

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036278**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.10.21**

(21) Номер заявки  
**201691924**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.03.26**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

---

(31) **14161997.3; 14162001.3**

(32) **2014.03.27**

(33) **EP**

(43) **2017.02.28**

(86) **PCT/EP2015/056593**

(87) **WO 2015/144830 2015.10.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЮСБ ФАРХИМ С.А. (CN)**

(72) Изобретатель:  
**Фанара Доменико, Гул Джонатан,  
Делер Мишель (BE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) US-A1-2012010218  
JP-A-2009114069  
WO-A2-2011110939  
US-A1-2006083786  
US-A1-2002032217

(57) В изобретении описана фармацевтическая композиция в твердой форме для перорального введения левоцетиризина дигидрохлорида в качестве активного ингредиента в разовой дозе от 0,50 до 25 мг, включающая активные гранулы, содержащие активный ингредиент, полиольную фракцию, содержащую один или большее количество твердых растворимых в воде полиолов с молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, при отношении количества молей полиольной фракции к количеству молей активного ингредиента, составляющем более 50, по меньшей мере один твердый растворимый в воде полиол представляет собой маннит и буферную систему для поддержания pH фармацевтической композиции в диапазоне от 4,0 до 7,0 при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

**B1**

**036278**

**036278**

**B1**

Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей в качестве активного ингредиента левоцетиризин, а также его фармацевтически приемлемые соли и их смеси.

Этот активный ингредиент при пероральном введении является активным и селективным антагонистом гистаминового рецептора H<sub>1</sub>. Он описан в EP 0058146, содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Примеры этого соединения включают левоцетиризин, (S)-энантиомер цетиризина, в форме его дигидрохлорида выпускающийся под торговым названием ксизал®.

В международной заявке на патент WO 03/059328 описана так называемая композиция, представляющая собой "сухой сироп" (сухая порошкообразная смесь, которую перед использованием разбавляют водой (восстанавливают)), полученная из смеси двух компонентов, приготовленная в виде гранул, один компонент содержит в качестве активного ингредиента цетиризин или левоцетиризин и содержит в качестве инертных наполнителей бета-циклодекстрин, ацесульфам К, моногидрат лактозы и цитрат натрия (в качестве подщелачивающего вещества), и другой компонент содержит маннит и вкусовое вещество. Сначала компоненты уплотняли (сухое гранулирование), размалывали и просеивали так, что получали гранулы двух типов, одни гранулы содержали цетиризин или левоцетиризин, и другие содержали маннит, использующийся в качестве полиола. Конечную композицию, представляющую собой сухой сироп, получали путем смешивания гранул двух типов.

Кроме того, в заявке WO 03/059328 показано, что полиолы могут вступать в реакцию с левоцетиризином или цетиризином и что их можно классифицировать как очень реакционноспособные полиолы (а именно, полиолы, обладающие молекулярной массой, равной менее 300 г/моль) или реакционноспособные полиолы (а именно, полиолы, обладающие молекулярной массой, равной от 300 до 950 г/моль, за исключением лактозы). Во избежание разложения необходимо, чтобы отношение количества молей очень реакционноспособного полиола, находящегося в непосредственном соприкосновении с активным ингредиентом, к количеству молей активного ингредиента не превышало 10, предпочтительно, чтобы оно не превышало 5. Поэтому во избежание непосредственного соприкосновения с активным ингредиентом очень реакционноспособных полиолов, содержащихся в избытке, превышающем 10-кратный, препарат необходимо разделять на два компонента.

В заявке на патент US 2002/032217 описана включающая цетиризин композиция, содержащая в качестве агента, маскирующего вкус, циклодекстрин.

Задачей настоящего изобретения является получение фармацевтических композиций для перорального введения, находящихся в твердой форме и предназначенных для применения для детей в возрасте от 6 месяцев и для взрослых. Поскольку при упаковке необходимо избегать колебания величины дозы, концентрацию активного ингредиента в препарате необходимо уменьшить до концентрации, меньшей, чем концентрация, указанная в качестве примера в WO 03/059328, чтобы обеспечить получение наименьших доз и достаточной массы содержимого. Кроме обеспечения этой низкой концентрации необходимо, чтобы композиция, включающая гранулы, являлась стабильной и однородной.

Кроме того, задачей настоящего изобретения также является получение композиций для перорального введения, обладающих приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью при их диспергировании в воде или непосредственным проглатыванием, при сохранении оптимальной кинетики немедленного высвобождения активного ингредиента.

Кроме того, задачей настоящего изобретения также является получение твердой разовой дозы фармацевтической композиции, которая образует прозрачный раствор или, альтернативно, однородную полупрозрачную суспензию, при ее диспергировании в стакане воды.

Одним из объектов настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, которую можно вводить перорально и обеспечить немедленное высвобождение фармацевтически активных ингредиентов. При использовании в настоящем изобретении термин "композиция немедленного высвобождения" означает композицию, обеспечивающую такое высвобождение при растворении *in vitro*, как описанное в руководстве FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) (Guidance for industry dissolution testing for oral dosage form FDA 1997). По данным исследования по методике растворения USP2 композиция обычно обеспечивает высвобождение при растворении *in vitro*, составляющее не менее 80% за 30 мин и предпочтительно составляющее не менее 85% за 15 мин.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что указанные выше затруднения можно преодолеть путем использования препарата, содержащего активные гранулы одного типа, приготовленные в рамках способа получения фармацевтической композиции, несмотря на содержание обладающего низкой молекулярной массой полиола. Это можно осуществить только путем забуферивания водного раствора активного ингредиента во время проведения способа получения активных гранул. Таким образом получают однородную дисперсию активного ингредиента, обеспечивая при этом хорошую стабильность активного ингредиента в грануле и в конечной фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, находящимся в твердой форме, обеспечивающим пероральное введение разовой дозы использующегося в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида, находящейся в диапазоне, составляющем от 0,50 до 25,00 мг, и включающим активные гранулы, содержащие

активный ингредиент;

полиольную фракцию, содержащую один или большее количество твердых растворимых в воде полиолов, обладающих молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, и при отношении количества молей полиольной фракции к количеству молей активного ингредиента, составляющем более 50; и буферную систему.

Активная гранула, приготовленная в рамках способа получения фармацевтической композиции, обычно содержит только один активный ингредиент, она не содержит никакого другого лекарственного средства.

Фармацевтические композиции, включающие активные гранулы, обычно содержат только один активный ингредиент, они не содержат никакого другого лекарственного средства.

Левоцетиризиндигидрохлорид является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, содержащимся в композиции.

Предпочтительно, если композиция включает активные гранулы одного типа. Предпочтительно, если все активные гранулы, включенные в композицию, содержат активный ингредиент.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обеспечивает пероральное введение разовой дозы активного ингредиента, находящейся в диапазоне, составляющем от 1,00 до 10,00 мг.

Все выраженные в процентах (%) количества являются массовыми (мас.%), если не указано иное.

Термин "растворимый в воде" полиол, означает полиол, по меньшей мере умеренно растворимый в воде при комнатной температуре и при атмосферном давлении в соответствии с определением, приведенным в Европейской фармакопее, издание 7.

Твердый полиол определен как полиол, который не является жидким при комнатной температуре и при атмосферном давлении.

Термин "разовая доза" означает количество фармацевтической композиции, подходящее для введения необходимой дозы активного ингредиента и при этом подходящее для соблюдения пациентом режима лечения и для обработки.

При использовании в настоящем изобретении термин "активные гранулы" означает отдельные частицы, которые содержат активный ингредиент. Активные гранулы получены фармацевтически приемлемым способом, и они состоят из небольших частиц разной или одинаковой природы, объединенных в более крупную частицу, или из отдельных частиц, образованных из ингредиентов разной природы, или на которые нанесено покрытие из разных ингредиентов. Отдельные твердые исходные вещества, входящие в состав фармацевтической композиции, не рассматриваются как активные гранулы.

Обычно средний размер частиц активных гранул, полученных в рамках способа получения фармацевтической композиции, находится в диапазоне, составляющем от 50 до 1000 мкм. Предпочтительно, если средний размер частиц этих активных гранул находится в диапазоне, составляющем от 100 до 800 мкм. Наилучшие результаты получены при использовании активных гранул, обладающих средним размером частиц, находящимся в диапазоне, составляющем от 150 до 600 мкм.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обычно содержит от 0,1 до 4,0 мас.% активного соединения в пересчете на полную массу композиции. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,1 до 2,0 мас.% активного соединения в пересчете на полную массу композиции. Более предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,1 до 1,5 мас.% активного соединения в пересчете на полную массу композиции. Более предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,1 до 1,0 мас.% активного соединения в пересчете на полную массу композиции.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100%, предпочтительно от 50 до 100% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции; если содержание активных гранул в фармацевтической композиции составляет менее 100%, то композиция дополнена внегранулярными инертными наполнителями.

Активная гранула обычно содержит полиольную фракцию при отношении количества молей полиола к количеству молей активного ингредиента, превышающем 50, предпочтительно превышающем 75 и более предпочтительно превышающем 100.

В предпочтительном варианте осуществления, в котором фармацевтическая композиция представляет собой сухой сироп, активная гранула содержит полиольную фракцию при отношении количества молей полиола к количеству молей активного ингредиента, превышающем 100, предпочтительно превышающем 150 и более предпочтительно превышающем 200.

Активная гранула обычно содержит по меньшей мере твердый растворимый в воде полиол, обладающий молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, предпочтительно равной менее 350 г/моль.

Примерами полиолов являются сорбит, ксилит, мальтит, декстроза, сахароза, маннит, мальтоза, изомальт, лактоза и их смесь. Наиболее предпочтительно, если полиольная фракция не содержит лактозу.

Предпочтительно, если полиолами являются мальтит, декстроза, маннит, изомальт и их смесь. Наилучшие результаты получены при использовании маннита.

Активная гранула содержит не менее 50% полиольной фракции, обычно не менее 60% полиольной фракции и предпочтительно не менее 70% полиольной фракции в пересчете на полную массу гранулы.

Лактозу можно использовать в качестве наполнителя в фармацевтической композиции или в активной грануле, но она не рассматривается, как компонент полиольной фракции.

Активная гранула содержит буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH всей фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 3,5 до 7,5, предпочтительно в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0, и более предпочтительно в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды. Наилучшие результаты получены при использовании буферной системы, обладающей значением pH, находящимся в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ .

Значение pH измеряют при комнатной температуре.

Термин "буферная система" означает соединение, используемое для обеспечения устойчивости к изменению значения pH, происходящему при разбавлении или добавлении кислоты или щелочи. Примерами буферных систем являются полученные из фармацевтически приемлемых солей, например, фосфата, цитрата, тартрата, ацетата, fumarата, глюконата, или полученные с использованием соответствующих родственных им кислот и использующиеся без обработки или в комбинации с соответствующей родственной им кислотой/солью, или их смеси. Наилучшие результаты получены при использовании буферов, содержащих цитрат натрия, или при использовании буферов, содержащих цитрат натрия в комбинации с родственными ему кислотами. Если соли или кислоты используют без обработки, то значение pH можно отрегулировать до обеспечения целевого значения с использованием соответствующих фармацевтически приемлемых кислот или оснований, т. е. получить буферную систему.

Активные гранулы, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно содержат буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды. Эта концентрация соответствует сумме концентраций разных веществ, входящих в состав буферной системы.

Предпочтительно, если активные гранулы, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $8 \times 10^{-3}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

Более предпочтительно, если активные гранулы, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат буферную систему при концентрации, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

В предпочтительном варианте осуществления активные гранулы содержат по меньшей мере дополнительный растворимый в воде инертный наполнитель.

Он обычно выбран из группы, включающей использующийся в качестве связующего растворимый в воде полимер, использующийся в качестве маскирующего вкус агента и/или в качестве связующего циклодекстрин, или их смеси.

Термин "растворимый в воде инертный наполнитель" означает инертный наполнитель, по меньшей мере умеренно растворимый в воде при комнатной температуре и при атмосферном давлении в соответствии с определением, приведенным в Европейской фармакопее, издание 7.

При использовании в настоящем изобретении "растворимый в воде полимер" означает полимер, обладающий растворимостью при комнатной температуре и при атмосферном давлении, превышающей 5 мг/мл.

Растворимый в воде полимер выбран из числа фармацевтически приемлемых полимерных связующих.

При использовании в настоящем изобретении термин "связующее" определен как средство, способное связывать вместе отдельные частицы во время процедуры гранулирования и обеспечивающее слипание частиц после сушки. Связующее может представлять собой одно соединение или смесь соединений.

Растворимый в воде полимер обычно выбран из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидинон, сополимер поливинилпирролидинона с винилацетатом; поливинилацетат, поливиниловый спирт и их смесь.

Предпочтительно, если им является гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

Отношение массы растворимого в воде полимера к массе активной гранулы обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 10%. Предпочтительно, если отношение массы растворимого в воде полимера к массе активной гранулы находится в диапазоне, составляющем от 0 до 5%. Более предпочтительно, если отношение массы растворимого в воде полимера к массе активной гранулы находится в диапазоне, составляющем от 0 до 2%.

В качестве агента, маскирующего вкус, обычно используют циклодекстрин. Он выбран из группы, включающей альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин, простой сульфоалкиловый эфир циклодекстрина, гамма-циклодекстрин или их

смесь.

Предпочтительно, если им является бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин и гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

Отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 6.

Предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 5. Более предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 4.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает активные гранулы, обычно активные гранулы, обладающие особым составом.

Предпочтительно, если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, не включает никаких гранул, полученных в рамках способа получения композиции, которые не содержат активный ингредиент. Все активные гранулы, полученные в рамках способа получения фармацевтической композиции, обязательно содержат полиольную фракцию, содержащую один или большее количество твердых растворимых в воде полиолов, которые, за исключением лактозы, обладают молекулярной массой, равной менее 950 г/моль. Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, не включает никаких активных гранул, полученных в рамках способа получения фармацевтической композиции, которые не содержат буферную систему. Предпочтительно, если все активные гранулы, полученные в рамках способа получения фармацевтической композиции, содержат активный ингредиент, полиольную фракцию, содержащую один или большее количество твердых растворимых в воде полиолов, обладающих молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, и буферную систему.

Активная гранула и/или композиция в качестве инертного наполнителя обычно содержит фармацевтически приемлемый подсластитель и вкусовые вещества. Предпочтительно, если эти инертные наполнители выбраны из числа растворимых в воде инертных наполнителей.

Подсластители обычно выбраны из группы, включающей аспартам, ацесульфам калия, цикламаты, декстрозу, фруктозу, ацесульфам, сукралозу, производные стевииозида, сахарин, сахаринат натрия или их смесь.

Предпочтительно, если подсластители выбраны из группы, включающей аспартам, ацесульфам калия, сукралозу или производные стевииозида.

Предпочтительно, если подсластителем является ацесульфам калия и сукралоза.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обычно содержит от 0,0 до 3,0 мас.% подсластителя в пересчете на полную массу композиции.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция содержит от 0,0 до 2,0 мас.% подсластителя. Более предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,0 до 1,0 мас.% подсластителя в пересчете на полную массу композиции.

Вкусовые вещества, подходящие для применения для задач настоящего изобретения, обычно включают эфирные масла и синтетические вкусовые вещества, такие как цитрусовые масла, фруктовые эссенции, масло мяты перечной, масло мяты кудрявой, гвоздичное масло, винтергреновое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло и т.п. В объем настоящего изобретения также входят другие искусственные вкусовые вещества, известные специалистам в данной области техники.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обычно содержит от 0,0 до 1,0 мас.% вкусового вещества. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,0 до 0,5 мас.% вкусового вещества. Более предпочтительно, если она содержит от 0,0 до 0,25 мас.% вкусового вещества.

В предпочтительном варианте осуществления активная гранула и/или композиция содержит технологическую добавку.

Технологическая добавка обычно выбрана из группы, включающей агент, улучшающий сыпучесть, агент, уменьшающий липкость, противоспениватель, пластификаторы, эмульгатор, стабилизатор или их смесь. Предпочтительно, если агент, уменьшающий липкость выбран из группы, включающей тальк, коллоидный диоксид кремния, алюмосиликат магния (неусилин), трисиликат магния, крахмал, трикальцийфосфат, стеарилфумарат натрия, трикальцийфосфат, порошкообразную целлюлозу, бикарбонат натрия, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция, костяной фосфат, силикаты натрия, силикат кальция, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, бентонит, силикат алюминия, стеариновую кислоту, полидиметилсилоксан, маннит или их смесь. Агент, уменьшающий липкость, также может выступать в роли агента, улучшающего сыпучесть.

Предпочтительно, если противоспенивающий агент получен из силикона или производного силикона.

Предпочтительно, если пластификатор выбран из группы, включающей глицерин, жирные кислоты, фталат, обладающий низкой молекулярной массой полиэтиленгликоль, цитрат или их смесь.

Предпочтительно, если эмульгатор выбран из группы, включающей лецитин, лейцин, сульфосукцинат натрия, пропиленгликольальгинат, цетилпальмитат, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт, по-

локсамер, простой полиоксилцетостеариловый эфир, полисорбаты, лаурилсульфат натрия, витамин Е, полиэтиленгликольсукцинат, глицерилмоностеарат, стеариновую кислоту, полиоксиэтиленстеарат, пропиленгликольмонолаурат, стеарат кальция, глицерилмоноолеат, поливиниловый спирт, полиоксиглицериды, пальмитат сахарозы, простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена или их смесь.

Предпочтительно, если стабилизатор выбран из группы, включающей желатин, пропиленгликольальгинат, кросповидон, пропиленгликоль, стеарат алюминия, альгинат натрия, инулин, пектин, альбумин, стеарат сахарозы, аргинин, пролин, аскорбилпальмитат, триэтанолламин, миристиловый спирт, глицерилмоноолеат, бутилированный гидроксизол, трегалозу или их смесь.

Композиция необязательно содержит окрашивающие агенты.

В предпочтительном варианте осуществления в дополнение к растворимому в воде полиолу активная гранула и/или композиция содержит другой разбавитель.

Разбавитель определен как фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, который придает объем и обеспечивает точное дозирование содержащих низкую дозу фармацевтических композиций.

Предпочтительно, если разбавитель выбран из группы, включающей фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, сорбит, ксилит, мальтит, декстрозу, сахарозу, маннит, мальтозу, изомальт, лактозу, мальтодекстрин, крахмал, карбонат кальция или их смесь.

Активная гранула и/или композиция обычно содержит разбавитель в количестве, составляющем от 0 до 75%, предпочтительно от 0 до 50% в пересчете на полную массу гранулы или композиции.

В предпочтительном варианте осуществления активная гранула и/или композиция может содержать разрыхлитель.

Разрыхлитель определен, как фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, который набухает при соприкосновении с водой и способствует диспергированию или растворению препарата.

Предпочтительно, если разрыхлитель выбран из группы, включающей, но не ограничиваясь только ими, натриевую соль гликолята крахмала, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, сшитый поливинилпирролидинон, натриевую соль кроскармеллозы, микрокристаллическую целлюлозу или их смесь.

Активная гранула и/или композиция обычно содержит разрыхлитель в количестве, составляющем от 0 до 15%, предпочтительно от 0 до 10% в пересчете на полную массу гранулы или композиции.

Кроме того, к фармацевтической композиции можно добавить дополнительные внутри- и внегранулярные фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

В предпочтительном варианте осуществления композиция и/или активная гранула, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать одно или большее количество наружных покрытий, т.е. последний растворимый в воде слой покрытия, который можно нанести на активную гранулу или на всю конечную композицию. Композиции покрытий известны специалистам.

Количество наружного покрытия обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 25% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции или активной гранулы.

Предпочтительно, если количество наружного покрытия находится в диапазоне, составляющем от 0 до 20% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции или активной гранулы.

В предпочтительном варианте осуществления наружное покрытие содержит фармацевтически приемлемые полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидинон, сополимер поливинилпирролидинона с винилацетатом, поливинилацетат, поливиниловый спирт или их смесь. Предпочтительно, если полимерами являются гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти указанные активные гранулы содержат

от 0,1 до 2,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции; и

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,5% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0; и

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 6; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 10%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризина в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 350 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0; и

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 6; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 10%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 2,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 60% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $1 \times 10^{-4}$  до  $8 \times 10^{-3}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 5; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 5%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,5% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 350 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 350 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%; или их смесь.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% маннита в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%; или их смесь;

подсластитель и  
вкусовое вещество.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% маннита в пересчете на полную массу композиции;

использующиеся в качестве буферной системы цитрат натрия, лимонную кислоту или их смесь при концентрации буферной системы, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

использующийся в качестве растворимого в воде инертного наполнителя бета-циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4;

подсластитель и  
вкусовое вещество.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, и внегранулярный компонент, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции; и

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0;

подсластитель; и

внегранулярный компонент содержит вкусовое вещество.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, и внегранулярный компонент, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции; и

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0;

внегранулярный компонент содержит разбавитель, подсластитель и вкусовое вещество.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, и внегранулярный компонент, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% твердого растворимого в воде полиола, обладающего молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции; и

буферную систему при концентрации буферной системы, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$ , если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды, которая способствует поддержанию значения pH фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

использующийся в качестве растворимого в воде инертного наполнителя бета-циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4;

растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%;

подсластитель;

внегранулярный компонент содержит агент, улучшающий сыпучесть, вкусовое вещество и разбавитель.

В одном варианте осуществления активная гранула состоит из ядра, на которое нанесено по меньшей мере два покрытия, первое покрытие используют для того, чтобы изолировать ядро от активного ингредиента, который является вторым покрытием.

В предпочтительном варианте осуществления полиольная фракция включена в ядро с покрытием.

В этом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, находящейся в твердой форме, обеспечивающей пероральное введение разовой дозы используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида, находящейся в диапазоне, составляющем от 0,50 до 25,00 мг, и включающей активные гранулы, указанные активные гранулы содержат

ядро, которое содержит по меньшей мере твердую растворимую в воде полиольную фракцию, обладающую молекулярной массой, равной менее 950 г/моль;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере инертный наполнитель; и

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее активный ингредиент и буферную систему.

Предпочтительно, если активные гранулы получают в рамках способа получения фармацевтической композиции.

Ядро содержит не менее 50% полиольной фракции; обычно не менее 60% полиольной фракции и предпочтительно не менее 70% полиольной фракции в пересчете на полную массу ядра.

В предпочтительном варианте осуществления ядро содержит другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители, такие как разбавитель, подсластитель, вкусовое вещество или другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители, известные специалисту в данной области техники, или их смесь. Предпочтительно, если эти инертные наполнители выбраны из числа растворимых в воде инертных наполнителей.

Обычно масса ядра составляет от 50 до 99 мас.% в пересчете на полную массу гранулы. Предпочтительно, если масса ядра составляет от 60 до 98 мас.% в пересчете на полную массу гранулы. Более предпочтительно, если масса ядра составляет от 70 до 97 мас.% в пересчете на полную массу гранулы.

Предпочтительно, если ядро не содержит никакого активного ингредиента. Предпочтительно, если ядро не содержит никакого другого лекарственного средства.

Первое покрытие предназначено для того, чтобы изолировать ядро от второго покрытия. Первое покрытие содержит по меньшей мере инертный наполнитель.

Инертный наполнитель, содержащийся в первом покрытии, выбран из группы, включающей растворимый в воде полимер, дисперсию полимера, циклодекстрин и их смеси. Предпочтительно, если инертным наполнителем является циклодекстрин или растворимый в воде полимер.

При использовании в настоящем изобретении "растворимый в воде полимер" означает полимер, обладающий растворимостью при комнатной температуре и при атмосферном давлении, превышающей 5 мг/мл.

Растворимый в воде полимер обычно выбран из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидинон, сополимер поливинилпирролидинона с винилацетатом; поливинилацетат, поливиниловый спирт и их смесь. Предпочтительно, если им является гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

При использовании в настоящем изобретении "дисперсия полимера" означает материал, содержащий более, чем одну фазу, где по меньшей мере одна из фаз содержит тонкоизмельченные полимеры, диспергированные в непрерывной фазе в виде жидкости.

Дисперсия полимера обычно выбрана из группы, включающей дисперсии полиакрилата, сополимеров полиметакрилата и их смеси.

В качестве агента, маскирующего вкус, обычно используют циклодекстрин. Он выбран из группы, включающей альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин, простой сульфоалкиловый эфир циклодекстрина, гамма-циклодекстрин или их смесь.

Предпочтительно, если им является бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин и гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

Отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося в первом покрытии, к количеству молей активного ингредиента обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 6. Предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося в первом покрытии, к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 5. Более предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося в первом покрытии, к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 4.

Отношение массы полимера, содержащегося в первом покрытии, к массе ядра обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 25. Предпочтительно, если отношение массы полимера, содержащегося в первом покрытии, к массе ядра находится в диапазоне, составляющем от 0 до 23. Более предпочтительно, если отношение массы полимера, содержащегося в первом покрытии, к массе ядра находится в диапазоне, составляющем от 0 до 20.

В предпочтительном варианте осуществления первое покрытие содержит буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH первого покрытия и всей фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 3,5 до 7,5, обычно в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0, предпочтительно в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5. Наилучшие результаты получены при использовании буферной системы, обладающей значением pH, находящимся в диапазоне, составляющем 5,5±0,5.

Первое покрытие обычно содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды. Эта концентрация соответствует сумме концентраций разных веществ, входящих в состав буферной системы.

Предпочтительно, если первое покрытие содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $8 \times 10^{-3}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

Более предпочтительно, если первое покрытие содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

В предпочтительном варианте осуществления первое покрытие и/или второе покрытие и/или композиция содержит технологическую добавку.

Технологическая добавка обычно выбрана из группы, содержащей агенты, улучшающие сыпучесть, агент, уменьшающий липкость, противовспениватель, пластификаторы, эмульгатор, стабилизатор или их смесь.

Масса первого покрытия обычно составляет от 0 до 40 мас.% в пересчете на полную массу гранулы. Предпочтительно, если масса первого покрытия составляет от 0 до 30 мас.% в пересчете на полную мас-

су гранулы. Более предпочтительно, если масса первого покрытия составляет от 0 до 25 мас.% в пересчете на полную массу гранулы.

Первое покрытие необязательно содержит дополнительные инертные наполнители, такие как, вкусовое вещество, окрашивающий агент.

Предпочтительно, если первое покрытие не содержит никакого активного ингредиента.

Предпочтительно, если первое покрытие не содержит никакого другого лекарственного средства.

Второе покрытие содержит активный ингредиент.

Масса второго покрытия, предлагаемого в настоящем изобретении, обычно составляет от 0,5 до 40 мас.% в пересчете на полную массу гранулы. Предпочтительно, если масса второго покрытия, предлагаемого в настоящем изобретении, составляет от 1 до 30 мас.% в пересчете на полную массу гранулы. Более предпочтительно, если масса второго покрытия, предлагаемого в настоящем изобретении, составляет от 1,0 до 20 мас.% в пересчете на полную массу гранулы.

Второе покрытие содержит буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH второго покрытия и всей фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем от 3,5 до 7,5, обычно в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0, предпочтительно в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5. Наилучшие результаты получены при использовании буфера, обладающего значением pH, находящимся в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ .

Второе покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении, обычно содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, если композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды. Предпочтительно, если второе покрытие содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $1 \times 10^{-4}$  до  $8 \times 10^{-3}$  моль/л, если композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды. Более предпочтительно, если второе покрытие содержит буферную систему при концентрации, составляющей от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л, если композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

Второе покрытие обычно содержит от 0,1 до 4 мас.% активного ингредиента в пересчете на полную массу фармацевтической композиции.

Второе покрытие обычно содержит по меньшей мере фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Фармацевтически приемлемым инертным наполнителем обычно является циклодекстрин, растворимый в воде полимер, использующийся в качестве связующего, и необязательно другой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, известный специалисту в данной области техники, или их смесь.

В качестве агента, маскирующего вкус, обычно используют циклодекстрин. Он выбран из группы, включающей альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин, простой сульфоалкиловый эфир циклодекстрина, гамма-циклодекстрин или их смесь.

Предпочтительно, если им является бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин и гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

Отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося во втором покрытии, к количеству молей активного ингредиента обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 6. Предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося во втором покрытии, к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 5. Более предпочтительно, если отношение количества молей циклодекстрина, содержащегося во втором покрытии, к количеству молей активного ингредиента находится в диапазоне, составляющем от 0 до 4.

Растворимый в воде полимер обычно выбран из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидинон, сополимер поливинилпирролидинона с винилацетатом, поливинилацетат, поливиниловый спирт и их смесь.

Предпочтительно, если им является гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

Отношение массы растворимого в воде полимера к массе гранулы обычно находится в диапазоне, составляющем от 0 до 10%. Предпочтительно, если отношение массы полимера к массе гранулы находится в диапазоне, составляющем от 0 до 5%. Более предпочтительно, если отношение массы полимера к массе гранулы находится в диапазоне, составляющем от 0 до 2%.

Второе покрытие необязательно содержит технологическую добавку, подсластитель, вкусовое вещество, окрашивающий агент или их смеси. Примеры технологических добавок приведены выше.

Второе покрытие необязательно содержит подсластители.

Подсластители обычно выбраны из группы, включающей аспартам, ацесульфам калия, цикламаты, сукралозу, производные стевियोзида, сахарин, сахаринат натрия или их смесь.

Предпочтительно, если подсластители выбраны из группы, включающей аспартам, ацесульфам калия, сукралозу или производные стевियोзида.

Более предпочтительно, если подсластителем является ацесульфам калия и сукралоза.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обычно содержит от 0,0 до 3,0 мас.% подсластителя в пересчете на полную массу композиции.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция содержит от 0,0 до 2,0 мас.% подсластителя. Более предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,0 до 1,0 мас.% подсластителя в пересчете на полную массу композиции.

Вкусовые вещества, подходящие для применения для задач настоящего изобретения, обычно включают эфирные масла и синтетические вкусовые вещества, такие как цитрусовые масла, фруктовые эссенции, масло мяты перечной, масло мяты кудрявой, гвоздичное масло, винтергеновое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло и т. п. В объем настоящего изобретения также входят другие искусственные вкусовые вещества, известные специалистам в данной области техники.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обычно содержит от 0,0 до 1,0 мас.% вкусового вещества. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 0,0 до 0,5 мас.% вкусового вещества. Более предпочтительно, если она содержит от 0,0 до 0,25 мас.% вкусового вещества.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, обеспечивающая пероральное введение разовой дозы используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида, находящейся в диапазоне, составляющем от 1,00 до 10,00 мг, включает

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере бета-циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей левоцетиризина находится в диапазоне, составляющем от 0 до 3, и также содержащее буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды;

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризин, по меньшей мере растворимый в воде инертный наполнитель и буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды; и

необязательно растворимое в воде конечное покрытие, нанесенное на второе покрытие.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция содержит

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере гидроксипропилметилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу; и

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризин и по меньшей мере циклодекстрин, и также содержащее буферную систему, которая способствует поддержанию значения pH в диапазоне, составляющем от 4,5 до 6,5, если фармацевтическая композиция, содержащая 5 мг активного ингредиента, растворена в 100 мл воды.

В предпочтительном варианте осуществления композиции и/или гранулы, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать один или большее количество наружных покрытий, т.е. растворимый в воде конечный слой покрытия. Композиции покрытий известны специалисту в данной области техники.

Масса наружного покрытия обычно составляет от 0 до 25% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции или гранулы. Предпочтительно, если масса наружного покрытия составляет от 0 до 20% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции или гранулы.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция обеспечивает пероральное введение разовой дозы используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризина, находящейся в диапазоне, составляющем от 0,5 до 25 мг, и включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

ядро, которое содержит по меньшей мере твердый растворимый в воде полиол, обладающий молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, масса указанного ядра составляет от 60 до 99 мас.% в пересчете на полную массу гранулы,

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере основной инертный наполнитель, масса указанного первого покрытия составляет от 1 до 40 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы,

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризиндигидрохлорид и буферную систему; масса указанного второго покрытия составляет от 0,5 до 40 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы, и масса левоцетиризиндигидрохлорида составляет от 0,1 до 2% в пересчете на полную массу композиции; и

необязательно растворимое в воде конечное покрытие, нанесенное на второе покрытие.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция обеспечивает пероральное введение разовой дозы используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида, находящейся в диапазоне, составляющем от 1 до 10 мг, и включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит, масса этого ядра составляет от 50 до 99 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее в качестве основного инертного наполнителя циклодекстрин, отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей левоцетиризиндигидрохлорида находится в диапазоне, составляющем от 0 до 6, или растворимый в воде полимер; отношение массы полимера, содержащегося в первом покрытии, к массе ядра, находится в диапазоне, составляющем от 0 до 15, и необязательно содержащее буферную систему, которая способствует поддержанию значения рН в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0; масса указанного первого покрытия составляет от 1 до 40 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы;

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризиндигидрохлорид и буферную систему которая способствует поддержанию значения рН в диапазоне, составляющем от 4,0 до 7,0; масса указанного второго покрытия составляет от 0,5 до 40 мас.% в пересчете на полную массу гранулы, и масса левоцетиризиндигидрохлорида составляет от 0,1 до 1% в пересчете на полную массу композиции; и

необязательно растворимое в воде конечное покрытие, нанесенное на второе покрытие.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция обеспечивает пероральное введение разовой дозы используемого в качестве активного ингредиента левоцетиризиндигидрохлорида, находящейся в диапазоне, составляющем от 1 до 10 мг, и включает активные гранулы в количестве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит, и масса ядра составляет от 70 до 97 мас.% в пересчете на полную массу гранулы;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее в качестве основного инертного наполнителя циклодекстрин, при отношении количества молей циклодекстрина к количеству молей левоцетиризиндигидрохлорида, находящегося в диапазоне, составляющем от 0 до 4, или растворимый в воде полимер; отношение массы полимера, содержащегося в первом покрытии, к массе ядра, находится в диапазоне, составляющем от 0 до 10, и необязательно также содержащее буферную систему, которая способствует поддержанию значения рН в диапазоне, составляющем от 5,0 до 6,0; масса указанного первого покрытия составляет от 1 до 25 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы;

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризиндигидрохлорид и буферную систему которая способствует поддержанию значения рН в диапазоне, составляющем от 5,0 до 6,0; масса указанного второго покрытия составляет от 1 до 20 мас.% в пересчете на полную массу активной гранулы, и масса левоцетиризиндигидрохлорида составляет от 0,1 до 1% в пересчете на полную массу композиции; и

необязательно подсластитель.

На второе покрытие необязательно наносят растворимое в воде конечное покрытие.

Внегранулярный компонент необязательно содержит агент, улучшающий сыпучесть, разбавитель и/или вкусовое вещество.

Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции. Для получения подходящей буферной системы можно использовать кислоту, такую как HCl, или основание, такое как NaOH.

Затем композицию можно обработать и приготовить различные формы для перорального введения, включая таблетки, таблетки, распадающиеся при пероральном введении, и капсулы.

Композицию не обрабатывают для получения шипучих таблеток. Предпочтительно, если она не содержит никаких агентов, которые приводят к выделению газа, таких как комбинация безводной лимонной кислоты/винной кислоты и бикарбоната натрия, которая при взаимодействии с водой дает диоксид углерода и при этом происходит выделение газа. Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является нешипучей формой.

Таблетки могут представлять собой жевательные таблетки или они могут быть предназначены для разгрызания или сосания.

Композиции также можно использовать без обработки, и они могут называться сухим сиропом или гранулятом.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой распадающуюся при пероральном введении таблетку или гранулят, помещенный в соответствующую упаковку, такую как капсула, пакет-саше или бутылка.

Сухой сироп или гранулят определен как твердая композиция, такая как, например, гранулы, предназначенная для перорального введения в этой форме или после добавления к жидкости. Препарат этого типа обеспечивает некоторые преимущества для пациентов, для которых затруднительно проглатывание

цельных дозированных форм, таких как таблетки, и при его использовании можно менять в широких пределах дозу и режим введения.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что после того, как фармацевтическую композицию, находящуюся в форме гранул, помещают на язык, она практически немедленно диспергируется и не остается зернистого или другого осязаемого остатка.

Диспергирующаяся во рту таблетка определена как таблетка, которую помещают в рот, где она быстро диспергируется до проглатывания. Диспергирующиеся во рту таблетки являются твердыми разовыми дозированными формами, которые распадаются во рту в присутствии слюны в течение очень небольшого промежутка времени.

По данным исследования по описанной в фармакопее методике изучения распада таблеток и капсул диспергирующиеся во рту таблетки распадаются в течение 3 мин.

Таблетки и капсулы можно приготовить из гранул и необязательно с добавлением дополнительных фармацевтических приемлемых инертных наполнителей, таких как технологические добавки, разбавитель, подсластитель, вкусовое вещество. На таблетки необязательно можно нанести покрытие.

Гранулы получают с использованием обычных технологий, таких как гранулирование в псевдоожоженном слое, нанесение покрытия в псевдоожоженном слое, гранулирование при большом сдвиговом усилии, нанесение покрытия при большом сдвиговом усилии, распылительная сушка, гранулирование расплава, мокрое гранулирование и экструзия. Таблетки, приготовленные из гранул, можно получить путем прямого таблетирования. Технологии известны специалисту в данной области техники.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к грануле, полученной путем нанесения влажного слоя первого покрытия на ядро. Вещество, входящее в состав первого слоя покрытия, растворяют или суспендируют в подходящем растворителе покрытия, распыляют на твердый материал ядра и затем сушат и получают промежуточную гранулу, затем проводят нанесение второго слоя покрытия на промежуточную гранулу. До нанесения покрытия вещество, входящее в состав второго покрытия, забуференный раствор, содержащий активный ингредиент, растворяют или суспендируют в подходящем растворителе покрытия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к активной грануле, полученной путем гранулирования в псевдоожоженном слое или путем нанесения покрытия в псевдоожоженном слое. Активный ингредиент растворяют в соответствующем забуференном растворителе, распыляют на твердый полиол и затем сушат и получают гранулы.

Подходящими растворителями обычно являются вода, этанол, изопропанол, дихлорметан, ацетон или их смесь. Предпочтительно, если растворителем является вода.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к грануле, полученной способом распылительной сушки. Активный ингредиент и полиол растворяют в соответствующем забуференном растворителе, сушат распылением и получают гранулы.

Подходящими растворителями обычно являются вода, этанол, изопропанол, дихлорметан, ацетон или их смесь. Предпочтительно, если растворителем является вода.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гранулы затем уплотняют путем сухого прессования или по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к разовой дозе фармацевтической композиции, полностью растворимой в течение менее 2 мин при комнатной температуре примерно в 50 мл воды, помещенной в емкость, или обеспечивающей получение однородной полупрозрачной суспензии.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, находится в форме однородных гранул или таблетки, содержащей эти гранулы, или капсулы, содержащей эти гранулы.

Одним преимуществом настоящего изобретения является то, что активный ингредиент равномерно распределен внутри гранулы, поскольку фармацевтическая композиция содержит гранулы только одного типа.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что фармацевтическая композиция обладает приемлемым вкусом.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что фармацевтическая композиция обладает соответствующей стабильностью, т.е. активный ингредиент не разлагается. Одним преимуществом настоящего изобретения является то, что разовая доза, количество фармацевтической композиции, подходящее для введения необходимой дозы активного ингредиента, соответствует количеству фармацевтической композиции, составляющему не менее 50 мг и предпочтительно составляющему 100 мг.

Одним преимуществом настоящего изобретения является то, что разовая доза фармацевтической композиции полностью растворяется или диспергируется в течение менее 2 мин при комнатной температуре примерно в 50 мл воды, помещенной в стакан.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что одновременно с этим фармацевтическая композиция обеспечивает быстрое растворение активного ингредиента в воде.

Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно поместить непосредственно в рот, диспергировать в пище или водной жидкости и проглотить без ощущения горького вкуса.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что после того, как фармацевтическую композицию помещают на язык, она практически немедленно диспергируется и не остается зернистого или другого осязаемого остатка.

Приведенные ниже примеры представлены только для иллюстративных целей, и они не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения, и их не следует считать ограничивающими настоящее изобретение. Специалисты в данной области техники должны понимать, что без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения в него можно внести обычные изменения и модификации.

В приведенных ниже примерах термин "внутригранулярная фаза" означает фракцию фармацевтической композиции, включающую активные гранулы. Термин "внегранулярная фаза" означает фракцию фармацевтической композиции, которая не включает активные гранулы.

Пример 1.

Водный раствор левоцетиризиндигидрохлорида, бета-циклодекстрина, ацесульфам К, цитрата Na, маннита и вкусового вещества получали так, как указано в табл. 1. Значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl. Затем путем распылительной сушки водного раствора получали композицию. Затем полученные гранулы уплотняли путем сухого прессования. Содержание активного вещества и стабильность исследовали при разных условиях.

Результаты представлены в табл. 2.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 1

Состав композиции примера 1

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,326
$\beta$ -Циклодекстрин	2,561
Ацесульфам К	0,094
Материал	Количество, %
Трицитрат натрия $\times 2H_2O$	0,796
Mannitol DC400	96,141
Добавка со вкусом клубники	0,082
Всего	100,0

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм, в качестве буферного реагента использовали цитрат Na (трицитрат натрия) и HCl, в качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия), в качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин, в качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Таблица 2

Результаты исследования стабильности композиции примера 1

Время	Содержание активного лекарственного вещества (%)	
	40°C/ОВ = 75%	25°C/ОВ = 60%
0	101,45 $\pm$ 2,95	98,14 $\pm$ 2,86
2 недели	101,05 $\pm$ 0,33	108,30 $\pm$ 1,47
8 недель	104,59 $\pm$ 2,05	104,2 $\pm$ 1,77

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 2, полученная композиция являлась стабильной и однородной.

Полученная композиция не обладала горьким вкусом.

Пример 2.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и затем сушили. Значение pH раствора равнялось примерно 6,0. После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники.

Таблица 3

## Состав композиции примера 2

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	3,2
Mannitol DC300	сколько требуется
Ацесульфам К	0,37
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	2,5
Материал	Количество, %
Всего	100

Маннит (Mannitol DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм. Для обеспечения значения pH, равного 6,0, в качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия.

Выражение "сколько требуется" означает, что добавляли количество маннита, достаточное для обеспечения полной массы.

В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при разных условиях. Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция не обладала горьким вкусом.

Полученная композиция представляла собой композицию немедленного высвобождения.

## Пример 3

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и затем сушили. Значение pH раствора равнялось 5,5.

После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники.

Таблица 4

## Состав композиции примера 3

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	1,5
Лимонная кислота (моногидрат)	0,3
Mannitol DC400	сколько требуется
Сукралоза	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	1,25
Всего	100

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм, в качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и лимонную кислоту, в качестве подсластителя использовали сукралозу; в качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при разных условиях. Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция не обладала горьким вкусом.

Полученная композиция представляла собой композицию немедленного высвобождения.

## Пример 4.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и затем сушили. После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники.

Таблица 5

Состав композиции примера 4

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	3,0
Лимонная кислота (моногидрат)	0,6
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3
Mannitol DC400	сколько требуется
Сукралоза	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	1,25
Всего	100

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм.

В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и лимонную кислоту. Растворимым связующим являлась гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat® 603). В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при разных условиях. Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция представляла собой композицию немедленного высвобождения.

1 г сухого сиропа, полученного в примере 4, помещали непосредственно в рот субъекта и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Пример 5.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита, безводного диоксида кремния и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде при значении pH, равном 5,5, гранулировали с маннитом и сушили. После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники и безводным диоксидом кремния.

Таблица 6

Состав композиции примера 5

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,30
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,33
Лимонная кислота (моногидрат)	0,35
Гидроксипропилцеллюлоза	0,03
Mannitol DC300	сколько требуется
Сукралоза	0,19
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	1,13
Безводный диоксид кремния	0,5
Всего	100

Маннит (Pearlitol® DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм.

В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия (гидратированный) и лимонную кислоту (гидратированная). Растворимым связующим являлась гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® EF). В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® 4PC). В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники, в качестве агента, препятствующего слеживанию, использовали безводный диоксид кремния (Aerosil® 200).

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при разных условиях. Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция представляла собой композицию немедленного высвобождения.

Пример 6.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 7.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ (относительная влажность), равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности).

Результаты представлены в табл. 8.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Таблица 7

Состав композиции примера 6

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	2,57
Всего	100

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм. В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и HCl. В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Таблица 8

Результаты исследования стабильности композиции примера 6

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
97,9 ± 0,8%	99,0 ± 2,7%	98,9 ± 0,7%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 8, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 7.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 9.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 10.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 9

Состав композиции примера 7

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,16
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	1,28
Всего	100

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм. В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и HCl. В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Таблица 10

Результаты исследования стабильности композиции примера 7

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
100,0 ± 0,3%	97,3 ± 0,4%	97,7 ± 0,3%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 10, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Полученная композиция не обладала горьким вкусом.

Пример 8.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 11.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 12.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 11

Состав композиции примера 8

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,16
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Материал	Количество, %
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Бета-циклодекстрин	1,28
Всего	100

Таблица 12

Результаты исследования стабильности композиции примера 8

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
97,9 ± 0,3%	96,8 ± 0,3%	98,4 ± 1,0%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 12, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция не обладала горьким вкусом.

Пример 9.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 13.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 14.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 13

Состав композиции примера 9

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,32
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	3,15
Всего	100

Таблица 14

Состав композиции примера 9

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
100,0 ± 0,6%	95,8 ± 0,4%	99,9 ± 0,6%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 14, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 10.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 15.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 16.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 15

Состав композиции примера 10

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
Метил-β-циклодекстрин	3,3
Всего	100

Таблица 16

Результаты исследования стабильности композиции примера 10

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
102,3 ± 0,3%	97,8 ± 0,5%	98,8 ± 0,6%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 16, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 11.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 17.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 18.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 17

Состав композиции примера 11

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
α-Циклодекстрин	2,1
Всего	100

Таблица 18

Результаты исследования стабильности композиции примера 11

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
94,5 ± 0,6%	95,5 ± 0,7%	99,0 ± 0,6%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 18, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 12.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 19.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 20.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Таблица 19

Состав композиции примера 12

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Лактоза	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	2,56
Всего	100

В качестве разбавителя использовали лактозу. В качестве буферного реагента использовали цитрат натрия и HCl. В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин. В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Таблица 20

Результаты исследования стабильности композиции примера 12

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
100,1 ± 0,9%	98,3 ± 3,0%	108,4 ± 0,5%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 20, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 13.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в таб. 21.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 22.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 21

Состав композиции примера 13

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	0,86
Всего	100

Таблица 22

Результаты исследования стабильности композиции примера 13

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)	
T = 0	T = 1 месяц
99,9 ± 0,5%	99,4 ± 0,6%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 22, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 14.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 23.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 24.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 23

Состав композиции примера 14

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	1,7
Всего	100

Таблица 24

Результаты исследования стабильности композиции примера 14

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)	
T = 0	T = 1 месяц
99,3 ± 2,2%	97,5 ± 0,6%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 24, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 15.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита, безводного диоксида кремния и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде при значении pH, равном 5,5, гранулировали с маннитом и затем сушили. После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники, частью маннита и безводным диоксидом кремния.

Таблица 25

Состав композиции примера 15

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,3
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,3
Лимонная кислота (моногидрат)	0,3
Гидроксипропилцеллюлоза	0,03
Mannitol DC300 (внутригранулярный)	сколько требуется
Mannitol DC300 (внегранулярный)	5,0
Сукралоза	0,2
Добавка со вкусом клубники (внегранулярный)	0,1
Бета-циклодекстрин	1,1
Безводный диоксид кремния (внегранулярный)	0,5

Маннит (Pearlitol® DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм.

В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия (гидратированный) и лимонную кислоту (гидратированная). Растворимым связующим являлась гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® EF). В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® 4PC). В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники, в качестве агента, препятствующего слеживанию, использовали безводный диоксид кремния (Aegosil® 200). Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. Полученная композиция представляла собой композицию не-

медленного высвобождения.

Пример 16.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 5,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 26.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 27.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 26

Состав композиции примера 16

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	3,43
Всего	100

Таблица 27

Результаты исследования стабильности композиции примера 16

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
99,7 ± 0,7%	98,2 ± 0,6%	98,7 ± 0,2%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 28, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 17 (сравнительный пример).

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора довели до 4,0 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 28.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 29.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью, однако можно было наблюдать тенденцию к уменьшению количества активного лекарственного вещества. Это указывало на разложение левоцетиризина.

Растворение терапевтической дозы, равной 5 мг левоцетиризиндигидрохлорида, в 50 мл воды происходило в течение менее 2 мин.

Таблица 28

Состав композиции примера 17

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	2,57
Всего	100

Таблица 29

Результаты исследования стабильности композиции примера 17

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
100,2 ± 0,7%	95,5 ± 0,4%	92,8 ± 1,2%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 29, полученная композиция являлась нестабильной.

Пример 18.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 4,5 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 30.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 31.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 30

Состав композиции примера 18

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	3,43
Всего	100

Таблица 31

Результаты исследования стабильности композиции примера 18

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
99,8 ± 0,8%	100,3 ± 0,8%	97,5 ± 1,2%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 31, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 19.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 7,0 с помощью NaOH.

Состав соответствовал приведенному в табл. 32.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 33.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 32

Состав композиции примера 19

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	3,43
Всего	100

Таблица 33

Результаты исследования стабильности композиции примера 19

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
101,1 ± 0,9%	100,7 ± 0,3%	97,8 ± 0,3%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 33, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 20.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали путем распылительной сушки водного раствора, содержащего все материалы. До проведения распылительной сушки значение pH раствора доводили до 6,0 с помощью HCl.

Состав соответствовал приведенному в табл. 34.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 35.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 34

Состав композиции примера 20

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,33
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	0,8
Mannitol DC400	сколько требуется
Ацесульфам К	0,1
Добавка со вкусом клубники	0,1
β-Циклодекстрин	3,43
Всего	100

Таблица 35

Результаты исследования стабильности композиции примера 20

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=5)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
99,2 ± 1,6%	100,4 ± 0,3%	99,5 ± 0,5%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 35, полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

Пример 21.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита и добавки со вкусом клубники, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и затем сушили. Значение pH раствора равнялось 5,5.

После сушки гранулы смешивали с добавкой со вкусом клубники.

Состав соответствовал приведенному в табл. 36.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в закрытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 37.

Можно было видеть, что гранулы обладали хорошей однородностью и не наблюдалось разложение левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 21, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 21, помещали непосредственно в рот субъекта и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 36

Состав композиции примера 21

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,20
Mannitol DC300	95,29
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,47
Лимонная кислота (безводная)	0,33
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Добавка со вкусом клубники	0,10
Гидроксипропилцеллюлоза	0,03
Всего	100,00

Таблица 37

## Результаты исследования стабильности композиции примера 20

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75%			
	T = 0 (n =10)	T = 1 месяц (n=2)	T = 3 месяца
Результат анализа	98,0± 2,2%	94,9	98,9%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b*	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b

\* В соответствии с ICH Q3b (ICH - Международная конференция по гармонизации) предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0,0%	0,0%	0,1%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 37, разложения не наблюдалось. Композиция являлась стабильной.

Пример 22.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом мокрого гранулирования.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и сушили. Значение pH раствора равнялось 5,0.

Состав соответствовал приведенному в табл. 38.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в открытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 39.

Можно было видеть, что результаты анализа гранул являлись удовлетворительными и не наблюдалось существенного разложения левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 22, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 38

## Состав композиции примера 22

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,10
Mannitol DC300	сколько требуется
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,17
Лимонная кислота (безводная)	0,53
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Всего	100,00

Таблица 39

## Результаты исследования стабильности композиции примера 22

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=2)			
	T = 0	T = 1 месяц*	T = 3 месяца*
Результат анализа	100%	98,8%	97,4%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**

\*\* В соответствии с ICH Q3b (международное руководство) предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей \* в пересчете на значение, соответствующее T=0.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0,0%	0,31%	0,49%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 39, полученная композиция являлась стабильной и однородной.

Пример 23.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом мокрого гранулирования.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и сушили. Значение pH раствора равнялось 6,0.

Состав соответствовал приведенному в табл. 40.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в открытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 41.

Можно было видеть, что результаты анализа гранул являлись удовлетворительными и не наблюдалось существенного разложения левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде. Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 40

Состав композиции примера 23

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,10
Mannitol DC300	сколько требуется
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,73
Лимонная кислота (безводная)	0,17
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Всего	100,00

Таблица 41

Результаты исследования стабильности композиции примера 23

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=2)			
	T = 0	T = 1 месяц*	T = 3 месяца*
Результат анализа	100,0%	101,1%	100,8%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**

\*\* В соответствии с ICH Q3b предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0,0%	0,14%	0,46%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 41, полученная композиция являлась стабильной и однородной.

Пример 24.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом мокрого гранулирования.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и сушили. Значение pH раствора равнялось 5,5.

Состав соответствовал приведенному в табл. 42.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в открытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 43.

Можно было видеть, что результаты анализа гранул являлись удовлетворительными и не наблюдалось существенного разложения левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 25, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 42

Состав композиции примера 24

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,10
Mannitol DC300	сколько требуется
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,47
Лимонная кислота (безводная)	0,33
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Всего	100,00

Таблица 43

Результаты исследования стабильности композиции примера 24

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=2)			
	T = 0	T = 1 месяц*	T = 3 месяца*
Результат анализа	100,0%	99,2%	98,8%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**

\*\* В соответствии с ICH Q3b предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0%	0,37%	0,50%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 43, полученная композиция являлась стабильной и однородной.

Пример 25 (сравнительный пример).

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом мокрого гранулирования.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и сушили. Значение pH раствора не регулировали с помощью буфера.

Состав соответствовал приведенному в табл. 44.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в открытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 45.

Можно было видеть, что в гранулах происходило существенное разложение левоцетиризина.

Таблица 44

Состав композиции примера 25

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,10
Mannitol DC300	сколько требуется
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Всего	100,00

Таблица 45

Результаты исследования стабильности композиции примера 25

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=2)			
	T = 0	T = 1 месяц*	T = 3 месяца*
Результат анализа	100,0%	74,4%	74,3%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	за пределами допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	за пределами допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**

\*\* В соответствии с ICH Q3b предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2)		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0%	25,6%	23,8%

В этом сравнительном примере показано, что для обеспечения соответствующей стабильности композиции необходима буферная система.

Пример 26.

Композицию, содержащую левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом мокрого гранулирования.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде и гранулировали с маннитом и сушили. Значение pH раствора равнялось 5,5.

Состав соответствовал приведенному в табл. 46.

Содержание активного вещества и стабильность исследовали при 40°C и при ОВ, равной 75%, в открытой бутылке, изготовленной из ПЭВП.

Результаты представлены в табл. 47.

Можно было видеть, что результаты анализа гранул являлись удовлетворительными и не наблюдалось существенного разложения левоцетиризина.

Кроме того, композиция в основном не обладала вкусом левоцетиризина, если ее помещали на язык человека в сухом виде или в виде дисперсии в воде. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 26, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Таблица 46

Состав композиции примера 26

Материал	Количество, %
Соль левоцетиризина с HCl	0,31
Сукралоза	0,10
Mannitol DC300	сколько требуется
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	4,12
Лимонная кислота (безводная)	0,56
β-Циклодекстрин (стандартная Kleptose)	1,26
Всего	100,00

Таблица 47

Результаты исследования стабильности композиции примера 26

Содержание активного лекарственного вещества (%) - 40°C/ОВ = 75% (n=2)			
	T = 0	T = 1 месяц*	T = 3 месяца*
Результат анализа	100,0%	99,2%	98,6%
Примеси	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**	в пределах допустимых значений, соответствующих ICH Q3b**

\*\* В соответствии с ICH Q3b предельно допустимые содержания составляют 0,5% в случае отдельных обнаруженных входящих в перечень примесей и 0,2% в случае отдельных не входящих в перечень примесей.

Сумма количеств продуктов разложения - 40°C/ОВ = 75% (n=2), открытый сосуд		
T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
0%	0,24%	0,51%

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл. 47, полученная композиция являлась стабильной и однородной.

Пример 27. Представляющая собой сухой сироп композиция, содержащая левоцетиризин.

Сухой сироп получали способом мокрого гранулирования, предлагаемым в настоящем изобретении, с использованием приведенного ниже состава (табл. 48).

Таблица 48

Состав композиции примера 27

Материал	%	Компонент
Соль левоцетиризина с HCl	0,325	Покрытие 2
Бета-циклодекстрин	2,667	Покрытие 2
Ацесульфам К	0,090	Покрытие 2
Трицитрат натрия×2Н <sub>2</sub> О	0,415	Покрытие 1
Трицитрат натрия×2Н <sub>2</sub> О	0,415	Покрытие 2
Гидроксипропилметилцеллюлоза, ГПМЦ, 5 сП	5,767	Покрытие 1
Mannitol DC400	90,098	Ядро
Добавка со вкусом клубники	0,224	Покрытие 2
Всего	100,0	

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм. В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и HCl. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ, 5 сП) использовали в качестве полимера, предназначенного для изолирования второго покрытия от ядра. В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® DC).

В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Гранулы получали путем распыления водного раствора материалов (гидроксипропилметилцеллюлоза и цитрат натрия), входящих в состав первого покрытия, на частицы-ядра, содержащие маннит.

После сушки водный раствор, содержащий материалы (левоцетиризин, бета-циклодекстрин, вкусовое вещество, цитрат Na, ацесульфам К), входящие в состав второго покрытия, распыляли на промежуточные гранулы.

Значение pH обоих растворов доводили до 5,5 с использованием HCl для регулирования значения pH.

В эксперименте использовали устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Композиции выдерживали при 40°C и при относительной влажности (ОВ), равной 75%, в течение 2 недель. В табл. 49 приведены результаты исследования стабильности.

Таблица 49

Результаты исследования стабильности композиции примера 27

Время, недели	Содержание левоцетиризина (40°C/ОВ = 75%)
0	98,22 ± 0,98
1	98,81 ± 0,35
2	95,22 ± 1,41

Из данных видно, что композиция являлась однородной и стабильной. Фармацевтическая композиция полностью растворялась в течение менее 2 мин при комнатной температуре примерно в 50 мл воды, помещенной в стакан.

Композиция удовлетворяла требованиям.

1 г сухого сиропа, полученного в примере 27, помещали непосредственно в рот субъекта и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Пример 28. Представляющая собой сухой сироп композиция, содержащая левоцетиризин.

Сухой сироп получали способом мокрого гранулирования с использованием приведенного ниже состава (табл. 50).

Таблица 50

Состав композиции примера 28

Материал	%	Компонент
Соль левоцетиризина с HCl	0,484	Покрытие 2
Бета-циклодекстрин	3,968	Покрытие 1
Ацесульфам К	0,133	Покрытие 2
Трицитрат натрия	0,616	Покрытие 1
Трицитрат натрия	0,616	Покрытие 2
Mannitol DC400	93,846	Ядро
Добавка со вкусом клубники	0,336	Внегранулярная фаза
Всего	100,0	

Маннит (Mannitol DC400) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 300-400 мкм. В качестве буферного реагента использовали цитрат натрия и HCl. В качестве подсластителя использовали ацесульфам К (ацесульфам калия). В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® DC). В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники.

Гранулы получали путем распыления водного раствора материалов, входящих в состав первого покрытия, на частицы-ядра, содержащие маннит.

После сушки раствор, содержащий материалы, входящие в состав второго покрытия, распыляли на промежуточные гранулы.

Значение pH обоих растворов довели до 5,5 с использованием HCl для регулирования значения pH.

В эксперименте использовали устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

К гранулам путем механического перемешивания добавляли добавку со вкусом клубники.

Композиции выдерживали при 40°C и при относительной влажности (ОВ), равной 75%, в течение 4 недель. В табл. 51 приведены результаты исследования стабильности.

Таблица 51

Результаты исследования стабильности композиции примера 28

Время, недели	Содержание левоцетиризина
0	99,04 ± 3,28
2	98,38 ± 1,23
4	104,55 ± 2,29

Из данных видно, что композиция являлась однородной и стабильной.

Композиция удовлетворяла требованиям.

1 г сухого сиропа, полученного в примере 28, помещали непосредственно в рот субъекта и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Пример 29. Представляющая собой сухой сироп композиция, содержащая левоцетиризин.

Сухой сироп получали способом мокрого гранулирования с использованием приведенного ниже состава.

Таблица 52

Состав композиции примера 29

Материал	%	Компонент
Соль левоцетиризина с HCl	0,3	Покрытие 2
Бета-циклодекстрин	1,1	Покрытие 2
Сукралоза	0,090	Покрытие 2
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	2,2	Покрытие 2
Лимонная кислота (моногидрат)	0,3	Покрытие 2
Гидроксипропилцеллюлоза	0,03	Покрытие 2
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5	Покрытие 1
Mannitol DC300	сколько требуется	Ядро
Добавка со вкусом клубники	0,224	Внегранулярная фаза
Mannitol DC300	2,5	Внегранулярная фаза
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	Внегранулярная фаза

Маннит (Mannitol DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм. В качестве буферного реагента использовали трицитрат натрия и лимонную кислоту. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ, 5 сП) использовали в качестве полимера для изолирования второго покрытия от ядра. В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® 4PC). В качестве вкусового вещества использовали добавку со вкусом клубники. В качестве агента, улучшающего сыпучесть/агента, уменьшающего липкость, использовали коллоидный безводный диоксид кремния (Aerosil 200). В качестве связующего использовали гидроксипропилцеллюлозу (Klucel EF).

Гранулы получали путем распыления водного раствора материалов (гидроксипропилметилцеллюлоза), входящих в состав первого покрытия, на частицы-ядра, содержащие маннит.

После сушки водный раствор, содержащий материалы (левоцетиризин, бета-циклодекстрин, цитрат Na, лимонная кислота и сукралоза), входящие в состав второго покрытия, распыляли на промежуточные гранулы.

В эксперименте использовали устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Затем полученные гранулы смешивали с внегранулярными материалами.

Полученная композиция являлась однородной и стабильной. Не наблюдалось существенного разложения левоцетиризина. 1 г сухого сиропа, полученного в примере 29, помещали непосредственно в рот субъекта и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

Композиция удовлетворяла требованиям.

Пример 30. Диспергирующаяся во рту композиция, содержащая левоцетиризин.

Гранулы, содержащие левоцетиризиндигидрохлорид, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде, гранулировали с маннитом и сушили. После сушки гранулы смешивали с внегранулярными инертными наполнителями: маннитом, натриевой солью гликолята крахмала, стеаратом магния и безводным диоксидом кремния, и затем прессовали с по-

мощью таблетующего пресса и получали диспергирующуюся во рту таблетку.

Таблица 53

Состав композиции примера 30

Материал	Количество, %
Внутригранулярная фаза	
Соль левоцетиризина с HCl	0,15
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	1,25
Лимонная кислота (моногидрат)	0,2
Гидроксипропилцеллюлоза	0,02
Внегранулярная фаза	
Mannitol DC300	48,87
Сукралоза	0,05
Бета-циклодекстрин	0,6
Внегранулярная фаза	
Mannitol DC300	45
Натриевая соль гликолята крахмала	3
Стеарат магния	1
Безводный диоксид кремния	1,0
Всего	100

Маннит (Pearlitol® DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм. Его использовали в гранулах в качестве носителя и разбавителя.

В качестве буферного реагента использовали цитрат натрия (гидратированный) и лимонную кислоту (гидратированная). Растворимым связующим являлась гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® EF). В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® 4PC). В качестве агента, препятствующего слеживанию, использовали безводный диоксид кремния (Aerosil® 200). В качестве смазывающего вещества использовали стеарат магния. В качестве разрыхлителя использовали натриевую соль гликолята крахмала.

Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью. По данным исследования по описанной в фармакопее методике изучения распада таблеток и капсул полученная композиция растворялась в течение менее 3 мин.

1 г диспергирующей во рту композиции, полученной в примере 30, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено. Композиция представляла собой диспергирующуюся во рту таблетку.

Пример 31. Диспергирующаяся во рту таблетка, содержащая левоцетиризин..

Гранулы, содержащие левоцетиризин, получали способом гранулирования в псевдооживленном слое.

Все материалы, за исключением маннита, растворяли в воде, гранулировали с маннитом и сушили. После сушки гранулы смешивали с внегранулярными инертными наполнителями: Pearlitol Flash® (комбинированный инертный наполнитель, содержащий маннит и крахмал), натриевой солью гликолята крахмала, стеаратом магния и безводным диоксидом кремния, затем прессовали с помощью таблетующего пресса и получали диспергирующуюся во рту таблетку.

Таблица 54

Состав композиции примера 31

Материал	Количество, %
Внутригранулярная фаза	
Соль левоцетиризина с HCl	0,22
Трицитрат натрия×2H <sub>2</sub> O	1,9
Лимонная кислота (моногидрат)	0,3
Гидроксипропилцеллюлоза	0,03
Mannitol DC300	73,3
Сукралоза	0,08
Бета-циклодекстрин	0,9
Внегранулярная фаза	
Pearlitol Flash®	18,27
Натриевая соль гликолята крахмала	3
Стеарат магния	1
Безводный диоксид кремния	1,0
Всего	100

Маннит (Pearlitol® DC300) представлял собой гранулированный порошкообразный маннит, обладающий средним размером частиц, равным примерно 250-350 мкм. Его использовали в гранулах в качестве носителя и разбавителя.

В качестве буферного реагента использовали цитрат натрия (гидратированный) и лимонную кислоту (гидратированная). Растворимым связующим являлась гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® EF). В качестве подсластителя использовали сукралозу. В качестве агента, маскирующего вкус, использовали бета-циклодекстрин (Kleptose® 4PC). В качестве агента, препятствующего слеживанию, использовали безводный диоксид кремния (Aerosil® 200). В качестве смазывающего вещества использовали стеарат магния. В качестве разрыхлителя использовали натриевую соль гликолята крахмала.

Полученная композиция являлась стабильной и однородной. Она обладала приемлемым вкусом и вкусовой привлекательностью.

1 г диспергирующей во рту композиции, полученной в примере 31, растворяли в 10 мл воды и вкус оценивали по 3-балльной шкале. Присутствия горечи не обнаружено.

По данным исследования по описанной в фармакопее методике изучения распада таблеток и капсул полученная композиция растворялась в течение менее 3 мин. Композиция представляла собой диспергирующуюся во рту таблетку.

Во всех примерах левоцетиризиндигидрохлорид можно заменить на любую другую соль левоцетиризина или на свободное основание, поскольку это активное вещество до проведения гранулирования растворяли в растворе для распыления. Необходимо лишь соответствующим образом изменить массовые отношения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в твердой форме для перорального введения левоцетиризина дигидрохлорида в качестве активного ингредиента в разовой дозе от 0,50 до 25 мг, включающая активные гранулы, содержащие

активный ингредиент;

полиольную фракцию, содержащую один или большее количество твердых растворимых в воде полиолов с молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, при отношении количества молей полиольной фракции к количеству молей активного ингредиента, составляющем более 50, по меньшей мере один твердый растворимый в воде полиол представляет собой маннит; и

буферную систему для поддержания рН фармацевтической композиции в диапазоне от 4,0 до 7,0 при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

2. Композиция по п.1, где композиция содержит от 0,1 до 2,0 мас.% активного соединения в пересчете на полную массу композиции.

3. Композиция по п.1 или 2, где композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции.

4. Композиция по любому из пп.1-3, в которой активная гранула содержит буферную систему для поддержания рН фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ , при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

5. Композиция по любому из пп.1-4, в которой активная гранула буферизуется при концентрации буферной системы в диапазоне, составляющем от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой буферная система выбрана из группы, включающей фармацевтически приемлемые соли фосфата, цитрата, тартрата, ацетата, fumarата, глюконата, использующиеся как таковые или в комбинации с соответствующей родственной им кислотой, или их смеси.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой активные гранулы содержат по меньшей мере растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей растворимый в воде полимер, циклодекстрин или их смеси.

8. Композиция по п.7, в которой циклодекстрин выбран из группы, включающей альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, метил- бета-циклодекстрин, простой сульфоалкиловый эфир циклодекстрина, гамма-циклодекстрин или их смесь.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция включает активные гранулы в количестве, составляющем от 25 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат от 0,1 до 2% использующегося в качестве активного ингредиента левоцетиризина дигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 50% твердого растворимого в воде полиола с молекулярной массой, равной менее 950 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды, для поддержания рН фармацевтической композиции в диапазоне от 4,0 до 7,0.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция включает активные гранулы в количест-

ве, составляющем от 50 до 100% в пересчете на полную массу композиции, эти активные гранулы содержат

от 0,1 до 1,0% использующегося в качестве активного ингредиента левоцетиризина дигидрохлорида в пересчете на полную массу композиции;

не менее 70% твердого растворимого в воде полиола с молекулярной массой, равной менее 350 г/моль, в пересчете на полную массу композиции;

буферную систему при концентрации буферной системы, находящейся в диапазоне, составляющем от  $2 \times 10^{-4}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды, для поддержания рН фармацевтической композиции в диапазоне, составляющем  $5,5 \pm 0,5$ ;

растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей активного ингредиента составляет от 0 до 4; растворимый в воде полимер, где отношение массы полимера к массе гранулы составляет от 0 до 2%; или их смесь.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой активные гранулы содержат

ядро, которое содержит по меньшей мере твердый растворимый в воде полиол с молекулярной массой, равной менее 950 г/моль;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере инертный наполнитель;

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее активный ингредиент и буферную систему.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой инертный наполнитель, содержащийся в первом покрытии, представляет собой растворимый в воде инертный наполнитель, выбранный из группы, включающей растворимый в воде полимер, дисперсию полимера, циклодекстрин и их смеси.

13. Фармацевтическая композиция по п.11 или 12, в которой второе покрытие содержит от 0,1 до 4 мас.% активного ингредиента в пересчете на полную массу фармацевтической композиции.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.11-13, в которой второе покрытие содержит буферную систему для поддержания рН второго покрытия и всей фармацевтической композиции в диапазоне от 4,0 до 7,0, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.11-14, в которой второе покрытие содержит циклодекстрин.

16. Фармацевтическая композиция по п.11, где композиция включает

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере циклодекстрин; и

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризин дигидрохлорид, буферную систему и по меньшей мере растворимый в воде инертный наполнитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.16 для перорального введения левоцетиризина дигидрохлорида в качестве активного ингредиента в разовой дозе от 1,00 до 10,00 мг, включающая

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере бета-циклодекстрин, где отношение количества молей циклодекстрина к количеству молей левоцетиризина дигидрохлорида находится в диапазоне, составляющем от 0 до 3, и также содержащее буферную систему для поддержания рН в диапазоне от 4,5 до 6,5, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды;

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризин дигидрохлорид, по меньшей мере растворимый в воде инертный наполнитель и буферную систему для поддержания рН в диапазоне от 4,5 до 6,5, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды; и

необязательно растворимое в воде конечное покрытие, нанесенное на второе покрытие.

18. Фармацевтическая композиция по п.11, где композиция включает

ядро, которое содержит по меньшей мере маннит;

первое покрытие, нанесенное на ядро и содержащее по меньшей мере гидроксипропилметилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу; и

второе покрытие, нанесенное на первое покрытие и содержащее левоцетиризин дигидрохлорид, по меньшей мере циклодекстрин и также содержащее буферную систему для поддержания рН в диапазоне от 4,5 до 6,5, при растворении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного ингредиента, в 100 мл воды.

19. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция находится в форме таблетки, таблетки, распадающейся при пероральном введении, или капсулы.

20. Фармацевтическая композиция по пп.1-18, где композиция находится в форме сухого сиропа

или гранулята, который можно поместить в пакеты-саше или в любое другое подходящее дозирующее устройство.

