способствует лишь в ограниченной степени структурной целостности лекарственной формы. Преимущественно лекарственная форма содержит вещество-носитель в весовой доле по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 30 вес.%.

Таким образом, лекарственная форма или ее первая часть, если лекарственная форма имеет несколько частей, может, наряду с прочим, содержать

первое действующее вещество;

эмульгатор для улучшения растворимости первого действующего вещества при высоких величинах pH и для замедления растворения первого действующего вещества при низких величинах pH;

при необходимости поверхностно-активное вещество для улучшения растворимости первого действующего вещества и замедления переноса первого действующего вещества из желудка в пищевод;

при необходимости триглицерид также для улучшения растворимости первого действующего вещества и для замедления переноса первого действующего вещества из желудка в пищевод;

при необходимости замедляющее средство для замедления растворения первого действующего вещества при низких величинах pH;

при необходимости способствующее прессованию средство для содействия при переработке смеси первого действующего вещества и эмульгатора во время изготовления;

при необходимости жирный спирт для замедления растворения первого действующего вещества при низких величинах pH;

при необходимости другие вспомогательные вещества.

В одной из предпочтительных форм осуществления этого изобретения лекарственная форма имеет по меньшей мере две части, которые преимущественно содержат разные действующие вещества. При этом первая часть имеет вышеперечисленные вещества, а именно первое действующее вещество и эмульгатор, а также при необходимости поверхностно-активное вещество, триглицерид, замедляющее средство, способствующее прессованию средство, жирный спирт и при необходимости другие вспомогательные вещества. Совершенно особенно предпочтительно лекарственная форма состоит из двух содержащих действующее вещество частей с разными действующими веществами, причем первая часть имеет вышеперечисленные вещества. Под "разными действующими веществами" согласно изобретению имеется в виду, что действующие вещества частей отличаются между собой, следовательно, одно и то же действующее вещество не содержится в разных частях.

Первая часть имеет, по меньшей мере, первое действующее вещество, вторая часть имеет, по меньшей мере, второе действующее вещество. Наряду с первым и вторыми действующими веществами в лекарственной форме могли бы содержаться и другие действующие вещества. Первая и, по меньшей мере, вторая часть может, следовательно, наряду с первым или вторым действующим веществом содержать

другие действующие вещества. Совершенно особенно предпочтительно доля действующего вещества лекарственной формы состоит, однако, из первого и второго действующего вещества.

Весовая доля первой части соответствующей изобретению лекарственной формы составляет преимущественно 45-100 вес.%, более предпочтительно 55-87,5 вес.%. Причина этого в том, что первая часть должна обеспечивать не только продленное высвобождение, но и содействие растворению трудно включаемого в состав первого действующего вещества.

Вторая часть лекарственной формы имеет, по меньшей мере, второе действующее вещество. Второе действующее вещество является преимущественно действующим веществом с более высокой растворимостью в воде, чем первое действующее вещество, растворяющееся лучше, чем первое действующее вещество, как в желудке, так и в кишечнике. Второе действующее вещество имеет, следовательно, растворимость преимущественно, по меньшей мере, на порядок выше, чем первое действующее вещество, в частности при pH 7.

Вторая часть может включать в себя, в частности,
второе действующее вещество;

при необходимости замедляющее средство для замедления высвобождения второго действующего вещества;

при необходимости длинноцепочечный спирт для замедления высвобождения второго действующего вещества;

при необходимости поверхностно-активное вещество, каковым оно описано выше, для замедления переноса действующего вещества из желудка в кишечник;

при необходимости триглицерид, каковым он описан выше, для замедления переноса действующего вещества из желудка в кишечник;

при необходимости другие действующие вещества.

В уровне техники не представлено надежной лекарственной формы, которая позволяет соответственно замедленно высвобождать в лекарственной форме как плохо растворимое действующее вещество (в данном случае первое действующее вещество), так и второе действующее вещество, в частности, когда таковое имеет более высокую растворимость, чем первое действующее вещество. И наконец, должно поддерживаться высвобождение плохо растворимого действующего вещества и, в случае лучше растворимого второго действующего вещества, одновременно подавляться высвобождение второго действующего вещества. Данное изобретение предлагает решение этой проблемы таким путем, что предоставляется соответствующая изобретению лекарственная форма, которая предпочтительно включает в себя две части, причем первая часть содержит первое действующее вещество, а вторая часть содержит второе действующее вещество.

В контексте описанной здесь лекарственной формы стоит задача, замедлить высвобождение второго действующего вещества. Одной из причин этого является то, что для содействия растворению первого действующего вещества требуется сравнительно большое количество эмульгатора. Это приводит к тому, что объем лекарственной формы уже вследствие необходимого улучшающего растворение мероприятия в отношении первого действующего вещества почти исчерпан. Замедляющее высвобождение мероприятия в отношении второго действующего вещества должно, следовательно, быть возможным в минимальном объеме.

Простое покрытие целой лекарственной формы не является, следовательно, предпочтительным, потому что это покрытие подавляло бы высвобождение обоих действующих веществ. Следовательно, согласно изобретению предпочтительно, чтобы лекарственная форма включала в себя две части, причем первая часть включала бы, по меньшей мере, первое действующее вещество и, по меньшей мере, эмульгатор. Вторая часть включает в себя второе действующее вещество. Для того чтобы второе действующее вещество высвобождалось в течение более длительного времени, вторая часть преимущественно содержит замедляющее средство.

В одной из предпочтительных форм осуществления этого изобретения лекарственная форма включает в себя по меньшей мере две части в форме слоев. При этом преимущественно один из слоев представляет собой первую часть, а другой из слоев вторую часть. Лекарственная форма может также включать в себя и другие слои, в частности третий слой.

В одной из предпочтительных форм осуществления этого изобретения лекарственная форма этого изобретения включает в себя оболочку и ядро. При этом ядро может быть одной частью этого изобретения, в частности первой частью. Оболочка может быть второй частью, в частности второй частью. Оболочка окружает при этом ядро преимущественно полностью. Другими словами, ядро полностью находится внутри оболочки.

В принципе извлекать пользу из представления в соответствующей изобретению лекарственной форме может любое действующее вещество, которое должно предоставляться с продлением на более длительный период времени. Примерами действующих веществ и классов действующих веществ, которые могут использоваться с получением преимущества в рамках настоящего изобретения в качестве второго действующего вещества, являются

лекарственные средства для болеутоления и противоболевой терапии с периферически действующими

щими анальгетиками, центрально действующими анальгетиками и адъювантными неанальгетиками. В данном случае речь идет преимущественно о следующих анальгетиках и адъювантных веществах: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам, парацетамол, метамизол, цефекоксид, парекоксид, трамадол, петидин, кодеин, дигидрокодеин, пиритрамид, тилидин, морфин, гидроморфон, оксикодон, левометадон, фентанил, суфентанил, бупреноморфин, пентазоцин, налоксон, флупиртин, карбамазепин, метопробол, метоклопрамид, амитриптилин, доксепин, кломипрамин, миансерин, мапротилин, триптаны, такие как, например, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, зольмитриптан, антагонисты кальция, такие как флунаризин, топирамат, вальпроиновая кислота, фенитоин, баклофен, другие средства, такие как ботулотоксин, эрготамин, лизурид, метисергид, пизотифен, окскарбазепин, габапентин и ламотригин, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, тирамцинолон, диазепам, тетразепам, тизанидин, бутилскополамин и/или комбинация тилидина и налоксона;

лекарственные вещества для лечения нервной системы, по отдельности или в комбинации, например, эпилепсии (в частности, клоназепам, диазепам, лоразепам, мидазолам, клобазам, фенитоин, клонетиазол, вальпроиновая кислота, фенобарбитал, габапентин, ламотригин, окскарбазепин, прегабалин, топирамат, этосуксимид, леветрацетам, мезуксимид, примидон, нитразепам и/или вигабитрин), синдрома Паркинсона (в частности, леводопа, с бенсеразид/карбидопа, бромокриптин, каберголин, дигидроэргокриптин, лизурид, перголидмезилат, прамипексол, ропинирол, апоморфин, бипериден, метиксенгидрохлорид, тригексфенидил, энтакапон, амантадин, будидин, селегилин и/или апоморфин), апоплексии (в частности, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, дипиридамола, тиклопидин, гепарин, фенпрокумон, варфарин, протамин, фитоменадион, нимодипин, парацетамол, трамадол и/или бупренорфин), внутричерепного давления (в частности, фуросемид и/или маннитол), тремора (в частности, пропранолол, клозапин, альпразолам и/или примидон);

лекарственные вещества для лечения психиатрических заболеваний, таких как тревожного невроза (в частности, альпразолам, диазепам, флуоксетин, пароксетин, хлорпротиксен, левомепромазин, тиоридазин, флупентиксол и/или флуспирилен), депрессий (в частности, имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, мапротилин, миназерин, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, тразодон, моклобемид и/или миратазепам), психозов и шизофренических заболеваний (в частности, сульпирид, промазин, мелперон, тиоридазин, хлорпротиксен, перазин, пимозид, флуфеназин, оланзапин и/или рисперидон), нарушений сна (в частности, триазолам, бротизолам, оксазепам, флуразепам, нитразепам, темазепам, зольпидемтратрат, зопиклон, прометазин, хлорпротиксен, пипамперон, тиоридазин и/или хлоральгидрат), состояний беспокойства и дезориентации (в частности, альпразолам, оксазепам, доксепин, кломипрамин, имипрамин, тиоридазин и/или перазин), деменция альцгеймеровского типа (в частности, донепезил, ривастигмин, такрин, мемантин, нимодипин и/или селегилин);

лекарственные вещества для лечения болезней сердечно-сосудистой системы, таких как коронарная болезнь сердца/стенокардия (в частности, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, изосорбид динитрат, изосорбид моногидрат, нитроглицерин, молсидомин, трапидил, метопролол, бисопролол, атенолол, ацебутолол, карведилол, нитрендипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил, беназеприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл и/или эналаприл), инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (в частности, изосорбид моно- и динитрат, клопидогрель, тиклопидин, каптопрол, рамиприл, лизиноприл, кандесартан, эпросартан, ирбесатан, лосартан, хлорталидон, ксиамида, гидрохлортиазид, фуросемид, пиретанид, триамтерен, гликозиды наперстянки, карведилол, метопролол и/или празозин), сердечной аритмии (в частности, аймалин, хинидин, дизопирамид, флекаинид, пропafenон, пропранолол, карведилол, амиодарон, верапамил и/или дилтиазем), гипертензии (в частности, метопролол, атенолол, урапидил, клонидин, дигидралазин, хлорталидон, гидрохлортиазид, фуросемид, фелодипин, исрапидин, лацидипин, дилтиазем, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, верапамил, кандесартан, эпросартан, ирбесатан, лозартан, доксазозин, буназозин, празозин, теразозин, моксонидин, дигидралазин и/или миноксидил).

Лекарственные вещества, по отдельности или в комбинации, для лечения болезней дыхательных путей и легких (в частности, теofilлин, метилпреднизолон, флуокортон, дексаметазон, монтекуласт, рокситромицин, эритромицин, азитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, левофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, ампициллин и сульбактам, амоксициллин, цефуроксим, клиндамицин, цефотиам, цефуроксим, цефтазидим, цефтриаксон, пиперациллин и/или моксифлоксацин);

лекарственные вещества для лечения болезней желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (в частности, флуконазол, мезалазин, сульфасалазин, буденозид, азатиоприн, преднизон, метронидазол, инфликсимаб, лоперамид, котримоксазол, ципрофлоксацин, метронидазол, ванкомицин, эзомепразол, лансопарзол, пантопразол, рабепразол, циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин, сукральфат, мизопростол, метоклопрамид, пирензепин, бизакодил, домперидон, сульпирид, ализаприд, дименгидринат, циннаризин, флунаризин, левомепразин, ондансетрон, бетастин и/или апрепитант);

лекарственные вещества для защиты от инфекций с антибиотиками или противовирусными веществами (в частности, ацикловир, амантадин, азитромицин, бакампидиллин, цефаклор, цефазолин, цефиксим, цефпрозил, цефтриаксон, хлороквин, ципрофлоксацин, клотримазол, диклоксациллин, доксициклин, эконазол, эритромицин, этамбутол, фосфомицин, флуоксациллин, флуконазол, фузидиновая ки-

слота, грамицидин, идоксуридин, индинавир, интерферон, интраконазол, изониазид, йозамицин, кетоконазол, ламивудин, ломефлоксацин, мафенид, мебендазол, мезалазин, мезлозиллин, мупироцин, миконазол, нафтифин, налидиксиновая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксациллин, окситетрациклин, пиперацillin, празиквантел, примаквим, прогуанил, рибавирин, рифабутин, римантадин, роксотромицин, саквинаквир, спектиномицин, спирамицин, ставудин, сульбактам, тейукопланин, тербинафин, тетрациклин, тетроксоприм, тикарциллин, тинидазол, тромантадин, толнафтат, ванкомицин, зидовудин и/или зальцитабин);

лекарственные вещества для лечения эректильной дисфункции (в частности, силденафил, тадалафил, варденафил, теобромин, кофеин и/или теофиллин).

В предпочтительных формах осуществления соответствующая изобретению лекарственная форма не включает в себя антибиотики в фармацевтически эффективном количестве, в частности представителей класса действующих веществ тетрациклинов. Антибиотики вредят флоре кишечника, в которой они убивают важные бактерии в кишечнике. В лекарственной форме этого изобретения этот эффект привел бы к сильным побочным действиям, потому что лекарственная форма частично растворяется лишь очень поздно.

В предпочтительных лекарственных формах соответствующая изобретению лекарственная форма не содержит ингибиторов протонного насоса. Ингибиторы протонного насоса повышают величину pH в желудке и препятствуют тем самым растворению многих лекарственных веществ из первой содержащей действующее вещество составной части, в частности слабоосновных действующих веществ.

Второе действующее вещество содержится предпочтительно в форме мелких частиц во второй части. Это означает, что средний размер частиц второго действующего вещества преимущественно составляет не более чем 300 нм. Размер частиц действующего вещества определяется посредством лазерной дифракции.

Второе действующее вещество может быть хорошо растворимым в воде действующим веществом. Второе действующее вещество является, в частности, действующим веществом, которое имеет по меньшей мере одну гидроксильную группу, по меньшей мере одну карбоксильную группу и/или по меньшей мере один постоянный заряд. Предпочтительным действующим веществом является дименгидринат.

Второе действующее вещество применяется в лекарственной форме преимущественно в количестве по меньшей мере 50 мг и более предпочтительно по меньшей мере 80 мг или особенно предпочтительно 100 мг. Количества второго действующего вещества не должны превышать преимущественно величину 400 мг, более предпочтительно 300 мг и особенно предпочтительно 200 мг.

Замедляющее средство во второй части лекарственной формы этого изобретения является преимущественно полимером, в частности полисахаридом. Предпочтительными являются целлюлозы, производные целлюлозы, альгинаты или смеси из них, могут рассматриваться, однако, также полиакрилаты, полиметакрилаты и их сополимеры и смеси. Особенно предпочтительными производными целлюлозы являются метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Производные целлюлозы делают возможным особенно благоприятное высвобождение второго действующего вещества и не проявляют неблагоприятных зависящих от pH свойств.

Предпочтительно применяется замедляющее средство, которое в водном растворе в концентрации 2 вес.% при температуре 20°C и давлении 101,325 кПа имеет вязкость по меньшей мере 1500 мПа·с. Вязкость измеряется вискозиметром с падающим шариком (DIN 53015). В зависимости от желательного замедления высвобождения второго действующего вещества может быть желательно выбирать также более высокую вязкость. Чем выше вязкость замедляющего средства, тем сильнее будет происходить замедление высвобождения. В особенно предпочтительных формах осуществления вязкость замедляющего средства составляет даже по меньшей мере 2500 мПа·с и особенно предпочтительно по меньшей мере 3500 мПа·с. Если, правда, вязкость слишком высока, второе действующее вещество высвобождается слишком медленно. Это привело бы к тому, что второе действующее вещество во время своего прохождения через желудочно-кишечный тракт при определенных условиях высвобождалось бы не полностью. Поэтому вязкость должна быть ограничена самое большее 200000 мПа·с, более предпочтительно самое большее 120000 мПа·с.

Доля этого замедляющего средства во второй части должна составлять преимущественно по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 30 вес.%. Если используется слишком малое количество замедляющего средства, соответствующий изобретению эффект не достигается. При слишком больших количествах второе действующее вещество высвобождается недостаточно быстро. Поэтому доля замедляющего средства во второй части не должна превышать величины 60 вес.%, более предпочтительно 50 вес.% и особенно предпочтительно 40 вес.%.

Кроме того, к первой и/или второй части может добавляться длинноцепочечный спирт. "Длинноцепочечный" обозначает при этом спирт с длиной цепочки по меньшей мере 10 атомов углерода, более предпочтительно по меньшей мере 12 атомов углерода и особенно предпочтительно по меньшей мере 14 атомов углерода. Длина цепочки, правда, не должна превышать величину преимущественно 20 атомов

углерода, более предпочтительно 18 и особенно 16 атомов углерода. Оказалось, что добавление длинноцепочечного спирта пригодно, чтобы замедлять высвобождение действующих веществ, в частности второго действующего вещества.

Весовая доля длинноцепочечного спирта во второй части этого изобретения составляет преимущественно по меньшей мере 5 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере 18%. При слишком малой доле длинноцепочечного спирта во второй части желательное действие не достигается. При слишком большой доле может нарушаться структурная целостность лекарственной формы. Поэтому содержание длинноцепочечного спирта во второй части составляет преимущественно самое большее 40 вес.%, более предпочтительно самое большее 35 вес.% и особенно предпочтительно, самое большее 30 вес.%.

Вторая часть в соответствующей изобретению лекарственной форме может иметь, кроме того, другие вспомогательные вещества. Эти вспомогательные вещества могут быть выбраны преимущественно из смазочных средств, придающих скользкость средств, связующих, расщепляющих средств, антиоксидантов, комплексообразователей, средств для покрытия, придающих текучесть средств, консервирующих средств, наполнителей, пластификаторов, пигментов и смесей из таких веществ.

Особенно предпочтительная форма осуществления соответствующей изобретению лекарственной формы включает в себя в качестве первого действующего вещества циннаризин, совершенно особенно предпочтительно первым действующим веществом является циннаризин и вторым действующим веществом дименгидринат. Лекарственная форма пригодна для применения в лечении головокружения любого генезиса. Поэтому и применение этой лекарственной формы для лечения головокружения любого генезиса является соответствующим изобретению.

Большим преимуществом соответствующей изобретению лекарственной формы является то, что изготавливать ее экономически выгодно.

Способ для изготовления этой лекарственной формы включает преимущественно этапы смешивания составных частей лекарственной формы, гранулирования смеси и изготовления монолитной лекарственной формы из гранулята.

Смешивание составных частей лекарственной формы происходит в формах осуществления, в которых лекарственная форма включает в себя по меньшей мере две части, преимущественно путем смешивания составных частей каждого отдельного компонента для получения по меньшей мере двух смесей этих частей. Гранулирование смеси включает в себя в формах осуществления, в которых лекарственная форма включает в себя по меньшей мере две части, преимущественно гранулирование по меньшей мере смесей частей для получения по меньшей мере двух гранулятов частей. Изготовление монолитной лекарственной формы из гранулята включает в себя в формах осуществления, в которых лекарственная форма включает в себя по меньшей мере две части, предпочтительно формование прессованием по меньшей мере двух гранулятов частей.

Составляющие соответствующую часть вещества преимущественно смешиваются и подвергаются грануляции из расплава. Преимущественно соответствующая изобретению лекарственная форма не имеет покрытия. В альтернативных формах осуществления лекарственная форма имеет покрытие, которое является хорошо растворимым.

Если должны изготавливаться две части, преимущественно смешиваются друг с другом компоненты первой части и из них изготавливается гранулят из расплава. То же самое преимущественно проводится с компонентами второй части. Гранулят, однако, можно производить также способом распыления.

Затем из гранулятов изготавливается лекарственная форма. В случае слоистых таблеток гранулят прессуется в таблетном прессе.

В предпочтительных формах осуществления способа изготовления первое действующее вещество для изготовления первой части смешивается с эмульгатором. Преимущественно действующее вещество растворяется в эмульгаторе. При необходимости может применяться растворитель. Тогда смешиваются действующее вещество, эмульгатор и растворитель. В зависимости от конкретных свойств действующего вещества и эмульгатора возможны разные растворители. Преимущественно в фармацевтической технологии применяются обычные вспомогательные вещества, в частности спирты, сложные эфиры и/или кетоны, в частности ацетон.

Эта смесь затем преимущественно напыляется на вещество-носитель. Под веществом-носителем имеется в виду выше описанные способствующие прессованию вспомогательные средства и/или замедляющие средства. Напыление может происходить преимущественно в установках с псевдоожиженным слоем.

В одной из альтернативных форм осуществления действующее вещество смешивается с эмульгатором, в частности в принудительном смесителе, и расплавляется. Эта смесь затем наносится на вещество-носитель, которым может быть способствующее прессованию вспомогательное средство и/или замедляющее средство.

Изготовленные способом плавления или альтернативным способом распыления грануляты перед прессованием могут дополняться вспомогательными веществами, такими как придающими скользкость

средствами и придающими текучесть вспомогательными средствами, и затем формироваться непосредственно в желательные части.

Если необходимо, действующее вещество предварительно измельчается, в частности в наномельнице. Полученный таким путем порошок преимущественно вводится в эмульгатор. Для введения применяется растворитель, в котором действующее вещество не растворяется, в частности вода. Введение препятствует агрегации частиц действующего вещества.

Вторая часть может изготавливаться таким же способом. Преимущественно изготавливается гранулят действующего вещества и замедляющего средства, например, путем влажного гранулирования, этот гранулят затем при необходимости со вспомогательными веществами формуется прессованием во вторую часть.

Примеры

Пример 1. Изготавливались лекарственные формы следующих составов (количественные данные, соответственно, в мг):

Первая часть	Ех. (образец ?)1	Ех. 2	Ех. 3	Назначение
Циннаризин	60	60	60	первое действующее вещество
Gelucire® 50/13	120	240	480	эмульгатор
Фарматоза (марки измельченной лактозы)	480	480	480	способствующее прессованию средство

При этом приведенные компоненты смешивались и затем путем обычной грануляции из расплава перерабатывались в гранулят и в последующем формовались прессованием в таблетки. Высвобождение определялось при pH 5,5 с использованием Paddle-Apparatur (прибор с лопастью-мешалкой).

Фиг. 1 показывает, какое влияние относительное количество эмульгатора в лекарственной форме оказывает на динамику растворения. Ордината показывает количество высвободившегося действующего вещества в процентах, абсцисса продолжительность времени в минутах. Видно, что количество эмульгатора увеличивает также количество высвободившегося действующего вещества.

Пример 2. Изготавливалась лекарственная форма, которая имела следующий состав:

Первая часть	Количество в мг	Назначение
Циннаризин	60	первое действующее вещество
Gelucire® 50/13	240	эмульгатор
Dynasan® 118	240	триглицерид
Фарматоза	480	способствующее прессованию средство
Сумма	1020	
Вторая часть		
Дименгидринат	120	второе действующее вещество
Накол 16-98	80	длинноцепочечный спирт
Метоцел Е4М (4000 сР)	120	замедляющее средство
Сумма	320	

При этом сначала смешивались друг с другом компоненты первой части и посредством грануляции из расплава перерабатывались в гранулят. После этого таким же путем перерабатывались в гранулят из расплава и компоненты второй части. Затем оба гранулята вместе в таблетном прессе формовались прессованием в лекарственную форму из двух частей.

Пример 3. Следующий пример показывает влияние триглицерида на высвобождение действующего вещества труднорастворимого действующего вещества. Опыт проводился при pH 5,5 в Paddle-Apparatur. Количественные данные о компонентах приведены в мг.

Первая часть	Ех. 4	Ех. 5	Назначение
Циннаризин	60	60	первое действующее вещество
Gelucire® 50/13	240	240	эмульгатор
Диназан 118	0	240	триглицерид
Фарматоза	480	480	способствующее прессованию средство

Фиг. 2 показывает, какое влияние триглицерид в лекарственной форме оказывает на динамику растворения первого действующего вещества. Видно, что триглицерид усиливает высвобождение циннаризина. Так, согласно Ех.5 через 480 мин в растворе находилось уже 23,6 мг циннаризина. Это неожиданно и является преимуществом, потому что циннаризин при величине pH 5,5 (водный буфер) переходит в раствор лишь самое большее до 1-2 мг. Ордината показывает высвобожденное количество действующего вещества в процентах, абсцисса - прошедшие минуты.

Пример 4. Следующий пример показывает другие опыты по определению влияния эмульгатора на количество растворенного, трудно растворимого действующего вещества. Для этого следующие составы формовались в таблетки (количественные данные, соответственно, в мг). Испытание происходило при

pH 5,5 в Bio-Dis-установке (30 мин с 15 Dip (погружений)/минута). Соответственно, через 30 мин происходила смена сосуда. Растворы оценивались фотометрически.

Первая часть	Ex. 6	Ex. 7	Назначение
Циннаризин	20	60	первое действующее вещество
Gelucire® 50/13	160	480	эмульгатор
Фарматоза, безводная	160	480	способствующее прессованию средство

Зарегистрированы следующие значения для количества растворенного циннаризина:

t [минуты]	Ex. 6	Ex. 7
30	2,14	3,92
60	1,12	2,15
90	1,27	2,26
120	0,85	2,36
150	-	2,07
180	0,45	1,57
Сумма:	5,83	14,33

Удивительно, что при увеличении общего количества действующего вещества увеличивается также абсолютное количество действующего вещества, которое растворяется. Таким образом, становится ясно, что количество высвободившегося циннаризина зависит от эмульгатора и не ограничено предельной концентрацией.

Пример 5. Следующий пример рассматривает опыт по разработке состава применяемой при необходимости оптимальной второй части соответствующей изобретению лекарственной формы. Для этого изготавливались соответствующим изобретению способом слоистые таблетки следующих составов (количественные данные, соответственно, в мг) с размерами 18×18 мм, причем для первой части использовалась плацебо-смесь.

Вторая часть	Ex. 8	Назначение
Дименгидринат	120	второе действующее вещество
Накол 16-98	80	длинноцепочечный спирт
Метоцел Е4М	120	замедляющее средство

Фиг. 3 показывает высвобождение дименгидрината из лекарственной формы. Ордината показывает высвобожденное количество в процентах, абсцисса - прошедшие минуты. Видно, что сначала в течение 60 мин из второй части быстро высвобождается дименгидринат, причем действующее вещество в последующем высвобождается медленнее и почти линейно. Замедление действующего вещества во второй части достигалось в течение более 10 ч.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма замедленного высвобождения по меньшей мере с одним первым действующим веществом и по меньшей мере одним эмульгатором, причем эмульгатор получен в результате реакции моно-, ди- и/или триглицеридов с полиэтиленгликолем, и цепочка полиэтиленгликоля представляет собой гидрофильную часть эмульгатора и соединена с липофильной частью, причем массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет 1:30-1:1, причем данная лекарственная форма представляет собой слоистую таблетку, содержащую по меньшей мере два слоя, где первый слой является первой частью, а второй слой является второй частью, причем первая часть содержит, по меньшей мере, первое действующее вещество и, по меньшей мере, эмульгатор, вторая часть содержит второе действующее вещество, а эмульгатор отсутствует, причем первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C больше чем 1, и первое действующее вещество в водном растворе при pH 7 имеет растворимость меньше чем 0,1 моль/л.

2. Лекарственная форма по п.1, в которой массовое отношение действующего вещества к эмульгатору составляет меньше чем 1:1.

3. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C больше чем 2.

4. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C самое большее 50.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой первое действующее вещество имеет н-октанол-вода коэффициент распределения ($\log P_{ОВ}$) при 20°C самое большее 100.

6. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой первое действующее вещество является циннаризином или солью циннаризина.

7. Лекарственная форма по п.1, в которой указанные части содержат разные действующие вещества.

8. Лекарственная форма по любому из пп.1-7, в которой второе действующее вещество можно растворить в водном растворе в количестве более чем 0,5 моль/л.

9. Лекарственная форма по п.8, в которой во второй части содержится замедляющее средство.

10. Лекарственная форма по п.8 или 9, в которой первое действующее вещество является циннаризином или солью циннаризина и второе действующее вещество является дименгидрином.

11. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой слоистая таблетка представляет собой таблетку "ядро-оболочка".

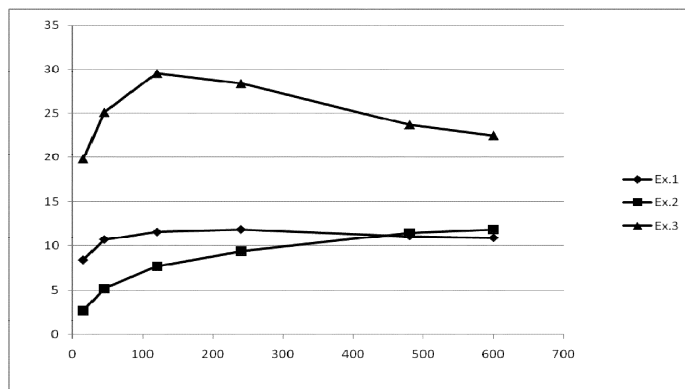
12. Способ изготовления лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий этапы

смешивания компонентов лекарственной формы,

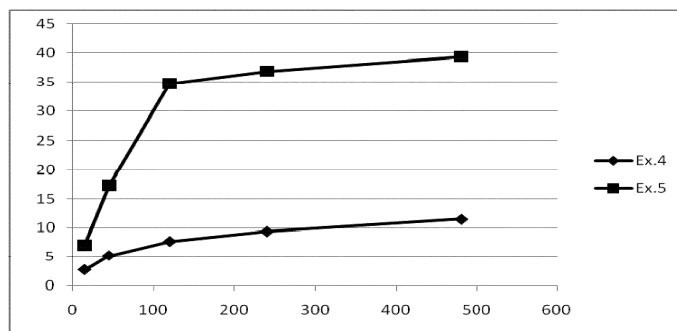
гранулирования смеси и

изготовления монолитной лекарственной формы из гранулята.

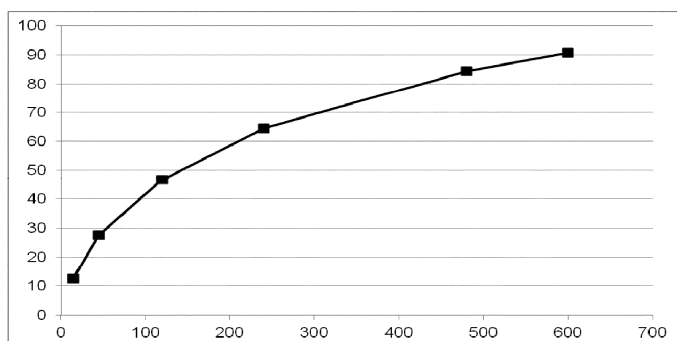
13. Применение лекарственной формы по любому из пп.1-11 в терапевтическом способе лечения головокружения любого генеза.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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