

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036444**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.11

(21) Номер заявки
201892286

(22) Дата подачи заявки
2017.04.18

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЙ

(31) 16165543.6

(32) 2016.04.15

(33) EP

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/059107

(87) WO 2017/178658 2017.10.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Венинг Клаус, Пауль Харальд, Швир
Зебастиан, Штомберг Кармен (DE)**

(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-B1-6322819
US-B1-6344215
US-A1-2014356428
US-A1-2005031546

(57) Изобретение относится к лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармакологически активное соединение; где часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, обеспечивая немедленное высвобождение фармакологически активного соединения; при этом другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением, обеспечивая контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения; и где предел прочности на разрыв каждой из частиц с немедленным высвобождением и/или по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением составляет по меньшей мере 300 Н.

B1

036444

036444

B1

Изобретение относится к лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармакологически активное соединение; где часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, обеспечивая немедленное высвобождение фармакологически активного соединения; при этом другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением, обеспечивая контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения; и где предел прочности на разрыв каждой из частиц с немедленным высвобождением и/или по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением составляет по меньшей мере 300 Н.

Стандартные системы доставки лекарственного средства сосредоточены на постоянном и устойчивом высвобождении лекарственного средства с целью минимизации пиков и долин концентраций лекарственного средства в теле для оптимизации эффективности лекарственного средства и для уменьшения побочных эффектов. В случае подобных систем доставки лекарственного средства также можно ожидать снижения частоты дозирования и улучшения комплаентности по сравнению с препаратами с немедленным высвобождением. Однако в случае некоторых лекарственных средств замедленная доставка лекарственного средства может быть нежелательной и подверженной различным факторам.

Некоторые лекарственные средства подвергаются сильному метаболизму при первом прохождении и требуют быстрого введения лекарственного средства для насыщения метаболизирующих ферментов с целью минимизации пресистемного метаболизма. Таким образом, постоянная и устойчивая пероральная доставка лекарственного средства приведет к снижению биодоступности при пероральном введении. Профили непрерывного высвобождения лекарственного средства в плазму иногда сопровождаются снижением терапевтического эффекта лекарственных средств, что биологическая толерантность может быть уменьшена. Циркадные ритмы некоторых физиологических функций хорошо известны. Было признано, что многие симптомы и начало заболевания возникают в течение специфических периодов 24-часового дня, например, приступы астмы и стенокардии чаще всего наблюдаются в утренние часы. Для лечения местных расстройств доставка соединений к месту расстройства без потерь из-за абсорбции в тонком кишечнике является очень желательной для достижения терапевтического эффекта и для минимизации побочных эффектов. В случае раздражающих желудок или химически нестабильных в желудочном соке соединений применение препарата с замедленным высвобождением может усугубить раздражение желудка и химическую нестабильность в желудочном соке. В общем, абсорбция лекарственного средства является умеренно медленной в желудке, быстрой в тонком кишечнике и резко снижается в толстом кишечнике. Компенсация изменения характеристик поглощения в желудочно-кишечном тракте может быть важна для некоторых лекарственных средств. Например, для системы доставки является рациональным ускоренное полное выделение лекарственного средства при достижении системой дистального сегмента кишечника, чтобы избежать погребения лекарственного средства в фекалиях.

Системы дозирования прерывистого действия, полученные в виде однокомпонентных или многокомпонентных составов и способные высвобождать лекарственное средство через заданное время, были изучены с целью направления в вышеупомянутые проблемные области препаратов с замедленным высвобождением. Лекарственные формы для перорального введения с модифицированным высвобождением, состоящие из множества твердых частиц, преобразовали общий вид доставки активного фармацевтического ингредиента (API). Они обеспечивают такие преимущества, как целевое высвобождение, энтеральная защита, снижение частоты дозы, повышение эффективности и снижение побочных эффектов. Однако они также могут быть вредными при полном высвобождении дозы - непреднамеренном быстром высвобождении всего количества или значительной доли лекарственного средства. Хотя существуют и другие факторы, которые могут привести к полному высвобождению дозы, регулирующие органы особенно сосредоточились на растворении полимеров в присутствии этанола. Такие принципы требуют новых технологических стратегий, в частности, для лекарственных форм, состоящих из множества твердых частиц с покрытием. Благодаря большой площади поверхности они являются более восприимчивыми к предварительному высвобождению лекарственного средства при употреблении спиртных напитков.

Большое количество фармакологически активных веществ имеют потенциал для злоупотребления или неправильного употребления, т.е. их можно применять для создания эффектов, которые не согласуются с их предполагаемым применением. В частности, злоупотребляют активными веществами, которые оказывают психотропное воздействие. Для того чтобы избежать злоупотребления, соответствующие лекарственные формы, такие как таблетки или капсулы, злоупотребляющее лицо измельчает, например размалывает их, экстрагирует активное вещество из полученного таким образом порошка с применением предпочтительно жидкости на водной основе и вводит полученный раствор после необязательной фильтрации через хлопковую вату или целлюлозную вату парентерально, в частности внутривенно. Данный тип дозировки приводит к еще более быстрой диффузии активного вещества по сравнению с пероральным злоупотреблением, с результатом, необходимым злоупотребляющему лицу, т.е. "приходом". Этот "приход" или такие интоксикационные, эйфорические состояния также достигаются, если растолченную до порошка лекарственную форму вводят назально, т.е. втягивают через нос.

Разработаны различные концепции предотвращения злоупотребления лекарственным средством.

Было предложено включить в лекарственные формы вызывающие отвращение средства и/или анта-

гонисты таким образом, чтобы они приводили к их отвращающим и/или антагонизирующим эффектам, при условии, что лекарственные формы имеют нарушенную целостность. Однако присутствие подобных вызывающих отвращение средств является принципиально нежелательным и необходимо обеспечить достаточную защищенность от несанкционированного вмешательства, не полагаясь на вызывающие отвращение средства и/или антагонистов.

Другая концепция предотвращения злоупотребления основана на механических свойствах лекарственных форм, в частности увеличенный предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению). Основным преимуществом подобных лекарственных форм является то, что измельчение, в частности тонкое измельчение, с помощью обычных способов, таких как измельчение в ступке или ломание с помощью молотка, невозможно или, по меньшей мере, существенно затруднено. Таким образом, тонкое измельчение, необходимое для злоупотребления лекарственными формами с помощью средств, обычно доступных потенциальному злоупотребляющему лицу, является невозможным или осложняется.

Подобные лекарственные формы являются применимыми для того, чтобы избежать злоупотребления лекарственным средством с фармакологически активным соединением, содержащимся в них, так как они не могут быть измельчены в порошок с помощью обычных способов и, таким образом, не могут быть введены в порошкообразной форме, например интраназально. Механические свойства, в частности высокий предел прочности на разрыв таких лекарственных форм, делают их защищенными от несанкционированного вмешательства. В контексте таких защищенных от несанкционированного вмешательства лекарственных форм можно сослаться на заявки на патент WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099 и WO 2009/092601.

В патенте США № 6322819 В1 раскрыта система доставки множественных доз лекарственного средства прерывистого действия для фармацевтически активных амфетаминовых солей, содержащая компонент немедленного высвобождения и компонент отсроченного энтерального высвобождения, где оболочка с модифицированным энтеральным высвобождением имеет заданную минимальную толщину и/или присутствует защитный слой между фармацевтически активной солью амфетамина и оболочкой с модифицированным энтеральным высвобождением и/или присутствует защитный слой над оболочкой с модифицированным энтеральным высвобождением. Продукт может состоять из одной или множества гранул в лекарственной форме, включая способы введения гранул в виде капсулы, таблетки или саше.

В патенте США № 6344215 указана фармацевтическая лекарственная форма MR (с модифицированным высвобождением), состоящая из множества твердых частиц, таких как капсула (принимаемая один раз в день капсула MR) метилфенидата, предназначенная для лечения детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которая способна доставлять часть дозы для быстрого начала действия и оставшуюся часть дозы контролируемым образом в течение около 12 ч, и которая состоит из множества твердых частиц с многослойным покрытием, сделанных из двух совокупностей покрытых лекарственным средством гранул, гранул IR (с немедленным высвобождением) и гранул ER (с замедленным высвобождением). Гранулы IR предпочтительно сделаны путем наслаивания водного раствора, содержащего лекарственное средство и связующее вещество, на сахарную крупку непарель, с последующим нанесением герметизирующего слоя на покрытие лекарственным средством сердцевин. Гранулы ER сделаны путем применения покрытия замедленного высвобождения из водонерастворимого полимера, регулирующего скорость растворения, такого как этилцеллюлоза, на гранулах IR. Капсулы MR производят путем заполнения гранул IR и ER в соответствующем соотношении.

Заявка на патент США № 2006/0240105 относится к композиции с модифицированным высвобождением, состоящей из множества твердых частиц, которая при введении пациенту доставляет по меньшей мере один активный ингредиент бимодальным или мультимодальным способом. Композиция с модифицированным высвобождением, состоящая из множества твердых частиц, содержит первый компонент и по меньшей мере один последующий компонент; причем первый компонент содержит первую совокупность активного ингредиента, содержащую частицы, и по меньшей мере один последующий компонент содержит вторую совокупность активного ингредиента, содержащую частицы, при этом комбинация компонентов демонстрирует бимодальный или мультимодальный профиль высвобождения.

Заявка на патент США № 2014/356428 относится к лекарственной форме, которая содержит (i) по меньшей мере один сформированный сегмент (S_1), который содержит первый фармакологически активный ингредиент (A_1) и обеспечивает его пролонгированное высвобождение, и (ii) по меньшей мере один дополнительный сегмент (S_2), который содержит второй фармакологически активный ингредиент (A_2) и обеспечивает его немедленное высвобождение, где по меньшей мере один сформированный сегмент (S_1) демонстрирует более высокий предел прочности на разрыв, чем по меньшей мере один дополнительный сегмент (S_2) и по меньшей мере один сформированный сегмент (S_1) демонстрирует предел прочности на разрыв более 500 Н.

Schilling/McGinity (International Journal of Pharmaceutics 400 (2010) 24-31 и US 9192578 B2) раскрывают композиции и способы их получения путем заключения множества твердых частиц с модифицированным высвобождением в матрице при сохранении характеристики растворения исходного множества твердых частиц с модифицированным высвобождением.

Свойства таких защищенных от несанкционированного вмешательства лекарственных форм, однако, во всех отношениях не являются удовлетворительными. Существует потребность в защищенных от несанкционированного вмешательства лекарственных формах, которые обладают сопротивлением раздавливанию и высвобождают фармакологически активное соединение в соответствии с модифицированным высвобождением или прерывистым высвобождением. При попытке изменить лекарственную форму для изготовления состава, подходящего для злоупотребления путем внутривенного введения, жидкая часть состава, которая может быть отделена от остатка с помощью шприца, должна быть как можно меньше, например должна содержать не более 10 мас.% фармакологически активного соединения, первоначально содержавшегося в лекарственной форме.

Целью согласно изобретению является предоставление защищенных от несанкционированного вмешательства лекарственных форм, которые предлагают быстрое высвобождение фармакологически активного соединения и которые имеют преимущества по сравнению с защищенными от несанкционированного вмешательства лекарственными формами предшествующего уровня техники.

Эта цель была достигнута в соответствии с предметом формулы изобретения.

Изобретение относится к лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармакологически активное соединение; где часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, обеспечивая немедленное высвобождение фармакологически активного соединения; при этом другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением, обеспечивая контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения; и где предел прочности на разрыв каждой из частиц с немедленным высвобождением и/или по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением составляет по меньшей мере 300 Н.

Неожиданно было установлено, что могут быть обеспечены защищенные от несанкционированного вмешательства лекарственные формы, которые высвобождают фармакологически активное соединение модифицированным путем, т.е. с использованием комбинации немедленного высвобождения и пролонгированного высвобождения. Неожиданно было установлено, что защищенность от несанкционированного вмешательства таких лекарственных форм обеспечивает защищенность от несанкционированного вмешательства, от экстракции растворителем, а также от полного высвобождения дозы в водном растворе этанола.

Защищенность от несанкционированного вмешательства в отношении полного высвобождения дозы в водном растворе этанола обычно рассматривается как свойство, где профиль высвобождения *in vitro* фармакологически активного соединения из лекарственной формы в среде с этанолом напоминает профиль высвобождения *in vitro* в безэтанольной среде, так что высвобождение *in vitro* в среде с этанолом существенно не ускоряется по сравнению с таковым в безэтанольной среде. Неожиданно было установлено, что могут быть обеспечены защищенные от несанкционированного вмешательства лекарственные формы, которые высвобождают фармакологически активное соединение в среде с этанолом не только с профилем высвобождения *in vitro*, который напоминает профиль высвобождения *in vitro* в безэтанольной среде, но которые предлагают высвобождение *in vitro* в среде с этанолом, которое является даже значительно более медленным, чем в безэтанольной среде.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что в одной и той же лекарственной форме могут быть обеспечены два компартмента (множество частиц с немедленным высвобождением, с одной стороны, и частица с контролируемым высвобождением, с другой стороны), которые независимо друг от друга обеспечивают свойства защищенности от несанкционированного измерения, которые, в свою очередь, могут отличаться друг от друга.

Фиг. 1 иллюстрирует поведение частиц, содержащихся в лекарственной форме согласно изобретению, в исследовании предела прочности на разрыв, в частности их деформируемости;

фиг. 2 иллюстрирует поведение обычных частиц в исследовании предела прочности на разрыв;

фиг. 3 показывает профиль высвобождения *in vitro* частиц с немедленным высвобождением примера 1;

фиг. 4 - профиль высвобождения *in vitro* покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с контролируемым высвобождением примера 2 со сменой рН среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 5 - профиль высвобождения *in vitro* покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с контролируемым высвобождением примера 3 со сменой рН среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 6 - профиль высвобождения *in vitro* частицы с контролируемым высвобождением примера 4-1 по сравнению с таковым примера 4-2;

фиг. 7 - профиль высвобождения *in vitro* лекарственной формы примера 5 в 40% водном растворе этанола со сменой рН среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 8 - профиль высвобождения *in vitro* лекарственной формы примера 6 в 40% водном растворе этанола;

фиг. 9 - анализ ситованием содержимого капсул в соответствии с примером 15 после размола в те-

чение 2 мин в кофемолке;

фиг. 10 - профиль высвобождения *in vitro* капсул в соответствии с примером 15 в среде высвобождения без этанола и с этанолом;

фиг. 11 - анализ ситованием содержимого капсул в соответствии с примером 16 после размола в течение 2 мин в кофемолке;

фиг. 12 - профиль высвобождения *in vitro* капсул в соответствии с примером 16 в среде высвобождения без этанола и с этанолом;

фиг. 13 - средний профиль высвобождения *in vitro* таблеток в соответствии с примером 17;

фиг. 14 - средний профиль высвобождения *in vitro* частиц с немедленным высвобождением примера 18;

фиг. 15 - профиль высвобождения *in vitro* покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с контролируемым высвобождением из примера 19-1 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 16 - профиль высвобождения *in vitro* покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с контролируемым высвобождением из примера 19-2 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 17 - профиль высвобождения *in vitro* покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с контролируемым высвобождением из примера 19-3 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч;

фиг. 18 - профиль высвобождения *in vitro* капсулы 20-20 из примера 20 в различных средах высвобождения.

Изобретение относится к лекарственной форме для перорального введения. При использовании в данном документе термин "лекарственная форма" соответствует фармацевтической единице, содержащей фармакологически активное соединение, которое при предписанном введении должно приниматься перорально.

Предпочтительно лекарственная форма согласно изобретению представляет собой капсулу или таблетку. Частицы, которые содержатся в лекарственной форме и/или лекарственная форма как таковая может быть покрыта пленкой.

Лекарственная форма может быть спрессована или формована при ее изготовлении и может иметь практически любой размер, форму, массу и цвет. Большинство лекарственных форм предназначены для проглатывания как единое целое. Однако в качестве альтернативы лекарственные формы могут быть растворены во рту, разжеваны или растворены или диспергированы в жидкости или пище перед глотанием. Таким образом, лекарственная форма согласно изобретению может альтернативно быть адаптирована для буккального или лингвального введения.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно может быть рассмотрена как состав MUPS (таблетки из микрокапсул с активным веществом). В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению является монолитной. В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению является не монолитной. В данном контексте термин "монолитная" предпочтительно означает, что лекарственная форма образована или составлена из материала без соединений или швов или состоит или представляет собой единое целое.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению содержит все ингредиенты в плотном компактном блоке, который по сравнению с капсулами имеет сравнительно высокую плотность. В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению содержит все ингредиенты в капсуле, которая по сравнению с плотным компактным блоком имеет сравнительно небольшую плотность.

Преимуществом лекарственных форм согласно изобретению является то, что одни и те же частицы могут смешиваться с эксципиентами в разных количествах, в результате чего могут быть получены лекарственные формы различной силы. Другим преимуществом лекарственных форм согласно изобретению является то, что различные частицы могут быть смешаны друг с другом для получения таким образом лекарственных форм с различными свойствами, например различными скоростями высвобождения, различными фармакологически активными ингредиентами и подобное.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит фармакологически активное соединение; где часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, обеспечивая немедленное высвобождение фармакологически активного соединения; и при этом другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением, обеспечивая контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения.

Если прямо не указано иное, любой предпочтительный вариант реализации, который согласно изобретению относится к "частицам", может независимо относиться как к частицам с немедленным высвобождением, так и к частице(ам) с контролируемым высвобождением.

Предел прочности на разрыв каждой из частиц с немедленным высвобождением и/или по меньшей

мере одной частицы с контролируемым высвобождением составляет по меньшей мере 300 Н. Для целей спецификации А и/или В означает (i) А, но не В, (ii) В, но не А, или (iii) как А, так и В.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит множество частиц, а именно множество частиц с немедленным высвобождением и по меньшей мере одну частицу с контролируемым высвобождением. Частицы содержат фармакологически активное соединение и предпочтительно полиалкиленоксид. В предпочтительном варианте реализации частицы с немедленным высвобождением, но предпочтительно без него, по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением дополнительно содержат разрыхлитель. В другом предпочтительном варианте реализации частицы с немедленным высвобождением и предпочтительно в том числе по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением дополнительно содержат разрыхлитель.

Предпочтительно внутри частиц фармакологически активное соединение диспергируют в предпочтительно присутствующем полиалкиленоксиде и необязательно дополнительно присутствующем разрыхлителе.

Для целей данной спецификации термин "частица" соответствует дискретной массе материала, который является твердым, например, при 20°C, или при комнатной температуре, или температуре окружающей среды. Предпочтительно частица является твердой при 20°C. Предпочтительно частицы являются монолитными. Предпочтительно фармакологически активное соединение и полиалкиленоксид однородно распределены в частицах таким образом, что частицы не содержат ни одного сегмента, где присутствует либо фармакологически активное соединение в отсутствие полиалкиленоксида, либо присутствует полиалкиленоксид в отсутствие фармакологически активного соединения.

Когда частицы покрыты пленкой, предпочтительно присутствующий полиалкиленоксид предпочтительно гомогенно распределяется на сердцевине из лекарственной формы, т.е. пленочное покрытие предпочтительно не содержит полиалкиленоксид, но, необязательно, содержит полиалкиленгликоль, который отличается от полиалкиленоксида более низкой молекулярной массой. Тем не менее, пленочное покрытие как таковое может, конечно, содержать один или более полимеров, которые, однако, предпочтительно отличаются от полиалкиленоксида, предпочтительно содержащегося в сердцевине.

Часть фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, а другая часть фармакологически активного соединения содержится по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации изобретения указанная другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится в одной частице с контролируемым высвобождением или в нескольких частицах с контролируемым высвобождением (2, 3 или 4 частицы с контролируемым высвобождением), где отдельная частица с контролируемым высвобождением предпочтительно, по существу, больше и/или тяжелее, чем отдельная частица с немедленным высвобождением. Предпочтительно указанная одна частица с контролируемым высвобождением или любая отдельная частица с контролируемым высвобождением в пределах группы из нескольких указанных частиц с контролируемым высвобождением имеет общую массу по меньшей мере 20 мг, более предпочтительно по меньшей мере 50 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 100 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 125 мг и, в частности, по меньшей мере 150 мг. В соответствии с этим вариантом реализации частица(ы) с контролируемым высвобождением предпочтительно не содержит(ат) энтеросолюбильное покрытие. В соответствии с этим вариантом реализации лекарственная форма предпочтительно не содержит частицы DR (см. ниже). Для целей спецификации частицу(ы) с контролируемым высвобождением, содержащуюся(иеся) в лекарственной форме в соответствии с этим вариантом реализации, также называют "частицами с пролонгированным высвобождением" или "частицами PR". Таким образом, частица PR является предпочтительным вариантом реализации частицы с контролируемым высвобождением (также называемая "частица CR"). Следовательно, в соответствии с этим предпочтительным вариантом реализации лекарственная форма содержит множество частиц IR в комбинации с одной или несколькими частицей(ами) PR, но предпочтительно ни с одной частицей DR, ни с множеством частиц DR.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом реализации изобретения указанная другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с контролируемым высвобождением, где отдельная частица с контролируемым высвобождением предпочтительно имеет аналогичный размер и массу по сравнению с отдельной частицей с немедленным высвобождением.

В предпочтительном варианте реализации изобретения отдельные частицы с контролируемым высвобождением и отдельные частицы с немедленным высвобождением имеют не только одинаковый размер и массу, но и визуально не различимы друг от друга невооруженным глазом. Таким образом, внешний вид (цвет, форма, размер, поверхность и подобное) частиц с контролируемым высвобождением и частиц с немедленным высвобождением является, по существу, идентичным, так что потенциально злоупотребляющее лицо будет иметь, по меньшей мере, значительные трудности при отделении вручную частиц с немедленным высвобождением от частиц с контролируемым высвобождением. Это дополнительно улучшает устойчивость к механическому разрушению лекарственной формы согласно изобретению.

Тем не менее, из-за различной композиции и морфологии частиц с немедленным высвобождением и частиц с контролируемым высвобождением специалист в данной области техники может отличать типы частиц друг от друга с помощью сложных аналитических техник, которые, однако, обычно недоступны для злоупотребляющего лица, такие как инфракрасная спектроскопия, рамановская спектроскопия и подобное. Таким образом, при отделении частиц с немедленным высвобождением от частиц с контролируемым высвобождением на основе отличительного признака с помощью таких сложных аналитических методологий, профиль высвобождения *in vitro* может быть измерен для отделенного множества частиц с немедленным высвобождением в отсутствие множества частиц с контролируемым высвобождением и наоборот. Альтернативно, даже в отсутствие таких сложных аналитических методологий профиль высвобождения *in vitro* может быть измерен даже для одной частицы в адаптированных *in vitro* условиях (см., например, M. Xu et al., *Int. J. Pharm.* 478 (2015) 318-327).

Предпочтительно каждую частицу с контролируемым высвобождением покрывают энтеросолюбильным покрытием, которое предпочтительно также обеспечивает устойчивость к полному высвобождению дозы в водном растворе этанола. Энтеросолюбильное покрытие делают частицы с контролируемым высвобождением частицами с отсроченным высвобождением.

Это может предпочтительно быть достигнуто за счет двух слоев, т.е. внутреннего слоя и наружного слоя, которые основаны на различных покрывающих материалах. Таким образом, энтеросолюбильное покрытие предпочтительно содержит внутренний слой и наружный слой. Предпочтительно энтеросолюбильное покрытие состоит из внутреннего слоя и наружного слоя.

В предпочтительном варианте реализации частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR) сначала обеспечивают со слоем нерастворимого в кишечнике материала, например поливинилового спирта или гидроксипропилметилцеллюлозы (например, pink от Opadry®) и энтеросолюбильного покрытия, содержащего внутренний слой и наружный слой, а затем применяют на слое нерастворимого в кишечнике материала. Для целей спецификации такой необязательный слой нерастворимого в кишечнике материала не относится к энтеросолюбильному покрытию (например, не вносит вклад в общую массу энтеросолюбильного покрытия), но является отдельным покрытием.

Предпочтительно указанное множество частиц с контролируемым высвобождением (частиц DR) при исследовании отдельно обеспечивает профиль высвобождения *in vitro*, измеренный с помощью аппарата с лопастной мешалкой, оборудованного без грузила для капсул при 50 об/мин, $37\pm 5^\circ\text{C}$, в 900 мл среды высвобождения, в течение первых 2 ч при pH 1,2, а затем при pH 6,8; где высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в частицах с контролируемым высвобождением, достигают в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола в 40 об.% позже, чем в безэтанольной среде высвобождения. Предпочтительно высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в частицах с контролируемым высвобождением, достигают в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола в 40 об.% по меньшей мере на 15 мин позже, более предпочтительно по меньшей мере на 30 мин позже, еще более предпочтительно по меньшей мере на 45 мин позже, даже более предпочтительно по меньшей мере на 60 мин позже, еще более предпочтительно по меньшей мере на 75 мин позже, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 90 мин позже, чем в безэтанольной среде высвобождения. Например, когда при данных условиях высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в частицах с контролируемым высвобождением, достигают спустя, например, 157 мин в безэтанольной среде высвобождения, высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в частицах с контролируемым высвобождением, достигают в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола 40 об.% по меньшей мере на 15 мин позже, т.е. достигают не ранее чем через $157+15$ мин = 172 мин.

Предпочтительно лекарственная форма, по существу, обеспечивает профиль высвобождения *in vitro*, измеренный с помощью аппарата с лопастной мешалкой, оборудованного без грузила для капсул при 50 об./мин., $37\pm 5^\circ\text{C}$, в 900 мл среды высвобождения, в течение первых 2 ч при pH 1,2, а затем при pH 6,8; где высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в лекарственной форме, достигают в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола 40 об.% позже, чем в безэтанольной среде высвобождения. Предпочтительно высвобождение *in vitro* 80 мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в лекарственной форме, достигают в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола в 40 об.% по меньшей мере на 15 мин позже, более предпочтительно, по меньшей мере на 30 мин позже, еще более предпочтительно по меньшей мере на 45 мин позже, даже более предпочтительно по меньшей мере на 60 мин позже, еще более предпочтительно по меньшей мере на 75 мин позже, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 90 мин позже, чем в безэтанольной среде высвобождения.

Предпочтительно лекарственная форма согласно изобретению обеспечивает профиль высвобождения *in vitro*, измеренный с помощью аппарата с лопастной мешалкой, оборудованного без грузила для капсул при 50 об/мин, $37\pm 5^\circ\text{C}$, в 900 мл среды высвобождения, в течение первых 2 ч при pH 1,2, а затем при pH 6,8; так что через 3 ч в безэтанольной среде высвобождения по меньшей мере X мас.% фармако-

логически активного соединения, которое первоначально содержалось в лекарственной форме, были высвобождены и в этанольной среде высвобождения при концентрации этанола 40 об.% менее X мас.% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в лекарственной форме, были высвобождены; причем в обоих случаях X означает 60, или 62, или 64, или 66, или 68, или 70, или 72, или 74, или 76, или 78, или 80, или 82, или 84, или 86, или 88, или 90, или 92, или 94, или 96.

Неожиданно было обнаружено, что свойства высвобождения *in vitro*, в частности, также свойства высвобождения *in vitro* в среде с этанолом по сравнению с безэтанольной средой, могут быть подогнаны с помощью

- (i) химической природы материала, образующего внутренний слой энтеросолюбильного покрытия;
- (ii) абсолютного количества материала, образующего внутренний слой энтеросолюбильного покрытия;
- (iii) химической природы материала, образующего наружный слой энтеросолюбильного покрытия;
- (iv) абсолютного количества материала, образующего наружный слой энтеросолюбильного покрытия; и/или
- (v) соотношения относительной массы абсолютного количества материала, образующего внутренний слой энтеросолюбильного покрытия, к абсолютному количеству материала, образующего наружный слой энтеросолюбильного покрытия.

Предпочтительно содержание по массе энтеросолюбильного покрытия составляет по меньшей мере 30 мас.%, или по меньшей мере 31 мас.%, или по меньшей мере 32 мас.%, или по меньшей мере 33 мас.%, или по меньшей мере 34 мас.%, или по меньшей мере 35 мас.%, или по меньшей мере 36 мас.%, по меньшей мере 37 мас.%, или по меньшей мере 38 мас.%, или по меньшей мере 39 мас.%, или по меньшей мере 40 мас.%, основываясь на общей массе энтеросолюбильного покрытия и основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно содержание по массе энтеросолюбильного покрытия составляет не более 50 мас.%, или не более 49 мас.%, или не более 48 мас.%, или не более 47 мас.%, или не более 46 мас.%, или не более 45 мас.%, не более 44 мас.%, или не более 43 мас.%, или не более 42 мас.%, или не более 41 мас.%, основываясь на общей массе энтеросолюбильного покрытия и основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

В предпочтительных вариантах реализации содержание по массе энтеросолюбильного покрытия лежит в пределах диапазона 33 ± 3 , или 34 ± 3 , или 35 ± 3 , или 36 ± 3 , или 37 ± 3 , или 38 ± 3 , или 39 ± 3 , или 40 ± 3 , или 41 ± 3 , или 42 ± 3 , или 43 ± 3 , или 44 ± 3 , или 45 ± 3 , или 46 ± 3 , или 47 ± 3 , 33 ± 2 , или 34 ± 2 , или 35 ± 2 , или 36 ± 2 , или 37 ± 2 , или 38 ± 2 , или 39 ± 2 , или 40 ± 2 , или 41 ± 2 , или 42 ± 2 , или 43 ± 2 , или 44 ± 2 , или 45 ± 2 , или 46 ± 2 , или 47 ± 2 , 33 ± 1 , или 34 ± 1 , или 35 ± 1 , или 36 ± 1 , или 37 ± 1 , или 38 ± 1 , или 39 ± 1 , или 40 ± 1 , или 41 ± 1 , или 42 ± 1 , или 43 ± 1 , или 44 ± 1 , или 45 ± 1 , или 46 ± 1 , или 47 ± 1 мас.%, основываясь на общей массе энтеросолюбильного покрытия и основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно масса наружного слоя превышает массу внутреннего слоя.

Предпочтительно соотношение относительной массы наружного слоя относительно внутреннего слоя лежит в пределах диапазона от 0,8:1,0 до 1,8:1,0, более предпочтительно от 0,9:1,0 до 1,7:1,0, еще более предпочтительно от 1,0:1,0 до 1,6:1,0, даже более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,5:1,0, даже еще более предпочтительно от 1,2:1,0 до 1,4:1,0, наиболее предпочтительно около 1,3:1,0, основываясь на общей массе наружного слоя и основываясь на общей массе внутреннего слоя.

Предпочтительно общая масса наружного слоя по меньшей мере в 1,5 раза больше, более предпочтительно по меньшей мере в 1,7 раза больше, еще более предпочтительно по меньшей мере в 1,9 раза больше, чем общая масса внутреннего слоя.

Предпочтительно подобное покрытие содержит внутренний слой, содержащий гидроколлоид.

Гидроколлоиды представляют собой гетерогенную группу длинноцепочечных полимеров (полисахаридов и белков), характеризующихся свойством образования вязких дисперсий и/или гелей при диспергировании в воде. Для целей спецификации гидроколлоид предпочтительно выбран из группы, состоящей из альгиновой кислоты, физиологически приемлемых солей альгиновой кислоты, агара, арабиноксилана, каррагинана (например, κ -каррагинана), курдлана, желатина, геллана, β -глюкана, гуара, гуммиарабика, камеди бобов рожкового дерева, пектина, веллана и ксантана; более предпочтительно альгиновой кислоты, физиологически приемлемых солей альгиновой кислоты, каррагинана и ксантана; наиболее предпочтительно физиологически приемлемой соли альгиновой кислоты (например, альгината натрия или другой соли альгиновой кислоты).

Другие физиологически приемлемые соли альгиновой кислоты включают калиевую соль, соль аммония, соль магния и соль кальция. Предпочтительно соль альгиновой кислоты представляет собой альгинат натрия. Для целей спецификации подобный внутренний слой относится к энтеросолюбильному покрытию.

Помимо альгината, предпочтительно альгината натрия, внутренний слой может содержать один или более эксципиентов. Предпочтительно внутренний слой содержит тальк. Предпочтительно соотношение

относительной массы альгината, предпочтительно альгината натрия, к тальку лежит в пределах диапазона от 3:1 до 1:1, более предпочтительно от 2,5:1 до 1,5:1, еще более предпочтительно около 2:1.

Предпочтительно содержание по массе внутреннего слоя составляет по меньшей мере 7,0 мас.%, или по меньшей мере 8,0, или по меньшей мере 9,0, или по меньшей мере 10, или по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12, или по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, или по меньшей мере 15, или по меньшей мере 16, или по меньшей мере 17, или по меньшей мере 18, или по меньшей мере 19 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно содержание по массе внутреннего слоя составляет не более 27 мас.%, или не более 26, или не более 25, или не более 24, или не более 23, или не более 22, не более 21, или не более 20, или не более 19, или не более 18, или не более 17, или не более 16 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно содержание по массе внутреннего слоя лежит в пределах диапазона от 10 до 25 мас.%, более предпочтительно в пределах диапазона от 15 до 20 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

В предпочтительных вариантах реализации содержание по массе внутреннего слоя лежит в пределах диапазона 10 ± 3 мас.%, или 11 ± 3 , или 12 ± 3 , или 13 ± 3 , или 14 ± 3 , или 15 ± 3 , или 16 ± 3 , или 17 ± 3 , или 18 ± 3 , или 19 ± 3 , или 20 ± 3 , или 21 ± 3 , или 22 ± 3 , или 23 ± 3 , или 24 ± 3 , 10 ± 2 , или 11 ± 2 , или 12 ± 2 , или 13 ± 2 , или 14 ± 2 , или 15 ± 2 , или 16 ± 2 , или 17 ± 2 , или 18 ± 2 , или 19 ± 2 , или 20 ± 2 , или 21 ± 2 , или 22 ± 2 , или 23 ± 2 , или 24 ± 2 , 10 ± 1 , или 11 ± 1 , или 12 ± 1 , или 13 ± 1 , или 14 ± 1 , или 15 ± 1 , или 16 ± 1 , или 17 ± 1 , или 18 ± 1 , или 19 ± 1 , или 20 ± 1 , или 21 ± 1 , или 22 ± 1 , или 23 ± 1 , или 24 ± 1 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно подобное покрытие содержит наружный слой, содержащий акрилатный полимер. Предпочтительно акрилатный полимер представляет собой случайный сополимер. Для целей спецификации подобный наружный слой относится к энтеросолюбильному покрытию.

Предпочтительно акрилатный полимер получают из мономерной смеси, содержащей метакриловую кислоту в комбинации с одним или двумя сомономерами, выбранными из метилакрилата, метилметакрилата и этилакрилата.

В предпочтительном варианте реализации акрилатный полимер получают из мономерной смеси, содержащей метакриловую кислоту в комбинации с этилакрилатом. Предпочтительно энтеросолюбильное покрытие содержит внутренний слой, содержащий альгинат натрия или другую соль альгиновой кислоты, с последующим наружным слоем, содержащим сополимер метакриловой кислоты - этилакрилат. Предпочтительно сополимер метакриловой кислоты - этилакрилат имеет соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам в пределах диапазона от 3:1 до 1:3, более предпочтительно, от 2:1 до 1:2.

В другом предпочтительном варианте реализации акрилатный полимер получают из мономерной смеси, содержащей метакриловую кислоту в комбинации с метилакрилатом и метилметакрилатом. Предпочтительно энтеросолюбильное покрытие содержит внутренний слой, содержащий альгинат натрия или другую соль альгиновой кислоты, с последующим наружным слоем, содержащим анионный сополимер на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты. Предпочтительно анионный сополимер имеет соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам в пределах диапазона от 1:8 до 1:12, более предпочтительно от 1:9 до 1:11.

Предпочтительно акрилатный полимер имеет среднюю молекулярную массу по меньшей мере 50000 г/моль, или по меньшей мере 100000 г/моль, или по меньшей мере 150000 г/моль, или по меньшей мере 200000 г/моль, или по меньшей мере 250000 г/моль.

Предпочтительно акрилатный полимер имеет среднюю молекулярную массу не более 500000 г/моль, или не более 450000 г/моль, или не более 400000 г/моль, или не более 350000 г/моль, или не более 300000 г/моль.

Предпочтительно акрилатный полимер имеет среднюю молекулярную массу в пределах диапазона от 200000 до 400000 г/моль, более предпочтительно в пределах диапазона от 250000 до 350000 г/моль.

Предпочтительно содержание по массе наружного слоя составляет по меньшей мере 12 мас.%, или по меньшей мере 13, или по меньшей мере 14, или по меньшей мере 15, или по меньшей мере 16, или по меньшей мере 17, или по меньшей мере 18, или по меньшей мере 19, или по меньшей мере 20, или по меньшей мере 21, или по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, или по меньшей мере 24, или по меньшей мере 25, или по меньшей мере 26 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно содержание по массе наружного слоя составляет не более 35 мас.%, или не более 34, или не более 33, или не более 32, или не более 31, или не более 30, или не более 29, или не более 28, или не более 27, или не более 26, или не более 25, или не более 24, или не более 19, или не более 18 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно содержание по массе наружного слоя лежит в пределах диапазона от 15 до 35

мас.%, более предпочтительно в пределах диапазона от 20 до 30 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

В предпочтительных вариантах реализации содержание по массе наружного слоя лежит в пределах диапазона 15 ± 3 мас.%, или 16 ± 3 , или 17 ± 3 , или 18 ± 3 , или 19 ± 3 , или 20 ± 3 , или 21 ± 3 , или 22 ± 3 , или 23 ± 3 , или 24 ± 3 , или 25 ± 3 , или 26 ± 3 , или 27 ± 3 , или 28 ± 3 , или 29 ± 3 , или 30 ± 3 , или 31 ± 3 , или 32 ± 3 , 15 ± 2 , или 16 ± 2 , или 17 ± 2 , или 18 ± 2 , или 19 ± 2 , или 20 ± 2 , или 21 ± 2 , или 22 ± 2 , или 23 ± 2 , или 24 ± 2 , или 25 ± 2 , или 26 ± 2 , или 27 ± 2 , или 28 ± 2 , или 29 ± 2 , или 30 ± 2 , или 31 ± 2 , или 32 ± 2 , 15 ± 1 , или 16 ± 1 , или 17 ± 1 , или 18 ± 1 , или 19 ± 1 , или 20 ± 1 , или 21 ± 1 , или 22 ± 1 , или 23 ± 1 , или 24 ± 1 , или 25 ± 1 , или 26 ± 1 , или 27 ± 1 , или 28 ± 1 , или 29 ± 1 , или 30 ± 1 , или 31 ± 1 , или 32 ± 1 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением (частицы DR).

Предпочтительно подобное покрытие содержит наружный слой акрилатного полимера или сополимера, который предпочтительно представляет собой случайный сополимер. Предпочтительно акрилатный полимер или сополимер основан метакриловой кислоте в комбинации с одним или двумя сомономерами, выбранными из метилакрилата, метилметакрилата и этилакрилата. Предпочтительно акрилатный полимер или сополимер имеет среднюю молекулярную массу в пределах диапазона от 200000 до 400000 г/моль, более предпочтительно от 250000 до 350000 г/моль, предпочтительно определяемую методом эксклюзионной хроматографии.

В конкретном предпочтительном варианте реализации подобное покрытие содержит внутренний слой альгината натрия (или другую соль альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного полимера или сополимера, например сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата (биполимер), предпочтительно случайного сополимера, такого как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата, предпочтительно имеющего соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам в пределах диапазона от 3:1 до 1:3, более предпочтительно от 2:1 до 1:2, в частности, около 1:1; и/или предпочтительно имеющего среднюю молекулярную массу в пределах диапазона от 250000 до 400000 г/моль, более предпочтительно от 300000 до 350000 г/моль, предпочтительно определяемую методом эксклюзионной хроматографии (например, L 100-55 от Eudragit®, Acryl-EZE®, L 30 D-55 от Eudragit® или НТР20 от PlasACRYL™).

В другом особенно предпочтительном варианте реализации подобное покрытие содержит внутренний слой альгината натрия (или другую соль альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного полимера или сополимера, например анионного сополимера, на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, т.е. сополимера метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты (терполимера), предпочтительно случайного сополимера, предпочтительно имеющего соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам в пределах диапазона от 1:8 до 1:12, более предпочтительно от 1:9 до 1:11, в частности, около 1:10; и/или предпочтительно имеющего среднюю молекулярную массу в пределах диапазона от 200000 до 400000 г/моль, более предпочтительно от 250000 до 300000 г/моль, предпочтительно определяемую методом эксклюзионной хроматографии (например, FS 30 D от Eudragit® или T20 от PlasACRYL™).

В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации подобное покрытие содержит внутренний слой альгината натрия (или другую соль альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного полимера или сополимера, например анионного сополимера, на основе метилметакрилата и метакриловой кислоты, т.е. сополимера метилметакрилата-метакриловой кислоты (биполимера), предпочтительно случайного сополимера, предпочтительно имеющего соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам в пределах диапазона от

(i) 3:1 до 1:3, более предпочтительно от 2:1 до 1:2, в частности, около 1:1 (например, L 100 от Eudragit® или L 12,5 от Eudragit®); или

(ii) 2:1 до 1:4, более предпочтительно от 1:1 до 1:3, в частности, около 1:2 (например, S 100 от Eudragit® или S 12,5 от Eudragit®);

и/или в любом случае предпочтительно имеющего среднюю молекулярную массу в пределах диапазона от 50000 до 200000 г/моль, более предпочтительно от 100000 до 150000 г/моль, предпочтительно определяемую методом эксклюзионной хроматографии.

В предпочтительных вариантах реализации подобное покрытие содержит внутренний слой альгината натрия (или другую соль альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем смеси двух или более разных акрилатных полимеров или сополимеров, где указанная смесь предпочтительно содержит первый акрилатный сополимер и второй акрилатный сополимер, которые независимо выбраны из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты-этилакрилата, как определено выше, сополимеров метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты, как определено выше, и сополимеров метилметакрилата-метакриловой кислоты, как определено выше; предпочтительно где соотношение относительной массы первого акрилатного сополимера к второму акрилатному сополимеру лежит в пределах диапазона от 10:1 до 1:10, или от 10:1 до 1,1:1, или от 1:10 до 1:1,1; более предпочтительно от 5:1 до 1:5, или от 5:1 до 1,1:1, или от 1:5 до 1:1,1; еще более предпочтительно от 2:1 до 1:2, или от 2:1 до 1,1:1, или от 1:2 до 1:1,1. В предпочтительных вариантах реализации

первый акрилатный сополимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата, как определено выше, а второй акрилатный сополимер представляет собой сополимер метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты, как определено выше; или

первый акрилатный сополимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата, как определено выше, а второй акрилатный сополимер представляет собой сополимер метилметакрилата-метакриловой кислоты, как определено выше; или

первый акрилатный сополимер представляет собой сополимер метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты, как определено выше, а второй акрилатный сополимер представляет собой сополимер метилметакрилата метакриловой кислоты, как определено выше.

Альтернативные акрилатные полимеры или сополимеры, которые могут быть применены как внутренний слой альгината натрия включают, без ограничения, аминоалкильные метакрилатные сополимеры (например, К от Eudragit®) и этилакрилатные метилметакрилатные сополимеры (например, N от Eudragit®, такой как NE 30 D от Eudragit®).

Помимо акрилатного полимера наружный слой может содержать один или более эксципиентов. Предпочтительно наружный слой содержит тальк. Предпочтительно соотношение относительной массы акрилового полимера с тальком лежит в пределах диапазона от 9:1 до 4:1, более предпочтительно от 8:1 до 5:1, еще более предпочтительно от около 7:1 до 6:1. Предпочтительно наружный слой содержит пластификатор, предпочтительно триэтилцитрат. Предпочтительно соотношение относительной массы акрилового полимера с пластификатором лежит в пределах диапазона от 25:1 до 15:1, более предпочтительно от 22:1 до 18:1, еще более предпочтительно от около 21:1 до 19:1.

В предпочтительных композициях частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR), которые покрыты энтеросолюбильным покрытием и которые являются предпочтительно экструдированными горячим расплавом, содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, причем фармакологически активный ингредиент является стимулятором, предпочтительно амфетамином или его физиологически приемлемой солью, более предпочтительно сульфатом амфетамина, и частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR) содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от A¹ до A⁸ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵	A ⁶	A ⁷	A ⁸
стимулятор	8,3±2,7	8,3±2,4	8,3±2,1	8,3±1,8	8,3±1,5	8,3±1,2	8,3±0,9	8,3±0,6
полиэтиленоксид	27,7±16,0	27,7±14,0	27,7±12,0	27,7±10,0	27,7±8,0	27,7±6,0	27,7±4,0	27,7±2,0
разрыхлитель	9,0±5,5	9,0±5,0	9,0±4,5	9,0±4,0	9,0±3,5	9,0±3,0	9,0±2,5	9,0±2,0
необязательно, пластификатор	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0
необязательно, антиоксидант	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
внутренний слой содержит альгинат	16,9±4,0	16,9±3,5	16,9±3,0	16,9±2,5	16,9±2,0	16,9±1,5	16,9±1,0	16,9±0,5
наружный слой содержит акриловый полимер	26,9±4,0	26,9±3,5	26,9±3,0	26,9±2,5	26,9±2,0	26,9±1,5	26,9±1,0	26,9±0,5

(все процентные отношения приведены относительно общей массы частиц с контролируемым высвобождением).

В предпочтительных композициях частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR), которые покрыты энтеросолюбильным покрытием и которые являются предпочтительно экструдированными горячим расплавом, содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, причем фармакологически активный ингредиент является стимулятором, предпочтительно амфетамином или его физиологически приемлемой солью, более предпочтительно сульфатом амфетамина, и частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR) содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от B¹ до B⁸ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸
стимулятор	8,3±2,7	8,3±2,4	8,3±2,1	8,3±1,8	8,3±1,5	8,3±1,2	8,3±0,9	8,3±0,6
полиэтиленоксид	27,7±16,0	27,7±14,0	27,7±12,0	27,7±10,0	27,7±8,0	27,7±6,0	27,7±4,0	27,7±2,0
разрыхлитель	9,0±5,5	9,0±5,0	9,0±4,5	9,0±4,0	9,0±3,5	9,0±3,0	9,0±2,5	9,0±2,0
необязательно, пластификатор	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0	9,3±3,0
необязательно, антиоксидант	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
внутренний слой содержит альгинат	17,8±4,0	17,8±3,5	17,8±3,0	17,8±2,5	17,8±2,0	17,8±1,5	17,8±1,0	17,8±0,5
наружный слой содержит акриловый полимер	23,1±4,0	23,1±3,5	23,1±3,0	23,1±2,5	23,1±2,0	23,1±1,5	23,1±1,0	23,1±0,5

(все процентные отношения приведены относительно общей массы частиц с контролируемым высвобождением).

В предпочтительных композициях частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR), которые покрыты энтеросолюбильным покрытием и которые являются предпочтительно экструдированными горячим расплавом, содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, причем фармакологически активный ингредиент является стимулятором, предпочтительно амфетамином или его физиологически приемлемой солью, более предпочтительно сульфатом амфетамина, и частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR) содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от C¹ до C⁶ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶
стимулятор	4,6±4,3	4,6±4,2	4,6±4,1	4,6±4,0	4,6±3,9	4,6±3,8
PEO	23,8±19,0	23,8±16,0	23,8±13,0	23,8±10,0	23,8±7,0	23,8±4,2
разрыхлитель	6,8±4,0	6,8±3,5	6,8±3,0	6,8±2,5	6,8±2,0	6,8±1,3
необязательно, пластификатор	10,0±9,5	10,0±8,0	10,0±6,5	10,0±5,0	10,0±3,5	10,0±1,9
необязательно, антиоксидант	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
необязательно, нерастворимое в кишечнике покрытие которое не задерживает растворение <i>in vitro</i>	4,0±3,2	4,0±2,9	4,0±2,6	4,0±2,3	4,0±2,0	4,0±1,7
внутренний слой содержит альгинат	18,0±13,6	18,0±11,0	18,0±8,4	18,0±5,8	18,0±3,2	18,0±1,8
наружный слой содержит акриловый полимер	34,9±26,1	34,9±22,8	34,9±19,5	34,9±16,2	34,9±12,9	34,9±9,7

В предпочтительных композициях частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR), которые покрыты энтеросолюбильным покрытием и которые являются предпочтительно экструдированными горячим расплавом, содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, причем фармакологически активный ингредиент является стимулятором, предпочтительно амфетамином или его физиологически приемлемой солью, более предпочтительно сульфатом амфетамина, и частицы с контролируемым высвобождением (частицы DR) содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от D¹ до D⁶ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	D ¹	D ²	D ³	D ⁴	D ⁵	D ⁶
стимулятор	4,6±4,3	4,6±4,2	4,6±4,1	4,6±4,0	4,6±3,9	4,6±3,8
РЕО	23,8±19,0	23,8±16,0	23,8±13,0	23,8±10,0	23,8±7,0	23,8±4,2
разрыхлитель	6,8±4,0	6,8±3,5	6,8±3,0	6,8±2,5	6,8±2,0	6,8±1,3
необязательно, пластификатор	10,0±9,5	10,0±8,0	10,0±6,5	10,0±5,0	10,0±3,5	10,0±1,9
необязательно, антиоксидант	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
необязательно, нерастворимое в кишечнике покрытие которое не задерживает растворение <i>in vitro</i>	4,0±3,2	4,0±2,9	4,0±2,6	4,0±2,3	4,0±2,0	4,0±1,7
альгинат во внутреннем слое	12,0±10,0	12,0±8,0	12,0±6,0	12,0±4,0	12,0±2,0	12,0±1,2
необязательно, тальк во внутреннем слое	6,0±3,6	6,0±3,0	6,0±2,4	6,0±1,8	6,0±1,2	6,0±0,6
акриловый полимер в наружном слое	29,1±23,0	29,1±20,0	29,1±17,0	29,1±14,0	29,1±11,0	29,1±8,1
необязательно, пластификатор в наружном слое	1,4±0,9	1,4±0,8	1,4±0,7	1,4±0,6	1,4±0,5	1,4±0,4
необязательно, тальк в наружном слое	4,4±2,2	4,4±2,0	4,4±1,8	4,4±1,6	4,4±1,4	4,4±1,2

В приведенных выше таблицах "необязательно" в контексте эксципиентов означает, что эти эксципиенты могут независимо друг от друга находиться или нет в частицах и обеспечивает то, что они содержатся в частицах, причем их содержание в мас. % соответствует указанному.

Предпочтительно каждая из указанных частиц с контролируемым высвобождением (частиц DR) имеет индивидуальную массу менее 20 мг, более предпочтительно не более 15 мг, еще более предпочтительно не более 10 мг, даже более предпочтительно не более 7,5 мг, наиболее предпочтительно не более 5,0 мг и, в частности, не более 2,5 мг. В соответствии с этим вариантом реализации лекарственная форма предпочтительно не содержит частицу(ы) PR (см. выше). Для целей спецификации частица(ы) с контролируемым высвобождением, содержащаяся(и) в лекарственной форме в соответствии с этим вариантом реализации, также называют "частицы с отсроченным высвобождением" или "частицы DR". Таким образом, частица DR является предпочтительным вариантом реализации частицы с контролируемым высвобождением (частица CR). Следовательно, в соответствии с этим предпочтительным вариантом реализации лекарственная форма содержит множество частиц IR в комбинации с множеством частиц DR, но предпочтительно ни с одной частицей DR, ни с несколькими частицами PR.

В любом случае, кроме частицы(частиц) PR или множества частиц DR лекарственная форма согласно изобретению содержит множество частиц с немедленным высвобождением (также называемых "частицы IR"). Предпочтительно каждая из указанных частиц с немедленным высвобождением имеет индивидуальную массу менее 20 мг, более предпочтительно не более 10 мг.

Для целей спецификации "с немедленным высвобождением" предпочтительно означает неретардированное высвобождение. Частицы с немедленным высвобождением предназначены для растворения в желудке в течение нескольких минут. Предпочтительно при исследовании отдельно, т.е. в отсутствие по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением и в отсутствие множества частиц с контролируемым высвобождением, соответственно, указанное множество частиц с немедленным высвобождением обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при условиях *in vitro* в соответствии с Евр. Фарм., спустя 60 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, были высвобождены. Предпочтительно при исследовании отдельно, т.е. в отсутствие по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением и в отсутствие множества частиц с контролируемым высвобождением, соответственно, указанное множество частиц с немедленным высвобождением обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при условиях *in vitro* в соответствии с Евр. Фарм., спустя 45 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, были высвобождены. Предпочтительно при исследовании отдельно, т.е. в отсутствие по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением и в отсутствие множества частиц с контролируемым высвобождением, соответственно, указанное множество частиц с немедленным высвобождением обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при условиях *in vitro* в соответствии с Евр. Фарм., спустя 30 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 по меньшей мере

70%, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, были высвобождены.

Для целей спецификации "контролируемое высвобождение" означает не немедленное высвобождение. Контролируемое высвобождение соответствует зависящему от длительности терапии высвобождению, т.е. зависящему от времени высвобождению, имеющему несколько различных вариантов, таких как "продолгованное высвобождение" (длительное высвобождение, замедленное высвобождение) и "отсроченное высвобождение". Отличительный признак контролируемого высвобождения заключается в том, что он не только продлевает действие, но и пытается поддерживать уровни лекарственного средства в терапевтическом окне, чтобы избежать потенциально опасных пиков в концентрации лекарственного средства после перорального приема или инъекции и максимизировать терапевтическую эффективность. Таким образом, контролируемое высвобождение может быть разделено на "отсроченное высвобождение" или как "продолгованное высвобождение" (длительное высвобождение, замедленное).

Для целей спецификации "продолгованное высвобождение" является механизмом растворения лекарственного средства с течением времени, чтобы высвободиться медленнее и стабильнее в кровоток, имея преимущество в том, чтобы принимать их через менее частые интервалы, чем составы с немедленным высвобождением одного и того же препарата лекарственного средства. Для целей спецификации "отсроченное высвобождение" соответствует пероральным лекарствам, которые дезинтегрируют и высвобождают активный(е) ингредиент(ы) в организм не сразу. Частицы с отсроченным высвобождением согласно изобретению предпочтительно покрыты энтеросолюбильной оболочкой таким образом, что они растворяются в кишечнике, а не в желудке.

Предпочтительно при исследовании отдельно, т.е. в отсутствие частиц с немедленным высвобождением, указанная по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением и указанное множество частиц с контролируемым высвобождением, соответственно, обеспечивает контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при *in vitro* условиях в соответствии с Евр. Фарм., спустя 30 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 менее 50%, более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, даже более предпочтительно не более 10 мас.% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанной по меньшей мере одной частице с контролируемым высвобождением и указанное множество частиц с контролируемым высвобождением, соответственно, были высвобождены.

При условии, что множество частиц с контролируемым высвобождением представляет собой множество покрытых энтеросолюбильной оболочкой частиц с отсроченным высвобождением, при исследовании отдельно, т.е. в отсутствие частиц с немедленным высвобождением, указанное множество частиц с отсроченным высвобождением обеспечивает отсроченное высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при *in vitro* условиях в соответствии с Евр. Фарм., спустя 30 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 менее 50%, более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, даже более предпочтительно не более 10 мас.% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанном множестве частиц с отсроченным высвобождением, соответственно, были высвобождены.

Частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют макроскопический размер, т.е. обычно имеют средний размер частиц по меньшей мере 50 мкм, более предпочтительно по меньшей мере 100 мкм, еще более предпочтительно по меньшей мере 150 мкм или по меньшей мере 200 мкм, даже более предпочтительно по меньшей мере 250 мкм или по меньшей мере 300 мкм, наиболее предпочтительно по меньшей мере 400 мкм или по меньшей мере 500 мкм и, в частности, по меньшей мере 550 мкм или по меньшей мере 600 мкм.

Частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют средний диаметр, который лежит в пределах диапазона от 100 до 1500 мкм, предпочтительно от 200 до 1500 мкм, более предпочтительно от 300 до 1500 мкм, еще более предпочтительно от 400 до 1500 мкм, наиболее предпочтительно от 500 до 1500 мкм и, в частности, от 600 до 1500 мкм.

Предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют среднюю длину и средний диаметр 1000 мкм или менее. Когда частицы производят с помощью технологии экструзии, "длина" частиц представляет собой размер частиц, который параллелен направлению экструзии. "Диаметр" частиц является наибольшим размером, перпендикулярным направлению экструзии.

Особенно предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют средний диаметр менее 1000 мкм, более предпочтительно менее 800 мкм, еще более предпочтительно менее 650 мкм. Особо предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют средний диаметр менее 700 мкм, в частности менее 600 мкм, еще более конкретно менее 500 мкм, например, менее 400 мкм. Особенно предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют средний диаметр в диапазоне от 200 до 1000 мкм, более предпочтительно от 400 до 800 мкм, еще более предпочтительно от 450 до 700 мкм, даже более предпочтительно от 500 до 650 мкм, например, от 500 до 600 мкм. Дополнительные предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от

друга имеют средний диаметр между 300 и 400 мкм, между 400 и 500 мкм, или между 500 и 600 мкм, или между 600 и 700 мкм, или между 700 и 800 мкм.

Предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют среднюю длину менее 1000 мкм, предпочтительно среднюю длину менее 800 мкм, еще более предпочтительно среднюю длину менее 650 мкм, например, длину 800, 700, 600, 500, 400 или 300 мкм. Особо предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют среднюю длину менее 700 мкм, в частности менее 650 мкм, еще более конкретно менее 550 мкм, например, менее 450 мкм. Особенно предпочтительные частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга, в свою очередь, имеют среднюю длину в диапазоне 200-1000 мкм, более предпочтительно 400-800 мкм, еще более предпочтительно 450-700 мкм, даже более предпочтительно 500-650 мкм, например, 500-600 мкм. Минимальная средняя длина частиц IR и/или частиц DR независимо друг от друга определяется на этапе разрезания и может составлять, например, 500, 400, 300 или 200 мкм.

В предпочтительном варианте реализации частицы IR и/или частицы DR независимо друг от друга имеют (i) средний диаметр 1000 ± 300 мкм, более предпочтительно 1000 ± 250 мкм, еще более предпочтительно 1000 ± 200 мкм, даже более предпочтительно 1000 ± 150 мкм, наиболее предпочтительно 1000 ± 100 мкм и, в частности, 1000 ± 50 мкм; и/или (ii) среднюю длину 1000 ± 300 мкм, более предпочтительно 1000 ± 250 мкм, еще более предпочтительно 1000 ± 200 мкм, даже более предпочтительно 1000 ± 150 мкм, наиболее предпочтительно 1000 ± 100 мкм и, в частности, 1000 ± 50 мкм.

Размер частиц IR и/или частиц DR независимо друг от друга может быть определен с помощью любой общепринятой процедуры, известной в данной области техники, например рассеяния лазерного излучения, анализа ситованием, световой микроскопии или анализа изображения.

Предпочтительно множество частиц IR и/или множество частиц DR независимо друг от друга имеют среднеарифметическую массу, в дальнейшем именуемую "аав", где по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%, даже более предпочтительно по меньшей мере 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% и, в частности, по меньшей мере 95% отдельных частиц, содержащихся в указанном множестве частиц, имеют отдельную массу в пределах диапазона $aaw \pm 30\%$, более предпочтительно, $aaw \pm 25\%$, еще более предпочтительно, $aaw \pm 20\%$, даже более предпочтительно $aaw \pm 15\%$, наиболее предпочтительно, $aaw \pm 10\%$ и, в частности, $aaw \pm 5\%$. Например, если лекарственная форма согласно изобретению содержит множество из 100 частиц IR и аав указанного множества частиц IR составляет 1,00 мг, по меньшей мере 75 отдельных частиц IR (т.е. 75%) имеют отдельную массу в пределах диапазона от 0,70 до 1,30 мг ($1,00 \text{ мг} \pm 30\%$).

Предпочтительно частица PR или любая отдельная частица PR в пределах группы нескольких частиц PR имеет общую массу по меньшей мере 20 мг, более предпочтительно по меньшей мере 50 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 100 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 150 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 200 мг. В предпочтительных вариантах реализации любая отдельная частица PR в пределах группы нескольких частиц PR имеет общую массу в пределах диапазона 150 ± 100 мг, предпочтительно 150 ± 50 мг или 200 ± 100 мг, предпочтительно 200 ± 50 мг или 250 ± 100 мг, предпочтительно 250 ± 50 мг или 300 ± 100 мг, предпочтительно 300 ± 50 мг или 350 ± 100 мг, предпочтительно 350 ± 50 мг.

Пролонгированное высвобождение фармакологически активного соединения от частицы(частиц) PR предпочтительно опирается на его размер и соответствующие замедленные пути диффузии от сердцевины в среду высвобождения. Предпочтительно пролонгированное высвобождение основано на запаздывании матрицы, где запаздывающая матрица, в которую встроено фармакологически активное соединение, предпочтительно содержит полиалкиленоксид, необязательно в комбинации с дополнительными полимерами, особенно простыми эфирами целлюлозы, такими как гидроксипропилметилцеллюлоза.

В предпочтительном варианте реализации частицы IR не покрыты пленкой.

В предпочтительном варианте реализации частица(ы) PR не покрыта(ы) пленкой.

В другом предпочтительном варианте реализации частица(ы) PR покрыта(ы) пленкой.

Частица(ы) PR согласно изобретению может(могут) необязательно обеспечивать, частично или полностью, с обычным покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*. Частица(ы) PR согласно изобретению предпочтительно покрыта(ы) пленкой с помощью композиций обычного пленочного покрытия, которое не задерживает растворение *in vitro*. Эти пленочные покрытия, которые не задерживают растворение *in vitro*, не являются функциональными, т.е. нерастворимы в кишечнике. Подходящие покрывающие материалы являются коммерчески доступными и основаны, например, на поливиниловом спирте (PVA, например pink от Orafty®).

Частицы DR согласно изобретению предпочтительно обеспечивают, частично или полностью, с энтеросолюбильным покрытием. Частицы DR согласно изобретению предпочтительно покрыты пленкой с обычными композициями энтеросолюбильного покрытия. Подходящие материалы энтеросолюбильных покрытий являются коммерчески доступными, например, под товарными знаками Eudragit®. Композиции энтеросолюбильных покрытий обычно содержат полимеры, пластификаторы, красители и подобное. Подходящие полимеры включают, без ограничения, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропил-

метилцеллюлозы, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата и поливинилацетатфталат.

В частности, предпочтительная композиция энтеросолюбильного покрытия, которая обеспечивает устойчивость к полному высвобождению дозы в водном растворе этанола, коммерциализована компанией Evonik как ADD от Eudragit®. Предпочтительно частицы DR согласно изобретению покрыты пленкой с энтеросолюбильным покрытием, содержащим

внутренний слой альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного (например, от Eudragit®) полимера, например сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата (1:1) (например, L 30 D-55 от Eudragit®); или

внутренний слой альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного (например, от Eudragit®) полимера, например сополимера метакриловой кислоты-метилакрилата-метилметакрилата (1:10) (например, FS 30 D от Eudragit®); или

внутренний слой альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного (например, от Eudragit®) полимера, например сополимера метилметакрилата-метакриловой кислоты (1:1) (например, L 100 от Eudragit® или L 12,5 от Eudragit®); или

внутренний слой альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем акрилатного (например, от Eudragit®) полимера, например сополимера метилметакрилата-метакриловой кислоты (1:2) (например, S 100 от Eudragit® или S 12,5 от Eudragit®); или

внутренний слой альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) с последующим наружным слоем смеси первого акрилатного (например, от Eudragit®) полимера со вторым акрилатным (например, от Eudragit®) полимером, которые независимо выбраны из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты-этилакрилата (1:1), сополимеров метакриловой кислоты-метилакрилата-метилметакрилата (1:10), сополимеров метилметакрилата-метакриловой кислоты (1:1) и сополимеров метилметакрилата-метакриловой кислоты (1:2).

При условии, что частицы PR покрыты пленкой с материалом нерастворимого в кишечнике покрытия, которое не задерживает растворение *in vitro*, содержание высушенного нерастворимого в кишечнике покрытия, которое не задерживает растворение *in vitro*, составляет предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 14 мас.%, еще более предпочтительно не более 13,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 13 мас.%, наиболее предпочтительно не более 12,5 мас.% и, в частности, не более 12 мас.%, основываясь на общей массе частиц IR и общей массе частицы(частиц) PR соответственно.

При условии, что частицы покрыты пленкой с материалом энтеросолюбильного покрытия (частицы DR), содержание высушенного энтеросолюбильного покрытия составляет предпочтительно не более 30 мас.%, более предпочтительно не более 29 мас.%, еще более предпочтительно не более 28 мас.%, даже более предпочтительно не более 27 мас.%, наиболее предпочтительно не более 26 мас.% и, в частности, не более 25 мас.%, основываясь на общей массе частиц DR.

Предпочтительно содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частица(ы) PR или частицы DR) независимо друг от друга составляет не более 95 мас.% или не более 90 мас.%, более предпочтительно не более 85 мас.% или не более 80 мас.%, еще более предпочтительно не более 75 мас.% или не более 70 мас.%, даже более предпочтительно не более 65 мас.% или не более 60 мас.%, наиболее предпочтительно не более 55 мас.% или не более 50 мас.% и, в частности, не более 45 мас.% или не более 40 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы.

Предпочтительно содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частица(ы) PR или частицы DR) независимо друг от друга составляет по меньшей мере 2,5 мас.%, по меньшей мере 3,0 мас.%, по меньшей мере 3,5 мас.% или по меньшей мере 4,0 мас.%; более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, по меньшей мере 5,0 мас.%, по меньшей мере 5,5 мас.% или по меньшей мере 6,0 мас.%; наиболее предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, по меньшей мере 7,0 мас.%, по меньшей мере 7,5 мас.% или по меньшей мере 8,0 мас.%; и, в частности, по меньшей мере 8,5 мас.%, по меньшей мере 9,0 мас.%, по меньшей мере 9,5 мас.% или по меньшей мере 10 мас.%; основываясь на общей массе лекарственной формы.

В предпочтительном варианте реализации содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частица(ы) PR или частицы DR) независимо друг от друга лежит в пределах диапазона $10 \pm 7,5$ мас.%, более предпочтительно $10 \pm 5,0$ мас.%, еще более предпочтительно $10 \pm 4,0$ мас.%, даже более предпочтительно $10 \pm 3,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $10 \pm 2,0$ мас.% и, в частности, $10 \pm 1,0$ мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В другом предпочтительном варианте реализации содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частицы(частиц) PR или частицы DR) независимо друг от друга лежит в пределах диапазона $15 \pm 12,5$ мас.%, более предпочтительно 15 ± 10 мас.%, еще более предпочтительно $15 \pm 8,0$ мас.%, даже более предпочтительно $15 \pm 6,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $15 \pm 4,0$ мас.% и, в частности, $15 \pm 2,0$ мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В еще одном предпочтительном варианте реализации содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частицы(частиц) PR или частицы DR) независимо друг от друга лежит в пределах диапазона $20 \pm 17,5$ мас.%, бо-

лее предпочтительно 20 ± 15 мас.%, еще более предпочтительно $20 \pm 12,5$ мас.%, даже более предпочтительно 20 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $20 \pm 7,5$ мас.% и, в частности, 20 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В еще одном отличном предпочтительном варианте реализации содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частицы(частиц) PR или частиц DR) независимо друг от друга лежит в пределах диапазона $25 \pm 17,5$ мас.%, более предпочтительно 25 ± 15 мас.%, еще более предпочтительно $25 \pm 12,5$ мас.%, даже более предпочтительно 25 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $25 \pm 7,5$ мас.% и, в частности, 25 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В другом предпочтительном варианте реализации содержание частиц IR и/или содержание частиц CR (т.е. частицы(частиц) PR или частиц DR) независимо друг от друга лежит в пределах диапазона $30 \pm 17,5$ мас.%, более предпочтительно 30 ± 15 мас.%, еще более предпочтительно $30 \pm 12,5$ мас.%, даже более предпочтительно 30 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $30 \pm 7,5$ мас.% и, в частности, 30 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации частицы IR и/или частицы CR (т.е. частица(ы) PR или частицы DR) независимо друг от друга лежат в пределах диапазона $35 \pm 17,5$ мас.%, более предпочтительно 35 ± 15 мас.%, еще более предпочтительно $35 \pm 12,5$ мас.%, даже более предпочтительно 35 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $35 \pm 7,5$ мас.% и, в частности, 35 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы. В другом предпочтительном варианте реализации частицы IR и/или частицы CR (т.е. частица(ы) PR или частицы DR) независимо друг от друга лежат в пределах диапазона $40 \pm 17,5$ мас.%, более предпочтительно 40 ± 15 мас.%, еще более предпочтительно $40 \pm 12,5$ мас.%, даже более предпочтительно 40 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $40 \pm 7,5$ мас.% и, в частности, 40 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы.

Форма частиц конкретно не ограничена. В силу того, что частицы IR и/или частица(ы) CR независимо друг от друга предпочтительно изготавливают способом экструзии горячего расплава, предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах согласно изобретению, обычно имеют цилиндрическую форму. Диаметр подобных частиц поэтому представляет собой диаметр их круглого поперечного сечения. Цилиндрическая форма вызвана процессом экструзии, в соответствии с которым диаметр круглого поперечного сечения является функцией экструзионной матрицы, а длина цилиндров зависит от длины резания, в соответствии с которой экструдированную нить материала разрезают на куски более или менее предопределенной длины.

Пригодность цилиндрических, т.е. сферических, частиц для производства лекарственных форм согласно изобретению является неожиданной. Как правило, соотношение сторон рассматривают как важную меру сферической формы. Соотношение сторон определяют как отношение максимального диаметра (d_{\max}) и его ортогонального диаметра Фере. В случае асферических частиц соотношение сторон имеет значения выше 1. Чем меньше значение, тем более сферической является частица. Соотношения сторон ниже 1,1 обычно считают удовлетворительным, соотношения сторон выше 1,2, однако, как правило, считают неподходящими для изготовления обычных лекарственных форм. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что производство лекарственных форм согласно изобретению, даже частиц, имеющих соотношения сторон выше 1,2, может производиться без каких-либо трудностей и что нет необходимости обеспечивать сферические частицы. В предпочтительном варианте реализации соотношение частиц составляет не более 1,40, более предпочтительно не более 1,35, еще более предпочтительно не более 1,30, даже более предпочтительно не более 1,25, даже еще более предпочтительно не более 1,20, наиболее предпочтительно не более 1,15 и, в частности, не более 1,10. В другом предпочтительном варианте реализации соотношение частиц составляет по меньшей мере 1,10, более предпочтительно по меньшей мере 1,15, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,20, даже более предпочтительно по меньшей мере 1,25, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 1,30, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,35 и, в частности, по меньшей мере 1,40.

Предпочтительно соотношение относительной массы указанного множества частиц IR к указанной по меньшей мере одной частице CR лежит в пределах диапазона от 10:90 до 90:10, более предпочтительно от 15:85 до 85:15, еще более предпочтительно от 20:80 до 80:20, даже более предпочтительно от 25:75 до 75:25, наиболее предпочтительно от 30:70 до 70:30 и, в частности, от 35:65 до 65:35.

Фармакологически активное соединение конкретно не ограничено. В предпочтительном варианте реализации частицы и лекарственная форма, соответственно, содержат одно фармакологически активное соединение. В другом предпочтительном варианте реализации частицы и лекарственная форма, соответственно, содержат комбинацию двух или более фармакологически активных соединений.

Предпочтительно фармакологически активное соединение представляет собой активный ингредиент с потенциалом для злоупотребления. Активные ингредиенты с возможностью злоупотребления известны специалисту в данной области техники и включают, например, транквилизаторы, стимуляторы, барбитураты, наркотики, опиоиды или производные опиоидов.

Предпочтительно фармакологически активное соединение демонстрирует психотропное действие.

В предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой опиоид. Согласно индексу АТС, опиоиды делят на натуральные опиумные алкалоиды, производ-

ные фенилпиперидина, производные дифенилпропиламина, производные бензоморфана, производные орипавина, производные морфинана и другие. Предпочтительные опиоиды включают, без ограничения, оксикодон, оксиморфон, гидрокодон, гидроморфон, морфин, тапентадол, трамадол и их физиологически приемлемые соли.

В другом предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение является стимулятором. Стимуляторы являются психоактивными лекарственными средствами, которые вызывают временное улучшение либо умственных, либо физических функций, либо их обоих. Примеры таких видов эффектов могут включать усиление бессонницы, способность двигаться и состояние поддержания длительного пристального внимания. Предпочтительные стимуляторы являются производными фенилэтиламина. Согласно индексу АТС, стимуляторы содержатся в разных классах и группах, например психоаналептики, особенно психостимуляторы, средства, применяемые для СДВГ, и ноотропы, в частности симпатомиметики центрального действия; и, например, назальные препараты, особенно назальные провизозастойные средства для системного применения, в частности симпатомиметики.

Предпочтительно фармакологически активное соединение относится к группе психоаналептиков [АТС N06]. Предпочтительно фармакологически активное соединение относится к группе психостимуляторов, средств, применяемых для СДВГ, и ноотропов [АТС N06B]. Предпочтительно фармакологически активное соединение относится к группе симпатомиметиков центрального действия [АТС N06BA]. Предпочтительно фармакологически активное соединение выбирают из группы, состоящей из амфетамина, дексамфетамина, метамфетамина, метилфенидата, пемолина, фенкамфамина, модафинила, фенозолон, атомоксетина, фенетилина, дексметилфенидата, лиздексамфетамина, армодафинила и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

В предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение является стимулятором, выбранным из группы, состоящей из амфетамина, декс-амфетамина (декстроамфетамина), дексметилфенидата, атомоксетина, кофеина, эфедрина, фенилпропаноламина, фенилэфрина, фенкамфамина, фенозолон, фенетиллина, метилендиоксиметамфетамина (MDMA), метилендиоксипировалерона (MDPV), пролинтана, лиздексамфетамина, мефедрона, метамфетамина, метилфенидата, модафинила, никотина, пемолина, фенилпропаноламина, пропиленгекседрина, диметиламиламина и псевдоэфедрина.

В конкретном предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой амфетамин или его физиологически приемлемую соль, предпочтительно сульфат амфетамина и/или аспартат амфетамина, такой как моногидрат аспартата амфетамина.

В другом особенно предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой декстроамфетамин или его физиологически приемлемую соль, предпочтительно сахарат декстроамфетамина или сульфат декстроамфетамина.

В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой лиздексамфетамин или его физиологически приемлемую соль.

В другом предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой сульфат амфетамина, и лекарственная форма не содержит какой-либо другой соли амфетамина.

В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой метилфенидат или его физиологически приемлемую соль.

В еще одном отличном особенно предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение представляет собой дексметилфенидат или его физиологически приемлемую соль.

Предпочтительно указанное фармакологически активное соединение является единственным фармакологически активным соединением, содержащимся в лекарственной форме.

Однако также возможно, что лекарственная форма содержит комбинацию более одного фармакологически активного соединения.

Предпочтительная комбинация содержит амфетамин или физиологически приемлемую соль амфетамина или комбинацию более одной физиологически приемлемой соли амфетамина с декстроамфетином или физиологически приемлемой солью декстроамфетамина или комбинацией более одной физиологически приемлемой соли декстроамфетамина.

Другая предпочтительная комбинация содержит метилфенидат или физиологически приемлемую соль метилфенидата или комбинацию более одной физиологически приемлемой соли метилфенидата с дексметилфенидатом или физиологически приемлемую соль дексметилфенидата или комбинацию более одной физиологически приемлемой соли дексметилфенидата.

Лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно не содержит антагонистов фармакологически активного соединения, предпочтительно не содержит антагонистов психотропных веществ.

Кроме того, лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно также не содержит горькое вещество. Горькие вещества и количества, эффективные для применения, могут быть найдены в US-2003/0064099 A1, соответствующее раскрытие которого следует рассматривать как раскрытие настоящей заявки и настоящим вводится в качестве ссылки. Примеры горьких веществ представляют собой ароматические масла, такие как масло перечной мяты, масло эвкалипта, масло горького миндаля, ментол, фруктовые ароматические вещества, ароматические вещества из лимонов, апельсинов, лаймов, грейп-

фруктов или их смеси и/или денатонийбензоат.

Лекарственная форма согласно изобретению, соответственно, предпочтительно не содержит ни антагонистов фармакологически активного соединения, ни горькие вещества.

Предпочтительно общее количество фармакологически активного соединения, содержащегося в лекарственной форме, содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением и по меньшей мере одной частице с ретардированным высвобождением.

Предпочтительно от 15 до 85 мас.%, более предпочтительно от 20 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 25 до 75 мас.%, даже более предпочтительно от 30 до 70 мас.%, даже еще более предпочтительно от 35 до 65 мас.%, наиболее предпочтительно, от 40 мас.% до 60 мас.% и, в частности, от 45 мас.% до 55 мас.% общего количества фармакологически активного соединения, которое содержится в лекарственной форме, содержится в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением.

Предпочтительно от 15 до 85 мас.%, более предпочтительно от 20 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 25 до 75 мас.%, даже более предпочтительно от 30 до 70 мас.%, даже еще более предпочтительно от 35 до 65 мас.%, наиболее предпочтительно от 40 до 60 мас.% и, в частности, от 45 до 55 мас.% общего количества фармакологически активного соединения, которое содержится в лекарственной форме, содержится в указанной по меньшей мере одной частице с контролируемым высвобождением.

Содержание фармакологически активного соединения в частицах и в лекарственной форме, соответственно, составляет предпочтительно количества от 3 до 75 мас.%, более предпочтительно от 5 до 70 мас.%, еще более предпочтительно от 7,5 до 65 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно содержание фармакологически активного соединения составляет по меньшей мере 25 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно содержание фармакологически активного соединения составляет не более 70 мас.%, более предпочтительно не более 65 мас.%, еще более предпочтительно не более 60 мас.%, даже более предпочтительно не более 55 мас.%, наиболее предпочтительно не более 50 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона 35 ± 30 мас.%, более предпочтительно 35 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 35 ± 20 мас.%, даже более предпочтительно 35 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 35 ± 10 мас.% и, в частности, 35 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В другом предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона 45 ± 30 мас.%, более предпочтительно 45 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 45 ± 20 мас.%, даже более предпочтительно 45 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 45 ± 10 мас.% и, в частности, 45 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона 55 ± 30 мас.%, более предпочтительно 55 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 55 ± 20 мас.%, даже более предпочтительно 55 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 55 ± 10 мас.% и, в частности, 55 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Содержание фармакологически активного соединения в лекарственной форме конкретно не ограничено. Фармакологически активное соединение присутствует в лекарственной форме в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое составляет терапевтически эффективное количество, варьируется в соответствии с применяемыми ингредиентами, подлежащим лечению состоянием, тяжестью указанного состояния, пациентом, которого лечат, и частотой введения. Специалист в данной области техники может легко определить подходящее количество фармакологически активного соединения для включения в лекарственную форму.

Доза фармакологически активного соединения, которая адаптирована для введения, предпочтительно лежит в диапазоне от 0,1 до 500 мг, более предпочтительно в диапазоне от 1,0 до 400 мг, даже еще более предпочтительно в диапазоне от 5,0 до 300 мг и наиболее предпочтительно в диапазоне от 10 до 250 мг. В предпочтительном варианте реализации общее количество фармакологически активного соединения, которое содержится в лекарственной форме, лежит в пределах диапазона от 0,01 до 200 мг, более предпочтительно от 0,1 до 190 мг, еще более предпочтительно от 1,0 до 180 мг, даже более предпочтительно от 1,5 до 160 мг, наиболее предпочтительно от 2,0 до 100 мг и, в частности, от 2,5 до 80 мг.

Предпочтительно содержание фармакологически активного соединения составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от 0,01 до 80 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 1 до 25

мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от $0,50 \pm 0,45$ мас.%, или $0,75 \pm 0,70$, или $1,00 \pm 0,90$, или $1,25 \pm 1,20$, или $1,50 \pm 1,40$, или $1,75 \pm 1,70$, или $2,00 \pm 1,90$, или $2,25 \pm 2,20$, или $2,50 \pm 2,40$; более предпочтительно $0,50 \pm 0,40$, или $0,75 \pm 0,60$, или $1,00 \pm 0,80$, или $1,25 \pm 1,10$, или $1,50 \pm 1,25$, или $1,75 \pm 1,50$, или $2,00 \pm 1,75$, или $2,25 \pm 2,00$, или $2,50 \pm 2,25$, еще более предпочтительно $0,50 \pm 0,35$, или $0,75 \pm 0,50$, или $1,00 \pm 0,70$, или $1,25 \pm 1,00$, или $1,50 \pm 1,15$, или $1,75 \pm 1,30$, или $2,00 \pm 1,50$, или $2,25 \pm 1,90$, или $2,50 \pm 2,10$, даже более предпочтительно $0,50 \pm 0,30$, или $0,75 \pm 0,40$, или $1,00 \pm 0,60$, или $1,25 \pm 0,80$, или $1,50 \pm 1,00$, или $1,75 \pm 1,10$, или $2,00 \pm 1,40$, или $2,25 \pm 1,60$, или $2,50 \pm 1,80$, даже еще более предпочтительно $0,50 \pm 0,25$, или $0,75 \pm 0,30$, или $1,00 \pm 0,50$, или $1,25 \pm 0,60$, или $1,50 \pm 0,80$, или $1,75 \pm 0,90$, или $2,00 \pm 1,30$, или $2,25 \pm 1,40$, или $2,50 \pm 1,50$, наиболее предпочтительно $0,50 \pm 0,20$, или $0,75 \pm 0,25$, или $1,00 \pm 0,40$, или $1,25 \pm 0,50$, или $1,50 \pm 0,60$, или $1,75 \pm 0,70$, или $2,00 \pm 1,10$, или $2,25 \pm 1,20$, или $2,50 \pm 1,30$ и, в частности, $0,50 \pm 0,15$, или $0,75 \pm 0,20$, или $1,00 \pm 0,30$, или $1,25 \pm 0,40$, или $1,50 \pm 0,50$, или $1,75 \pm 0,60$, или $2,00 \pm 0,70$, или $2,25 \pm 0,80$, или $2,50 \pm 0,90$ мас.% в каждом случае основываясь на общей массе лекарственной формы.

В предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от $2,0 \pm 1,9$ мас.%, или $2,5 \pm 2,4$, или $3,0 \pm 2,9$, или $3,5 \pm 3,4$, или $4,0 \pm 3,9$, или $4,5 \pm 4,4$, или $5,0 \pm 4,9$, или $5,5 \pm 5,4$, или $6,0 \pm 5,9$, более предпочтительно, $2,0 \pm 1,7$, или $2,5 \pm 2,2$, или $3,0 \pm 2,6$, или $3,5 \pm 3,1$, или $4,0 \pm 3,5$, или $4,5 \pm 4,0$, или $5,0 \pm 4,4$, или $5,5 \pm 4,9$, или $6,0 \pm 5,3$, еще более предпочтительно $2,0 \pm 1,5$, или $2,5 \pm 2,0$, или $3,0 \pm 2,3$, или $3,5 \pm 2,8$, или $4,0 \pm 3,1$, или $4,5 \pm 3,6$, или $5,0 \pm 3,9$, или $5,5 \pm 4,4$, или $6,0 \pm 4,7$, даже более предпочтительно $2,0 \pm 1,3$, или $2,5 \pm 1,8$, или $3,0 \pm 2,0$, или $3,5 \pm 2,5$, или $4,0 \pm 2,7$, или $4,5 \pm 3,2$, или $5,0 \pm 3,4$, или $5,5 \pm 3,9$, или $6,0 \pm 4,1$, даже еще более предпочтительно $2,0 \pm 1,1$, или $2,5 \pm 1,6$, или $3,0 \pm 1,7$, или $3,5 \pm 2,2$, или $4,0 \pm 2,4$, или $4,5 \pm 2,8$, или $5,0 \pm 2,9$, или $5,5 \pm 3,4$, или $6,0 \pm 3,5$, наиболее предпочтительно $2,0 \pm 0,9$, или $2,5 \pm 1,4$, или $3,0 \pm 1,4$, или $3,5 \pm 1,9$, или $4,0 \pm 2,1$, или $4,5 \pm 2,4$, или $5,0 \pm 2,4$, или $5,5 \pm 2,9$, или $6,0 \pm 2,9$ и, в частности, $2,0 \pm 0,7$, или $2,5 \pm 1,2$, или $3,0 \pm 1,1$, или $3,5 \pm 1,6$, или $4,0 \pm 1,8$, или $4,5 \pm 2,0$, или $5,0 \pm 1,9$, или $5,5 \pm 2,4$, или $6,0 \pm 2,3$ мас.%; в каждом случае основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона 10 ± 6 мас.%, более предпочтительно 10 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 10 ± 3 мас.% и, в частности, 10 ± 2 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В другом предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от 15 ± 6 мас.%, более предпочтительно 15 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 15 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 15 ± 3 мас.% и, в частности, 15 ± 2 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В дополнительном предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от 20 ± 6 мас.%, более предпочтительно 20 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 20 ± 3 мас.% и, в частности, 20 ± 2 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В другом предпочтительном варианте реализации содержание фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от 25 ± 6 мас.%, более предпочтительно 25 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 25 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 25 ± 3 мас.% и, в частности, 25 ± 2 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение содержится в лекарственной форме в количестве $2,5 \pm 1$ мг, $5,0 \pm 2,5$ мг, $7,5 \pm 5$ мг, 10 ± 5 мг, 20 ± 5 мг, 30 ± 5 мг, 40 ± 5 мг, 50 ± 5 мг, 60 ± 5 мг, 70 ± 5 мг, 80 ± 5 мг, 90 ± 5 мг, 100 ± 5 мг, 110 ± 5 мг, 120 ± 5 мг, 130 ± 5 , 140 ± 5 мг, 150 ± 5 мг, 160 ± 5 мг, 170 ± 5 мг, 180 ± 5 мг, 190 ± 5 мг, 200 ± 5 мг, 210 ± 5 мг, 220 ± 5 мг, 230 ± 5 мг, 240 ± 5 мг, 250 ± 5 мг, 260 ± 5 мг, 270 ± 5 мг, 280 ± 5 мг, 290 ± 5 мг или 300 ± 5 мг. В другом предпочтительном варианте реализации фармакологически активное соединение содержится в лекарственной форме в количестве $2,5 \pm 1$ мг, $5,0 \pm 2,5$ мг, $7,5 \pm 2,5$ мг, $10 \pm 2,5$ мг, $15 \pm 2,5$ мг, $20 \pm 2,5$ мг, $25 \pm 2,5$ мг, $30 \pm 2,5$ мг, $35 \pm 2,5$ мг, $40 \pm 2,5$ мг, $45 \pm 2,5$ мг, $50 \pm 2,5$ мг, $55 \pm 2,5$ мг, $60 \pm 2,5$ мг, $65 \pm 2,5$ мг, $70 \pm 2,5$ мг, $75 \pm 2,5$ мг, $80 \pm 2,5$ мг, $85 \pm 2,5$ мг, $90 \pm 2,5$ мг, $95 \pm 2,5$ мг, $100 \pm 2,5$ мг, $105 \pm 2,5$ мг, $110 \pm 2,5$ мг, $115 \pm 2,5$ мг, $120 \pm 2,5$ мг, $125 \pm 2,5$ мг, $130 \pm 2,5$ мг, $135 \pm 2,5$ мг, $140 \pm 2,5$ мг, $145 \pm 2,5$ мг, $150 \pm 2,5$ мг, $155 \pm 2,5$ мг, $160 \pm 2,5$ мг, $165 \pm 2,5$ мг, $170 \pm 2,5$ мг, $175 \pm 2,5$ мг, $180 \pm 2,5$ мг, $185 \pm 2,5$ мг, $190 \pm 2,5$ мг, $195 \pm 2,5$ мг, $200 \pm 2,5$ мг, $205 \pm 2,5$ мг, $210 \pm 2,5$ мг, $215 \pm 2,5$ мг, $220 \pm 2,5$ мг, $225 \pm 2,5$ мг, $230 \pm 2,5$ мг, $235 \pm 2,5$ мг, $240 \pm 2,5$ мг, $245 \pm 2,5$ мг, $250 \pm 2,5$ мг, $255 \pm 2,5$ мг, $260 \pm 2,5$ мг или $265 \pm 2,5$ мг.

Предпочтительно указанное множество частиц с немедленным высвобождением и/или указанная по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением содержат полиалкиленоксид.

Предпочтительно полиалкиленоксид выбран из полиметиленоксида, полиэтиленоксида и полипропиленоксида или их сополимеров. Предпочтительным является полиэтиленоксид.

Предпочтительно полиалкиленоксид имеет среднemasсовую молекулярную массу по меньшей мере 200000 г/моль, более предпочтительно по меньшей мере 500000 г/моль. В предпочтительном варианте

реализации полиалкиленоксид имеет среднemasсовую молекулярную массу (M_w) или средневязкостную молекулярную массу (M_v) по меньшей мере 750000 г/моль, предпочтительно по меньшей мере 1000000 г/моль или по меньшей мере 2500000 г/моль, более предпочтительно в диапазоне от 1000000 до 15000000 г/моль и наиболее предпочтительно в диапазоне от 5000000 до 10000000 г/моль. Подходящие способы определения M_w и M_v известны специалисту в данной области техники. M_v предпочтительно определяют с помощью реологических измерений, тогда как M_w может быть определена с помощью гель-проникающей хроматографии (GPC).

Полиалкиленоксид может содержать один полиалкиленоксид, имеющий определенную среднюю молекулярную массу, или смесь (смесь) различных полимеров, таких как два, три, четыре или пять полимеров, например полимеров той же химической природы, но другой средней молекулярной массы, полимеры различной химической природы, но одинаковой средней молекулярной массы, или полимеры другой химической природы, а также другой молекулярной массы.

Для целей спецификации полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу до 20000 г/моль, тогда как полиалкиленоксид имеет молекулярную массу более 20000 г/моль. В предпочтительном варианте реализации средняя масса по всем молекулярным массам всех полиалкиленоксидов, которые содержатся в лекарственной форме, составляет по меньшей мере 200000 г/моль. Таким образом, полиалкиленгликоли, если таковые имеются, не принимаются во внимание при определении среднemasсовой молекулярной массы полиалкиленоксида.

Полиалкиленоксид предпочтительно имеет вязкость при 25°C от 30 до 17600 сП, более предпочтительно 55 до 17600 сП, еще более предпочтительно, от 600 до 17600 сП и наиболее предпочтительно от 4500 до 17600 сП, измеренную в 5 мас.% водном растворе с применением вискозиметра RVF Brookfield (шпиндель № 2/скорость вращения 2 об/мин); от 400 до 4000 сП, более предпочтительно от 400 до 800 сП или от 2000 до 4000 сП, измеренную в 2 мас.% водном растворе с применением указанного вискозиметра (шпиндель № 1 или 3/скорость вращения 10 об/мин); или от 1650 до 10000 сП, более предпочтительно от 1650 до 5500 сП, от 5500 до 7500 сП или от 7500 до 10000 сП, измеренную в 1 мас.% водном растворе с применением указанного вискозиметра (шпиндель № 2/скорость вращения 2 об/мин).

Полиэтиленоксид, пригодный для применения в лекарственных формах согласно изобретению, коммерчески доступен от Dow. Например, WSR N-12K от Polyox, N-60K от Polyox, WSR 301 NF от Polyox или WSR 303NF от Polyox может быть применен в лекарственных формах согласно изобретению. Для получения подробной информации о свойствах этих продуктов он может быть отнесен, например, к спецификации продукта.

Предпочтительно дисперсия молекулярной массы M_w/M_n полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона $2,5 \pm 2,0$, более предпочтительно $2,5 \pm 1,5$, еще более предпочтительно $2,5 \pm 1,0$, даже более предпочтительно $2,5 \pm 0,8$, наиболее предпочтительно $2,5 \pm 0,6$ и, в частности, $2,5 \pm 0,4$.

Предпочтительно содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно.

Предпочтительно содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона от 25 до 80 мас.%, более предпочтительно от 25 до 75 мас.%, еще более предпочтительно от 25 до 70 мас.%, даже более предпочтительно от 25 до 65 мас.%, наиболее предпочтительно от 30 до 65 мас.% и, в частности, от 35 до 65 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В предпочтительном варианте реализации содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% и, в частности, по меньшей мере 50 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно.

В предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 35 ± 8 мас.%, более предпочтительно 35 ± 6 мас.%, наиболее предпочтительно 35 ± 4 мас.% и, в частности, 35 ± 2 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением. и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В другом предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 40 ± 12 мас.%, более предпочтительно 40 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно 40 ± 7 мас.% и, в частности, 40 ± 3 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В

еще одном другом предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 45 ± 16 мас.%, более предпочтительно 45 ± 12 мас.%, наиболее предпочтительно 45 ± 8 мас.% и, в частности, 45 ± 4 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В еще одном отличном предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 50 ± 20 мас.%, более предпочтительно 50 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 50 ± 10 мас.% и, в частности, 50 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В дополнительном предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 55 ± 20 мас.%, более предпочтительно 55 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 55 ± 10 мас.% и, в частности, 55 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно. В еще одном дополнительном предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 60 ± 20 мас.%, более предпочтительно 60 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 60 ± 10 мас.% и, в частности, 60 ± 5 мас.%. В еще одном дополнительном предпочтительном варианте реализации общее содержание полиалкиленоксида лежит в пределах диапазона 65 ± 20 мас.%, более предпочтительно 65 ± 15 мас.% и наиболее предпочтительно 65 ± 10 мас.% и, в частности, 65 ± 5 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением, и/или основываясь на общей массе указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, и/или основываясь на общей массе лекарственной формы соответственно.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению содержит множество частиц с немедленным высвобождением, которые содержат полиалкиленоксид, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 40 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц с немедленным высвобождением.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению содержит по меньшей мере одну частицу с контролируемым высвобождением (т.е. частица(ы) PR или множество частиц DR), которая содержит полиалкиленоксид, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением.

Предпочтительно соотношение относительной массы полиалкиленоксида и фармакологически активного соединения лежит в пределах диапазона от 30:1 до 1:10, более предпочтительно от 20:1 до 1:1, еще более предпочтительно от 15:1 до 5:1, даже более предпочтительно от 14:1 до 6:1, наиболее предпочтительно от 13:1 до 7:1 и, в частности, от 12:1 до 8:1.

Предпочтительно фармакологически активное соединение диспергируют в матрице, содержащей полиалкиленоксид.

В предпочтительном варианте реализации полиалкиленоксид распределен в частицах равномерно. Предпочтительно фармакологически активное соединение и полиалкиленоксид однородно распределены в частицах таким образом, что частицы не содержат ни одного сегмента, где присутствует либо фармакологически активное соединение в отсутствие полиалкиленоксида, либо присутствует полиалкиленоксид в отсутствие фармакологически активного соединения.

При условии, что частицы покрыты пленкой, полиалкиленоксид предпочтительно равномерно распределен в сердцевине частиц, т.е. пленочное покрытие предпочтительно не содержит полиалкиленоксид. Тем не менее, пленочное покрытие, как таковое, может, конечно, содержать один или более полимеров, которые, однако, предпочтительно отличаются от полиалкиленоксида, содержащегося в сердцевине.

Предпочтительно каждая из указанных частиц с немедленным высвобождением содержит разрыхлитель. Предпочтительно содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением.

Предпочтительно фармакологически активное соединение, которое содержится в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, диспергируют в матрице, содержащей разрыхлитель и, необязательно, полиалкиленоксид.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению содержит множество частиц с немедленным высвобождением, каждая из которых содержит разрыхлитель, где содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 10 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц с немедленным высвобождением.

В предпочтительном варианте реализации, в частности, при условии, что лекарственная форма представляет собой капсулу, лекарственная форма содержит все количество разрыхлителя внутри частиц, предпочтительно внутри частиц с немедленным высвобождением, т.е. вне частиц, предпочтительно вне частиц с немедленным высвобождением, предпочтительно без разрыхлителя. Кроме того, разрыхлитель предпочтительно распределен в частицах гомогенно. Предпочтительно при условии, что частицы покрыты, покрытие не содержит разрыхлитель.

В другом предпочтительном варианте реализации, в частности, при условии, что лекарственная форма представляет собой таблетку, лекарственная форма содержит разрыхлитель внутри частиц, а также снаружи частиц. В предпочтительном варианте реализации природа разрыхлителя в частице идентична природе разрыхлителя вне частиц. Однако различные разрыхлители внутри частиц и снаружи частиц в соответствии с изобретением также возможны. Кроме того, разрыхлитель предпочтительно распределен в частицах гомогенно. Предпочтительно при условии, что частицы покрыты, покрытие не содержит разрыхлитель.

Подходящие разрыхлители известны специалисту в данной области техники и предпочтительно выбраны из группы, состоящей из полисахаридов, крахмалов, производных крахмала, производных целлюлозы, поливинилпирролидонов, акрилатов, веществ, выделяющих газ, и смесей любого из вышеперечисленных.

Предпочтительные крахмалы включают, без ограничения, "стандартный крахмал" (например, природный маисовый крахмал) и предварительно желатинизированный крахмал (например, крахмал 1500).

Предпочтительные производные крахмала включают, без ограничения, крахмалгликолят натрия (карбоксиметилкрахмал натрия, например, от Vivastar®).

Предпочтительные производные целлюлозы включают, без ограничения, кроскармеллозу натрия (=перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия; например, Vivasol®), кармеллозу кальция (карбоксиметилцеллюлозу кальция), кармеллозу натрия (карбоксиметилцеллюлозу натрия), кармеллозу натрия с низкой степенью замещения (карбоксиметилцеллюлозу натрия с низкой степенью замещения; средней степенью замещения (DS) от 0,20 до 0,40, M_n от 80000 до 600000 г/моль, CAS 9004-32-4, E 466), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (имеющую содержание пропильных групп в пределах диапазона от 5 до 16%; CAS 9004-64-2).

Предпочтительные акрилаты включают, без ограничения, карбопол.

Предпочтительные поливинилпирролидоны включают, без ограничения, кросповидон (PVP Cl).

Предпочтительные вещества, выделяющие газ, включают, без ограничения, бикарбонат натрия.

Предпочтительные разрыхлители включают, без ограничения, перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (Na-CMC) (например, Crosscarmellose, Vivasol®, Ac-Di-Sol®); перекрестно-сшитый казеин (например, Esmaspreng®); полисахаридные смеси, полученные из соевых бобов (например, Emcosoy®); маисовый крахмал или предварительно обработанный маисовый крахмал (например, Amijel®); альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат кальция; поливинилпирролидон (PVP) (например, Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); перекрестно-сшитый поливинилпирролидон (PVP Cl) (например, Polyplasdone® XL); крахмал и предварительно обработанный крахмал, такой как карбоксиметилкрахмал натрия (=натрия крахмалгликолят, например, Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®) и их смеси. Перекрестно-сшитые полимеры представляют собой, в частности, предпочтительные разрыхлители, особенно, перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (Na-CMC) или перекрестно-сшитый поливинилпирролидон (PVP Cl).

Особенно предпочтительные разрыхлители выбраны из группы, состоящей из перекрестно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-CMC) (например, Crosscarmellose, Vivasol®, Ac-Di-Sol®); перекрестно-сшитого казеина (например, Esmaspreng®); альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция; полисахаридных смесей, полученных из соевых бобов (например, Emcosoy®); крахмала и предварительно обработанного крахмала, такого как карбоксиметилкрахмал натрия (=натрия крахмалгликолят, например, Explotab®, Prejel®, ET от Primotab®, 1500 от Starch®, Ulmatryl®); маисового крахмала или предварительно обработанного маисового крахмала (например, Amijel®); и смесей любого из вышеперечисленных.

Предпочтительно содержание разрыхлителя составляет по меньшей мере 6,0 мас.%, по меньшей мере 7,0 мас.%, по меньшей мере 8,0 мас.%, по меньшей мере 9,0 мас.% или по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 18 мас.% и, в частности, по меньшей мере 19 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Неожиданно было обнаружено, что содержание разрыхлителя обычно имеет оптимальный вариант, при котором он обеспечивает наилучший баланс свойств немедленного высвобождения, с одной стороны, и устойчивости к экстракции растворителя, с другой стороны. Указанный оптимум может варьироваться, но предпочтительно лежит в пределах диапазона от около 10 до около 20 мас.% относительно

более предпочтительно от 1:1 до 1:7, наиболее предпочтительно от 1:2 до 1:6 и, в частности, от 1:3 до 1:5.

Лекарственная форма может содержать один разрыхлитель или смесь различных разрыхлителей. Предпочтительно лекарственная форма содержит один разрыхлитель.

По меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением может также содержать разрыхлитель, особенно при условии, что по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением представляет собой множество покрытых энтеросолюбивой оболочкой частиц DR. В соответствии с этим вариантом реализации все предпочтительные варианты реализации, которые были определены выше, по отношению к множеству частиц с немедленным высвобождением аналогично относятся к множеству частиц с отсроченным высвобождением (частиц DR) и поэтому не повторяются в дальнейшем.

Предпочтительно лекарственная форма согласно изобретению дополнительно содержит гелеобразующее средство. Гелеобразующее средство может содержаться во множестве частиц с немедленным высвобождением и/или по меньшей мере в одной частице с контролируемым высвобождением и/или снаружи частицы.

Хотя гелеобразующее средство может принципиально вносить вклад в общую устойчивость к экстракции растворителем лекарственной формы согласно изобретению, неожиданно оказалось, что один или более разрыхлителей в сравнительно больших количествах в комбинации с одним или более гелеобразующими средствами имеют в связи с этим особое преимущество. Неожиданно было обнаружено, что комбинация одного или более разрыхлителей в сравнительно больших количествах с одним или более гелеобразующими средствами является устойчивым к изменению фармакологически активного ингредиента. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением изменение данного фармакологически активного ингредиента на другой фармакологически активный ингредиент предпочтительно не влияет на общую устойчивость к экстракции растворителем лекарственной формы согласно изобретению.

Как применяют в данном документе, термин "гелеобразующее средство" применяют для обозначения соединения, которое при контакте с растворителем (например, водой) поглощает растворитель и набухает, тем самым образуя вязкое или полувязкое вещество. Предпочтительные гелеобразующие средства являются не перекрестно-сшитыми. Это вещество может умерить высвобождение фармакологически активного соединения от частиц как в водной, так и в водно-спиртовой среде. При полной гидратации обычно получают густой вязкий раствор или дисперсию, которая значительно уменьшает и/или минимизирует количество свободного растворителя, которое может содержать количество солубилизованного фармакологически активного соединения и которое может быть втянуто в шприц. Образующийся гель также может уменьшить общее количество фармакологически активного соединения, экстрагируемого с растворителем, путем захвата фармакологически активного соединения в структуру геля. Таким образом, гелеобразующее средство может сыграть важную роль в придании лекарственным формам согласно изобретению защищенности от несанкционированного вскрытия.

Гелеобразующие средства включают фармацевтически приемлемые полимеры, обычно гидрофильные полимеры, такие как гидрогели. Иллюстративные примеры гелеобразующих средств включают камеди, такие как ксантановая камедь, каррагенан, камедь бобов рожкового дерева, гуар, трагакант, акаика (гуммиарабик), карая, тара и геллановая камедь; полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбомеры, поли(уроновые) кислоты и их смеси.

Предпочтительно содержание гелеобразующего средства, предпочтительно ксантановой камеди, составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно содержание гелеобразующего средства, предпочтительно ксантановой камеди, лежит в пределах диапазона $5,0 \pm 4,5$ мас.%, более предпочтительно $5,0 \pm 4,0$ мас.%, еще более предпочтительно $5,0 \pm 3,5$ мас.%, даже более предпочтительно $5,0 \pm 3,0$ мас.%, даже еще более предпочтительно $5,0 \pm 2,5$ мас.%, наиболее предпочтительно $5,0 \pm 2,0$ мас.% и, в частности, $5,0 \pm 1,5$ мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно соотношение относительной массы разрыхлителя:гелеобразующего средства лежит в пределах диапазона от 11:1 до 1:5, более предпочтительно от 10:1 до 1:4, еще более предпочтительно от 9:1 до 1:3, даже более предпочтительно от 8:1 до 1:2, даже еще более предпочтительно от 7:1 до 1:1, наиболее предпочтительно от 6:1 до 2:1 и, в частности, от 5:1 до 3:1.

Лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению могут содержать дополнительные фармацевтические эксципиенты, обычно содержащихся в лекарственных формах в обычных количествах, таких как антиоксиданты, консерванты, смазывающие вещества, пластификатор, наполнители, связывающие средства и подобное.

Специалист в данной области техники легко сможет определить соответствующие дополнительные эксципиенты, а также количества каждого из этих эксципиентов. Конкретные примеры фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, которые могут быть применены для составления лекарственных форм согласно изобретению, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Предпочтительно лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению дополнительно содержат антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли аскорбиновой кислоты, монотиоглицерин, фосфористую кислоту, витамин С, витамин Е и их производных, кониферилбензоат, нордигидрогваяретовую кислоту, сложные эфиры галловой кислоты, бисульфит натрия, в частности бутилгидрокситолуол или бутилгидроксианизол и α -токоферол. Антиоксидант присутствует в количествах от 0,01 до 10 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,05 до 2,5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению дополнительно содержат кислоту, предпочтительно лимонную кислоту. Количество кислоты лежит предпочтительно в диапазоне от 0,01 до 20 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 0,02 до 10 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 5 мас.% и наиболее предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 1,0 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению дополнительно содержат другой полимер.

Указанный другой полимер предпочтительно выбран из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, поликарбоната, полистирола, поливинилпирролидона, поли(алк)акрилата, поли(жирных оксикислот), таких как, например, поли(3-гидроксипропанат-3-гидроксивалерат) (Biopol®), поли(гидроксивалериановой кислоты); поликапролактона, поливинилового спирта, полиэфир-амида, полиэтиленсукцината, полилактона, полигликолида, полиуретана, полиамида, полилактида, полиацетата (например, полисахаридов с необязательно модифицированными боковыми цепями), полилактида/гликолида, полилактона, полигликолида, сложного полиортоэфира, полиангирида, блок-полимеров полиэтиленгликоля и полибутилентерефталата (Polyactive®), полиангирида (Polifeprosan), их сополимеров, их блок-сополимеров (например, Poloxamer®) и смесей по меньшей мере двух из указанных полимеров или других полимеров с вышеуказанными характеристиками. Предпочтительно указанный другой полимер выбран из сложных эфиров целлюлозы и простых эфиров целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

Количество указанного другого полимера предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, предпочтительно лежит в диапазоне от 0,1 до 30 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 1,0 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно в диапазоне от 2,0 до 15 мас.% и, в частности, в диапазоне от 3,5 до 10,5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации соотношение относительной массы полиалкиленоксида к указанному другому полимеру лежит в пределах диапазона $4,5 \pm 2:1$, более предпочтительно $4,5 \pm 1,5:1$, еще более предпочтительно $4,5 \pm 1:1$, даже более предпочтительно $4,5 \pm 0,5:1$, наиболее предпочтительно $4,5 \pm 0,3:1$ и, в частности, $4,5 \pm 0,1:1$. В другом предпочтительном варианте реализации соотношение относительной массы полиалкиленоксида к дополнительному полимеру лежит в пределах диапазона $8 \pm 7:1$, более предпочтительно $8 \pm 6:1$, еще более предпочтительно $8 \pm 5:1$, даже более предпочтительно $8 \pm 4:1$, наиболее предпочтительно $8 \pm 3:1$ и, в частности, $8 \pm 2:1$. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации соотношение относительной массы полиалкиленоксида к дополнительному полимеру лежит в пределах диапазона $11 \pm 8:1$, более предпочтительно $11 \pm 7:1$, еще более предпочтительно $11 \pm 6:1$, даже более предпочтительно $11 \pm 5:1$, наиболее предпочтительно $11 \pm 4:1$ и, в частности, $11 \pm 3:1$.

В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению не содержат никакого другого полимера, кроме полиалкиленоксида и, необязательно, полиэтиленгликоля.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма содержит по меньшей мере одно смазывающее вещество. Предпочтительно смазывающее вещество содержится в лекарственной форме снаружи частицы, т.е. частицы, по существу, предпочтительно не содержат смазывающее вещество. В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма не содержит смазывающее вещество. Особо предпочтительные смазывающие вещества выбраны из стеарата магния и стеариновой кислоты; глицеридов жирных кислот, в том числе моноглицеридов, диглицеридов, триглицеридов и их смесей; предпочтительно жирных кислот от C_6 до C_{22} ; особенно предпочтительными являются частичные глицериды жирных кислот от C_{16} до C_{22} , такие как бегенат глицерина, пальмитостеарат глицерина и моностеарат глицерина; полиоксиэтиленглицериновых сложных эфиров жирных кислот, такие как смеси моно-, ди- и триэфиров глицерина и ди- и моноэфиров макроголов, имеющих молекулярные массы в пределах диапазона от 200 до 4000 г/моль, например макроголглицерокаприлокапрат, макроголглицероллаурат, макроголглицеролококоат, макроголглицеролинолеат, макрогол-20-глицеролмоностеарат, макрогол-6-глицеролкаприлокапрат, макроголглицерололеат; макроголглицеролстеарат, макроголглицеролгидроксистерат и макроголглицеролризолеат; полигликолизированных глицеридов, таких как известные и коммерчески доступные под торговым наименованием "Labrasol"; жирных спиртов, которые могут быть

линейными или разветвленными, такие как цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетилстеариловый спирт, 2-октилдодекан-1-ол и 2-гексидекан-1-ол; полиэтиленгликолей, имеющих молекулярную массу между 10000 и 60000 г/моль; и натуральных полусинтетических или синтетических восков, предпочтительно восков с точкой размягчения по меньшей мере 50°C, более предпочтительно 60°C и, в частности, карнаубского воска и пчелиного воска.

Предпочтительно количество смазывающего вещества лежит в диапазоне от 0,01 до 10 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 7,5 мас.%, наиболее предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 5 мас.% и, в частности, в диапазоне от 0,1 до 1 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

Предпочтительно лекарственная форма и/или частицы согласно изобретению дополнительно содержат пластификатор. Пластификатор улучшает обрабатываемость полиалкиленоксида. Предпочтительный пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль, триацетин, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, воски и/или микрокристаллические воски. Особенно предпочтительные пластификаторы представляют собой полиэтиленгликоли, такие как PEG 6000 (Macrogol 6000).

Предпочтительно содержание пластификатора лежит в пределах диапазона от 0,5 до 30 мас.%, более предпочтительно от 1,0 до 25 мас.%, еще более предпочтительно от 2,5 до 22,5 мас.%, даже более предпочтительно от 5,0 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно от 6 до 20 мас.% и, в частности, от 7 до 17,5 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, имеющий содержание в пределах диапазона 7±6 мас.%, более предпочтительно 7±5 мас.%, еще более предпочтительно 7±4 мас.%, даже более предпочтительно 7±3 мас.%, наиболее предпочтительно 7±2 мас.% и, в частности, 7±1 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц. В другом предпочтительном варианте реализации пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, имеющий содержание в пределах диапазона 10±8 мас.%, более предпочтительно 10±6 мас.%, еще более предпочтительно 10±5 мас.%, даже более предпочтительно 10±4 мас.%, наиболее предпочтительно 10±3 мас.% и, в частности, 10±2 мас.%, основываясь на общей массе лекарственной формы и/или основываясь на общей массе частиц.

В предпочтительном варианте реализации соотношение относительной массы полиалкиленоксида к полиалкиленгликолю лежит в пределах диапазона 5,4±2:1, более предпочтительно 5,4±1,5:1, еще более предпочтительно 5,4±1:1, даже более предпочтительно 5,4±0,5:1, наиболее предпочтительно 5,4±0,2:1 и, в частности, 5,4±0,1:1. Это соотношение удовлетворяет требованиям относительного высокого содержания полиалкиленоксида и хорошей экструдированности.

Пластификаторы иногда могут выступать в качестве смазывающего вещества, а смазывающие вещества могут иногда выступать в роли пластификатора.

В предпочтительных композициях частицы с немедленным высвобождением, которые являются экструдированными горячим расплавом, и которые содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, фармакологически активный ингредиент представляет собой стимулятор, предпочтительно амфетамин или его физиологически приемлемую соль, более предпочтительно сульфат амфетамина, и частицы с немедленным высвобождением содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от E¹ до E⁸ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	E ¹	E ²	E ³	E ⁴	E ⁵	E ⁶	E ⁷	E ⁸
стимулятор	15±8	15±7	15±6	15±5	15±4	15±3	15±2	15±1
полиэтиленоксид	45±40	45±35	45±30	45±25	45±20	45±15	45±10	45±5
разрыхлитель	18±15	18±13	18±11	18±9	18±7	18±5	18±4	18±3
необязательно, пластификатор	11±9	11±8	11±7	11±6	11±5	11±4	11±3	11±2
необязательно, антиоксидант	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1

(все процентные отношения приведены относительно общей массы частиц с немедленным высвобождением).

В предпочтительных композициях частиц с немедленным высвобождением, которые являются экструдированными горячим расплавом и которые содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, фармакологически активный ингредиент представляет собой стимулятор, предпочтительно амфетамин или его физиологически приемлемую соль, более предпочтительно сульфат амфетамина, и частицы с немедленным высвобождением содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль, а также разрыхлитель. Особенно предпочтительные варианты реализации от F¹ до F⁶ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	F ¹	F ²	F ³	F ⁴	F ⁵	F ⁶
стимулятор	8,0±7,5	8,0±7,2	8,0±6,9	8,0±6,6	8,0±6,3	8,0±6,0
полиэтиленоксид	50,2±30,0	50,2±25,0	50,2±20,0	50,2±15,0	50,2±10,0	50,2±3,7
разрыхлитель	14,2±10,0	14,2±8,0	14,2±6,0	14,2±4,0	14,2±2,0	14,2±1,1
необязательно, пластификатор	20,7±15,0	20,7±12,0	20,7±9,0	20,7±6,0	20,7±3,0	20,7±1,5
необязательно, антиоксидант	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10

В предпочтительных композициях частиц с отсроченным высвобождением (частицы DR), которые являются экструдированными горячим расплавом и которые содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, фармакологически активный ингредиент представляет собой стимулятор, предпочтительно амфетамин или его физиологически приемлемую соль, более предпочтительно сульфат амфетамина, и частицы с отсроченным высвобождением содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль. Особенно предпочтительные варианты реализации от G¹ до G⁸ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	G ¹	G ²	G ³	G ⁴	G ⁵	G ⁶	G ⁷	G ⁸
стимулятор	13±8	13±7	13±6	13±5	13±4	13±3	13±2	13±1
полиэтиленоксид	39±35	39±30	39±25	39±20	39±17,5	39±15	39±12,5	39±10
разрыхлитель	15±14	15±13	15±11	15±9	15±7	15±5	15±4	15±3
необязательно, пластификатор	9±8	9±7	9±6	9±5	9±4	9±3	9±2	9±1
необязательно, антиоксидант	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
необязательно, энтеросольнотворное покрытие	24±20	24±18	24±16	24±14	24±12	24±10	24±8	24±6

(все процентные отношения приведены относительно общей массы частиц с отсроченным высвобождением).

В предпочтительных композициях одной частицы с пролонгированным высвобождением или нескольких частиц с пролонгированным высвобождением (частицы PR), которые являются экструдированными горячим расплавом и которые содержатся в лекарственной форме согласно изобретению, фармакологически активный ингредиент представляет собой стимулятор, предпочтительно амфетамин или его физиологически приемлемую соль, более предпочтительно сульфат амфетамина, и одна частица с пролонгированным высвобождением или несколько частиц с пролонгированным высвобождением содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль. Особенно предпочтительные варианты реализации от H¹ до H⁸ приведены в таблице ниже.

[масс. %]	H ¹	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	H ⁸
стимулятор	7,5±6,0	7,5±5,0	7,5±4,5	7,5±4,0	7,5±3,5	7,5±3,0	7,5±2,5	7,5±2,0
полиэтиленоксид	66±40	66±35	66±30	66±25	66±20	66±15	66±10	66±5
необязательно, пластификатор	16±13	16±12	16±11	16±10	16±9	16±8	16±7	16±6
необязательно, антиоксидант	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
необязательно, простой эфир целлюлозы	10±8	10±7	10±6	10±5	10±4	10±3	10±2	10±1

(все процентные отношения приведены относительно общей массы одной частицы с пролонгированным высвобождением или нескольких частиц с пролонгированным высвобождением).

В приведенных выше таблицах "необязательно" в контексте эксципиентов означает, что эти эксципиенты могут независимо друг от друга находиться или нет в частицах и обеспечивает то, что они содержатся в частицах, причем их содержание в мас.% соответствует указанному.

Лекарственная форма согласно изобретению имеет предпочтительно общую массу в диапазоне от 0,01 до 1,5 г, более предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 1,2 г, еще более предпочтительно в диапазоне от 0,1 г до 1,0 г, даже более предпочтительно в диапазоне от 0,2 до 0,9 г и наиболее предпочтительно в диапазоне от 0,3 до 0,8 г. В предпочтительном варианте реализации общая масса лекарственной формы лежит в пределах диапазона 500±450 мг, более предпочтительно 500±300 мг, еще более предпочтительно 500±200 мг, даже более предпочтительно 500±150 мг, наиболее предпочтительно 500±100 мг и, в частности, 500±50 мг. В другом предпочтительном варианте реализации общая масса лекарственной формы лежит в пределах диапазона 600±450 мг, более предпочтительно 600±300 мг, еще более предпочтительно 600±200 мг, даже более предпочтительно 600±150 мг, наиболее предпочтительно 600±100 мг и, в частности, 600±50 мг. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации общая масса лекарственной формы лежит в пределах диапазона 700±450 мг, более предпочтительно 700±300 мг, еще более предпоч-

тительно 700 ± 200 мг, даже более предпочтительно 700 ± 150 мг, наиболее предпочтительно 700 ± 100 мг и, в частности, 700 ± 50 мг. В еще одном отличном предпочтительном варианте реализации общая масса лекарственной формы лежит в пределах диапазона 800 ± 450 мг, более предпочтительно 800 ± 300 мг, еще более предпочтительно 800 ± 200 мг, даже более предпочтительно 800 ± 150 мг, наиболее предпочтительно 800 ± 100 мг и, в частности, 800 ± 50 мг.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению представляет собой круглую лекарственную форму, предпочтительно имеющую диаметр, например, 11 или 13 мм. Фармацевтические лекарственные формы по этому варианту реализации предпочтительно имеют диаметр в диапазоне от 1 до 30 мм, в частности, в диапазоне от 2 до 25 мм, более конкретно 5 до 23 мм, еще более конкретно от 7 до 13 мм; и толщину в диапазоне от 1,0 до 12 мм, в частности в диапазоне от 2,0 до 10 мм, еще более конкретно от 3,0 до 9,0 мм, даже еще более конкретно от 4,0 до 8,0 мм.

В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению представляет собой продолговатую лекарственную форму, предпочтительно имеющую длину, например, 17 мм и ширину, например, 7 мм. В предпочтительных вариантах реализации лекарственная форма по изобретению имеет длину, например, 22 мм и ширину, например, 7 мм; или длину 23 мм и ширину 7 мм; тогда как эти варианты реализации являются предпочтительными, в частности, в случае капсул. Фармацевтические лекарственные формы по этому варианту реализации предпочтительно имеют удлинение в длину (продольное удлинение) от 1 до 30 мм, в частности, в диапазоне от 2 до 25 мм, более конкретно от 5 до 23 мм, еще более конкретно от 7 до 20 мм; ширина в диапазоне от 1 до 30 мм, в частности в диапазоне от 2 до 25 мм, более конкретно от 5 до 23 мм, еще более конкретно от 7 до 13 мм; и толщина в диапазоне от 1,0 до 12 мм, в частности в диапазоне от 2,0 до 10 мм, еще более конкретно от 3,0 до 9,0 мм, даже еще более конкретно от 4,0 до 8,0 мм.

Лекарственные формы согласно изобретению могут необязательно обеспечивать, частично или полностью, с обычным покрытием. Лекарственные формы согласно изобретению предпочтительно покрыты пленкой с обычными композициями пленочного покрытия. Подходящие покрывающие материалы являются коммерчески доступными, например, под товарными знаками Opadry® и Eudragit®.

Примеры подходящих материалов включают сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (МС), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксэтилцеллюлоза (HEC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-CMC), поли(мет)акрилаты, такие как аминоксилметакрилатные сополимеры, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата; виниловые полимеры, такие как поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат; и естественные пленкообразующие вещества.

В конкретном предпочтительном варианте реализации покрытие является водорастворимым. В предпочтительном варианте реализации покрытие основано на поливиниловоом спирте, таком как частично гидролизованный поливиниловый спирт, и может дополнительно содержать полиэтиленгликоль, такой как макрогол 3350 и/или пигменты. В другом предпочтительном варианте реализации покрытие основано на гидроксипропилметилцеллюлозе, предпочтительно гипромеллозе типа 2910, имеющей вязкость от 3 до 15 мПа·с.

Покрытие может быть устойчивым к желудочным сокам и растворяться в зависимости от значения pH среды высвобождения. Посредством этого покрытия можно обеспечить, чтобы лекарственная форма согласно изобретению проходила через желудок нерастворенной, а активное соединение выделялось только в кишечнике. Покрытие, устойчивое к желудочным сокам, предпочтительно растворяется при значении pH между 5 и 7,5.

Нанесение покрытия также может быть применено, например, для улучшения эстетического впечатления и/или вкуса лекарственных форм и легкости, с которой их можно проглотить. Покрытие лекарственных форм согласно изобретению может также служить другим целям, например улучшению стабильности и срока хранения.

Подходящие составы покрытия включают пленкообразующий полимер, такой как, например, поливиниловый спирт или гидроксипропилметилцеллюлоза, например гипромеллоза, пластификатор, такой как, например, гликоль, например пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, придающее непрозрачность средство, такое как, например, диоксид титана, и средство для сглаживания пленки, такое как, например, тальк. Подходящие для покрытия растворители представляют собой воду, а также органические растворители. Примерами органических растворителей являются спирты, например этанол или изопропанол, кетоны, например ацетон, или галогенированные углеводороды, например метилхлорид. Покрытые лекарственные формы согласно изобретению предпочтительно получают с получением сердцевин сначала и последующим нанесением покрытия на указанные сердцевины с применением обычных методологий, таких как нанесение покрытия на установке для нанесения оболочки.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению представляет собой таблетку, где частицы содержатся в матрице вяжущего материала. В дальнейшем этот предпочтительный вариант реализации называется "предпочтительная таблетка согласно изобретению".

Предпочтительная таблетка согласно изобретению содержит субъединицы, имеющие разную морфологию и свойства, а именно содержащую лекарственное средство частицу и вяжущий материал, где частицы образуют дискретную фазу внутри вяжущего материала. Частицы обычно имеют механические свойства, которые отличаются от механических свойств вяжущего материала. Предпочтительно частицы имеют более высокую механическую прочность, чем вяжущий материал. Частицы в предпочтительной таблетке согласно изобретению могут быть визуализированы с помощью обычных способов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса твердого тела, сканирующая электронная микроскопия, терагерцовая спектроскопия, инфракрасная спектроскопия, рамановская спектроскопия и подобное.

В предпочтительной таблетке согласно изобретению частицы включены в вяжущий материал. С макроскопической перспективой вяжущий материал предпочтительно образует непрерывную фазу, в которую частицы внедряют в виде дискретной фазы.

Предпочтительно вяжущий материал представляет собой гомогенную когерентную массу, предпочтительно гомогенную смесь твердых ингредиентов, в которую вставляют частицы, тем самым пространственно разделяя частицы друг от друга. Хотя возможно, что поверхности частиц находятся в контакте или, по меньшей мере, в непосредственной близости друг от друга, множество частиц предпочтительно не могут рассматриваться как одна непрерывная когерентная масса в предпочтительной таблетке согласно изобретению.

Другими словами, предпочтительная таблетка согласно изобретению содержит частицы с немедленным высвобождением в качестве элемента(ов) объема первого типа, в котором(ых) присутствует фармакологически активное соединение, причем содержатся необязательно присутствующий полиалкиленоксид и необязательно присутствующий дезинтегрант, предпочтительно гомогенно по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением в качестве элемента(ов) объема второго типа, в котором(ых) содержатся фармакологически активное соединение и необязательно присутствующий полиалкиленоксид, предпочтительно гомогенно, и вяжущий материал в качестве элемента объема третьего типа, отличающийся от материала, который образует частицы, предпочтительно не содержащие ни фармакологически активное соединение, ни полиалкиленоксид, но необязательно полиэтиленгликоль, который отличается от полиэтиленоксида в его молекулярной массе.

Целью вяжущего материала в предпочтительной таблетке согласно изобретению является обеспечение ускорения дезинтегрирования и последующего высвобождения фармакологически активного соединения из дезинтегрированной предпочтительной таблетки по изобретению, т.е. из частиц. Таким образом, вяжущий материал предпочтительно не содержит любой эксципиент, который может оказывать замедляющее действие на дезинтегрирование и высвобождение лекарственного средства соответственно. Таким образом, вяжущий материал предпочтительно не содержит какой-либо полимер, который обычно применяют в качестве вяжущего материала в составах с пролонгированным высвобождением.

Предпочтительная таблетка согласно изобретению предпочтительно содержит вяжущий материал в количестве более одной трети общей массы предпочтительной таблетки по изобретению. Таким образом, полиалкиленоксид, который содержится в частицах предпочтительной таблетки согласно изобретению, также предпочтительно не содержится в вяжущем материале.

Предпочтительно фармакологически активное соединение, которое содержится в частицах предпочтительной таблетки согласно изобретению, также предпочтительно не содержится в вяжущем материале. Таким образом, в предпочтительном варианте реализации общее количество фармакологически активного соединения, содержащегося в предпочтительной таблетке согласно изобретению, присутствует в частицах, которые образуют дискретную фазу внутри вяжущего материала; а вяжущий материал, образующий непрерывную фазу, не содержит какого-либо фармакологически активного соединения.

Предпочтительно содержание вяжущего материала составляет по меньшей мере 35 мас.%, по меньшей мере 37,5 мас.% или по меньшей мере 40 мас.%; более предпочтительно по меньшей мере 42,5 мас.%, по меньшей мере 45 мас.%, по меньшей мере 47,5 мас.% или по меньшей мере 50 мас.%; еще более предпочтительно по меньшей мере 52,5 мас.%, по меньшей мере 55 мас.%, по меньшей мере 57,5 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%; даже более предпочтительно по меньшей мере 62,5 мас.%, по меньшей мере 65 мас.%, по меньшей мере 67,5 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%; наиболее предпочтительно по меньшей мере 72,5 мас.%, по меньшей мере 75 мас.%, по меньшей мере 77,5 мас.% или по меньшей мере 70 мас.%; и, в частности, по меньшей мере 82,5 мас.%, по меньшей мере 85 мас.%, по меньшей мере 87,5 мас.% или по меньшей мере 90 мас.%; основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению.

Предпочтительно содержание вяжущего материала составляет не более 90 мас.%, не более 87,5 мас.%, не более 85 мас.% или не более 82,5 мас.%; более предпочтительно не более 80 мас.%, не более 77,5 мас.%, не более 75 мас.% или не более 72,5 мас.%; еще более предпочтительно не более 70 мас.%, не более 67,5 мас.%, не более 65 мас.% или не более 62,5 мас.%; даже более предпочтительно не более 60 мас.%, не более 57,5 мас.%, не более 55 мас.% или не более 52,5 мас.%; наиболее предпочтительно не более 50 мас.%, не более 47,5 мас.%, не более 45 мас.% или не более 42,5 мас.%; и, в частности, не более 40 мас.%, не более 37,5 мас.% или не более 35 мас.%; основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению.

В предпочтительном варианте реализации содержание вяжущего материала лежит в пределах диапазона 40 ± 5 мас.%, более предпочтительно $40 \pm 2,5$ мас.%, основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению. В другом предпочтительном варианте реализации содержание вяжущего материала лежит в пределах диапазона 45 ± 10 мас.%, более предпочтительно $45 \pm 7,5$ мас.%, еще более предпочтительно 45 ± 5 мас.% и наиболее предпочтительно $45 \pm 2,5$ мас.%, основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации содержание вяжущего материала лежит в пределах диапазона 50 ± 10 мас.%, более предпочтительно $50 \pm 7,5$ мас.%, еще более предпочтительно 50 ± 5 мас.% и наиболее предпочтительно $50 \pm 2,5$ мас.%, основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению. В еще одном отличном предпочтительном варианте реализации содержание вяжущего материала лежит в пределах диапазона 55 ± 10 мас.%, более предпочтительно $55 \pm 7,5$ мас.%, еще более предпочтительно 55 ± 5 мас.% и наиболее предпочтительно $55 \pm 2,5$ мас.%, основываясь на общей массе предпочтительной таблетки согласно изобретению.

Предпочтительно вяжущий материал представляет собой смесь, предпочтительно гомогенную смесь, по меньшей мере двух различных ингредиентов, более предпочтительно по меньшей мере трех различных ингредиентов. В предпочтительном варианте реализации все ингредиенты вяжущего материала являются гомогенно распределенными в непрерывной фазе, которая образована вяжущим материалом.

В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению адаптирована для перорального введения один раз в день. В другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению адаптирована для перорального введения два раза в день. В еще одном другом предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению адаптирована для введения три раза в день. В еще одном отличном предпочтительном варианте реализации лекарственная форма согласно изобретению адаптирована для перорального введения чаще, чем три раза в день, например 4 раза в день, 5 раз в день, 6 раз в день, 7 раз в день или 8 раз в день.

Для целей спецификации "два раза в день" означает равные или почти равные интервалы времени, т.е. каждые 12 ч, или различные интервалы времени, например 8 и 16 ч или 10 и 14 часов, между отдельными введениями.

Для целей спецификации, "три раза в день" означает равные или почти равные интервалы времени, т.е. каждые 8 ч, или различные интервалы времени, например 6, 6 и 12 ч или 7, 7 и 10 ч, между отдельными введениями.

Предпочтительно лекарственная форма согласно изобретению имеет при условиях *in vitro* время дезинтегрирования измеряют в соответствии с Евр. Фарм. как не более 5 мин, более предпочтительно не более 4 мин, еще более предпочтительно не более 3 мин, даже более предпочтительно не более 2,5 мин, наиболее предпочтительно не более 2 мин и, в частности, не более 1,5 мин.

Неожиданно было установлено, что пероральные лекарственные формы могут быть созданы таким образом, чтобы обеспечить наилучший компромисс между защищенностью от несанкционированного вскрытия, временем дезинтегрирования и высвобождения лекарственного средства, содержанием лекарственного средства, технологическими свойствами (особенно таблетуемостью) и комплаентностью.

Защищенность от несанкционированного вмешательства и высвобождение лекарственного средства антагонизируют друг другу. В то время как более мелкие частицы, как правило, демонстрируют более быстрое высвобождение фармакологически активного соединения, защищенность от несанкционированного вмешательства требует некоторого минимального размера частиц, чтобы эффективно предотвратить злоупотребление, например, в/в введением. Чем больше частицы, тем менее они пригодны для злоупотребления назально. Чем меньше частиц, тем быстрее происходит образование геля. Таким образом, высвобождение лекарственного средства, с одной стороны, и защищенность от несанкционированного вмешательства, с другой стороны, могут быть оптимизированы, найдя лучший компромисс.

Лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно защищена от несанкционированного вмешательства.

Как применяют в данном документе, термин "защищенные от несанкционированного вмешательства" соответствует лекарственным формам, которые устойчивы к превращению в форму, подходящую для неправильного употребления или злоупотребления, особенно при назальном и/или внутривенном введении, с применением обычных способов, таких как измельчение в ступке или дробление с помощью молотка. В этой связи лекарственные формы, по существу, могут быть раздроблены с помощью обычных способов. Однако частицы, содержащиеся в лекарственных формах согласно изобретению, предпочтительно демонстрируют механические свойства, так что они не могут быть измельчены в дальнейшем с помощью обычных способов. В силу того, что частицы имеют макроскопический размер и содержат фармакологически активное соединение, они не могут быть введены назально, тем самым делая лекарственные формы защищенными от несанкционированного вмешательства. Предпочтительно при попытке несанкционированного вмешательства в лекарственную форму, для того, чтобы подготовить состав, подходящий для злоупотребления путем внутривенного введения, жидкая часть состава, которая может быть

отделена от остатка с помощью шприца, является как можно меньшей, предпочтительно она содержит не более 20 мас.%, более предпочтительно не более 15 мас.%, еще более предпочтительно не более 10 мас.% и наиболее предпочтительно не более 5 мас.% из первоначально содержащегося фармакологически активного соединения. Предпочтительно это свойство исследуют с помощью (i) распределения лекарственной формы, которая либо не повреждена, либо была измельчена вручную с помощью двух ложек в 5 мл очищенной воды, (ii) нагревания жидкости до ее точки кипения, (iii) кипячения жидкости в закрытом сосуде в течение 5 мин без добавления дополнительной очищенной воды, (iv) втягивания горячей жидкости в шприц (игла 21G, снабженная сигаретным фильтром), (v) определения количества фармакологически активного соединения, содержащегося в жидкости в шприце.

Кроме того, при попытке разрушить лекарственные формы с помощью молотка или ступки частицы имеют тенденцию прилипать друг к другу, тем самым образуя агрегаты и агломераты соответственно, которые по размеру больше, чем необработанные частицы.

Предпочтительно защищенность от несанкционированного вмешательства достигается на основе механических свойств частиц, так что измельчение можно избежать или, по меньшей мере, существенно затруднить. Согласно изобретению термин "измельчение" означает тонкое измельчение частиц с применением обычных средств, обычно доступных для злоупотребляющего лица, например, пестиком и раствором, молотком, колотушкой или другими обычными способами тонкого измельчения под действием силы. Таким образом, защищенность от несанкционированного вмешательства предпочтительно означает, что тонкое измельчение частиц с применением обычных средств исключается или, по меньшей мере, существенно затрудняется.

Предпочтительно механические свойства частиц по изобретению, в частности их предел прочности на разрыв и деформируемость, существенно полагаются на присутствие и пространственное распределение полиалкиленоксида, хотя их простое присутствие обычно недостаточно для достижения указанных свойств. Выгодные механические свойства частиц по изобретению не могут быть автоматически достигнуты путем простой обработки фармакологически активного соединения, полиалкиленоксида, и необязательно дополнительных эксципиентов с помощью обычных способов получения лекарственных форм. Фактически, для подготовки должны быть выбраны подходящие аппараты для получения, а параметры критической обработки должны быть скорректированы, в частности, с давлением/силой, температурой и временем. Таким образом, даже если применяют обычные аппараты, протоколы процесса обычно должны быть адаптированы для соответствия требуемым критериям.

В общем, частицы, демонстрирующие желаемые свойства, могут быть получены только в том случае, если во время получения частиц подходящие компоненты в подходящих количествах подвергаются достаточному давлению при достаточной температуре в течение достаточного периода времени.

Таким образом, независимо от применяемого устройства протоколы процесса должны быть адаптированы для соответствия требуемым критериям. Следовательно, предел прочности на разрыв и деформируемость частиц отделяемы от композиции.

Частицы, содержащиеся в лекарственной форме согласно изобретению, имеют предел прочности на разрыв по меньшей мере 300 Н, предпочтительно по меньшей мере 400 Н или по меньшей мере 500 Н, предпочтительно по меньшей мере 600 Н, более предпочтительно по меньшей мере 700 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 800 Н, даже более предпочтительно по меньшей мере 1000 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1250 Н и, в частности, по меньшей мере 1500 Н.

Чтобы проверить, обладает ли какая-либо частица определенным пределом прочности на разрыв, например 300 или 500 Н, как правило, не требуется подвергать указанную частицу силам намного выше 300 и 500 Н соответственно. Таким образом, исследование предела прочности на разрыв обычно можно прекращать, как только сила, соответствующая желаемому пределу прочности на разрыв, была немного выше, например при силах, например, 330 и 550 Н соответственно.

"Предел прочности на разрыв" (устойчивость к дроблению) лекарственной формы и частиц известен специалисту в данной области техники. В этой связи его можно отнести, например, к W.A. Ritschel, *Die Tablette*, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H. Liebermann et al., *Pharmaceutical dosage forms: Pharmaceutical dosage forms*, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare; 1 edition.

Для целей спецификации предел прочности на разрыв предпочтительно определяют как количество силы, необходимое для разрушения частицы (=разрушающее усилие). Следовательно, для целей спецификации частица предпочтительно не демонстрирует желаемый предел прочности на разрыв, когда она ломается, т.е. разрушают на по меньшей мере две независимые части, которые отделяются друг от друга. В другом предпочтительном варианте реализации, однако, частица считается сломанной, если сила уменьшается на 50% (пороговое значение) наибольшей силы, измеренной во время измерения (см. ниже).

Частицы по изобретению отличаются от обычных частиц, которые могут содержаться в формах, тем, что благодаря их пределу прочности на разрыв они не могут быть измельчены при приложении силы обычными способами, такими как, например, пестиком и ступкой, молотком, колотушкой или другими обычными средствами для измельчения, в частности устройствами, разработанными для этой цели (дробилки для таблеток). В этой связи, "тонкое измельчение" означает крошение на малые частицы. Избежа-

ние тонкого измельчения практически исключает пероральное или парентеральное, в частности внутривенное или назальное злоупотребление.

Обычные частицы обычно имеют предел прочности на разрыв значительно ниже 200 Н.

Предел прочности на разрыв обычных круглых лекарственных форм/частиц можно оценить в соответствии со следующей эмпирической формулой:

Предел прочности на разрыв [в Н] = 10 × диаметр фармацевтической лекарственной формы/частицы [в мм]

Таким образом, в соответствии с указанной эмпирической формулой, круглая лекарственная форма/частица, имеющая предел прочности на разрыв по меньшей мере 300 Н, требует диаметр по меньшей мере 30 мм. Однако такая частица не может быть проглочена, не говоря уже о лекарственной форме, содержащей множество подобных частиц. Вышеприведенная эмпирическая формула предпочтительно не относится к частицам, которые не являются обычными, а скорее специальными.

Кроме того, фактическая средняя жевательная сила составляет 220 Н (см., например, P.A. Proeschel et al., J. Dent. Res., 2002, 81(7), 464-468). Это означает, что обычные частицы, имеющие предел прочности на разрыв значительно ниже 200 Н, могут быть раздроблены при спонтанном жевании, тогда как частицы по изобретению могут предпочтительно отсутствовать.

Кроме того, при применении гравитационного ускорения $9,81 \text{ м/с}^2$, 300 Н соответствуют гравитационной силе более 30 кг, т.е. частицы по состоянию могут выдерживать массу более 30 кг без измельчения.

Способы измерения предела прочности на разрыв лекарственной формы известны специалисту в данной области техники. Подходящие устройства являются коммерчески доступными.

Например, предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению) может быть измерен в соответствии с Фарм. Евр. 5.0, 2.9.8 или 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Pharmaceutical dosage forms". Исследование предназначено для определения, в определенных условиях, устойчивости к дроблению лекарственных форм и частиц, соответственно, измеряемой с помощью силы, необходимой для их разрушения путем дробления. Аппарат состоит из 2 челюстей, одна из которых движется по направлению к другой. Плоские поверхности челюстей перпендикулярны направлению движения. Поверхности дробления челюстей являются плоскими и большими, чем зона контакта с лекарственной формой и частицей соответственно. Аппарат калибруют с применением системы с точностью до 1 Н. Лекарственную форму и частицу, соответственно, размещают между челюстями, принимая во внимание, где это применимо, форму, отметку и подпись; для каждого измерения лекарственная форма и частица, соответственно, ориентируют точно так же по отношению к направлению приложения силы (и направление расширения, в котором должна быть измерена прочность на разрыв). Измерение осуществляют на 10 лекарственных формах и частицах, соответственно, при условии, что все фрагменты были удалены перед каждым определением. Результат выражают в виде среднего, минимального и максимального значений измеренных сил, все выраженные в ньютонах.

Аналогичное описание предела прочности на разрыв (разрушающего усилия) можно найти в USP. Предел прочности на разрыв может альтернативно быть измерен в соответствии с описанным здесь способом, где указано, что предел прочности на разрыв представляет собой силу, необходимую для того, чтобы лекарственная форма и частица, соответственно, претерпевали изменение (т.е. разрыв) в специфической плоскости. Лекарственные формы и частицы, соответственно, обычно размещаются между двумя валиками, один из которых перемещается, чтобы приложить достаточную силу по отношению к лекарственной форме и частице, соответственно, чтобы вызвать разрушение. В случае обычных круглых (с круглым поперечным сечением) лекарственных форм и частиц, соответственно, нагрузка происходит по их диаметру (иногда называемая диаметральной нагрузкой), а разрушение происходит в плоскости. Разрушающее усилие лекарственных форм и частиц, соответственно, обычно в фармацевтической литературе называют твердостью; однако применение этого термина вводит в заблуждение. В материаловедении твердость определения соответствует устойчивости поверхности к проникновению или углублению с помощью небольшого зонда. Термин сопротивление раздавливающему усилию также часто применяют для описания резистентности лекарственных форм и частиц, соответственно, по отношению к применению сжимающей нагрузки. Хотя этот термин более точно описывает истинный характер исследования, нежели твердость, он подразумевает, что лекарственные формы и частицы, соответственно, фактически измельчают во время исследования, что часто не происходит.

В качестве альтернативы предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению) может быть измерен в соответствии с WO 2008/107149, что можно рассматривать как модификацию способа, описанного в Фарм. Евр. Устройство, применяемое для измерения, предпочтительно представляет собой установку для испытания материалов "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2,5 \text{ кН}$ с максимальным вытягиванием 1150 мм, которая должна быть установлена с одной колонкой, одним шпинделем и зазором в пределах 100 мм и скоростью испытания, регулируемой между 0,1 и 800 мм/мин вместе с программным обеспечением test-Control. Специалист в данной области техники умеет правильно регулировать скорость испытания, например, до 10 мм/мин, 20 мм/мин или 40 мм/мин. Измерение выполняли с применением поршня давления с ввинчивающимися вставками и цилиндром (диаметр 10 мм), датчиком силы, $F_{\max} = 1 \text{ кН}$, диаметром = 8 мм, класс 0,5 от 10 Н, класс 1 от 2 Н до ISO 7500-1, с сертификатом испытания изготовителя M в со-

ответствии с DIN 55350-18 (общая сила Цвика $F_{\max} = 1,45$ кН) (все аппараты от Zwick GmbH & Co. KG, Ульм, Германия) с порядковым номером BTC-FR 2.5 TH. D09 в случае установки для испытания, порядковый номер BTC-LC 0050N. P01 в случае датчика силы, порядковый номер BO 70 000 S06 в случае центрирующего устройства.

При условии, что применяют программное обеспечение testControl (testXpert V10.11), следующие приводимые в качестве примера настройки и параметры показали, что будут применимы ДН-позиция: длина зажима 150 мм, ДН-скорость: 500 мм/мин, длина зажима в конце рабочего хода: 195 мм, скорость рабочего хода: 500 мм/мин, без предварительного регулирования усилия - предварительное усилие 1 Н, скорость предварительного усилия 10 мм/мин - данные образца: без формы образца, измерение длины пройденного расстояния 10 мм, перед исследованием отсутствуют данные - испытание/окончание исследования; скорость исследования: 10 мм/мин с регулированием положения, сдвиг скорости задержки: 1, порог отключения силы 50% F_{\max} , нет порога силы в случае испытания на разрыв, без изменения максимальной длины, верхний предел силы: 600 Н - компенсация расширения: без коррекции длины измерения - действия после исследования: ДН будет установлена после исследования, без выгрузки образца - ПРГ: память данных: ПРГ интервал расстояние до разрыва 1 мкм, ПРГ временной интервал 0,1 с, ПРГ интервал силы 1Н - механизм; регулятор расстояния по трассе: верхний мягкий конец 358 мм, нижний мягкий конец 192 мм - нижнее исследуемое пространство. Необходимо обеспечить параллельное расположение верхней плиты и платформы - эти детали не должны касаться во время или после исследования. После исследования между двумя кронштейнами при непосредственном контакте с исследуемыми частями все еще должен присутствовать небольшой зазор (например, 0,1 или 0,2 мм), представляющий оставшуюся толщину деформированной частицы.

В предпочтительном варианте реализации частица считается сломанной, если она разрушается по крайней мере на две отдельные части сопоставимой морфологии. Отделенное вещество, имеющее морфологию, отличную от деформированной частицы, например пыль, не считали частями, квалифицируемыми для определения разрушения.

Частицы по изобретению предпочтительно демонстрируют механическую прочность в широком температурном диапазоне, в дополнение к пределу прочности на разрыв (устойчивости к дроблению), необязательно также достаточную твердость, предел текучести, усталостную прочность, ударпрочность, ударную эластичность, прочность на растяжение, прочность на сжатие и/или модуль упругости, необязательно, также при низких температурах (например, ниже -24°C , ниже -40°C или, возможно, даже в жидком азоте), поскольку их практически невозможно измельчить путем спонтанного жевания, измельчения в ступке, растирания и т.д. Таким образом, предпочтительно сравнительно высокий предел прочности на разрыв частиц по изобретению сохраняется даже при низких или очень низких температурах, например, когда лекарственную форму изначально охлаждали, чтобы увеличить ее хрупкость, например, до температур ниже -25°C , ниже -40°C или даже в жидком азоте.

Частицу по изобретению характеризовали определенной степенью предела прочности на разрыв. Это не означает, что частица также должна демонстрировать определенную степень твердости. Твердость и предел прочности на разрыв представляют собой разные физические свойства. Следовательно, защищенность от несанкционированного вмешательства лекарственной формы не обязательно зависит от жесткости частиц. Например, из-за их предела прочности на разрыв, ударной вязкости, модуля упругости и прочности на растяжение, соответственно, частицы могут быть деформированы, например, пластически, при приложении внешней силы, например, с применением молотка, но не могут быть измельчены, т.е. раскрошены в большое количество фрагментов. Другими словами, частицы по изобретению характеризуются в определенной степени пределом прочности на разрыв, но не обязательно также определенной степенью стабильности формы.

Следовательно, в смысле спецификации частица, которая деформируется при воздействии силы в определенном направлении растяжения, но которая не разрушается (пластическая деформация или пластический поток), предпочтительно рассматривается как имеющая желаемый предел прочности на разрыв в указанное направление расширения.

Определение механических свойств частиц в терминах их предела прочности на разрыв (разрушающего усилия, силы на разрыв, сопротивления раздавливающему усилию) имеет преимущества по сравнению с другими параметрами, такими как прочность на растяжение, поскольку указанные другие параметры зависят от внешних форм частиц, тогда как предел прочности на разрыв может быть определен независимо. В случае идеальной кривой разрыва при условии, что предельная прочность на растяжение и прочность на растяжение частиц равны, прочность на растяжение может быть рассчитана на основе предела прочности на разрыв. Уравнение в случае прочности на растяжение, учитывающее диаметр и ширину притупления кромки в качестве контактной поверхности силы, гласит

$$\sigma = \frac{2 \cdot P}{\pi \cdot D \cdot t}$$

где σ = прочность на растяжение ($\text{N}/\text{мм}^2$);

P = сила на разрыв (N);

t = высота притупления (мм);

D = диаметр (мм).

Однако предпосылками для строгой физической справедливости этого уравнения являются следующие: однородность частиц, деформация в случае напряжения и давления таким же образом в соответствии с законом Гука, только упругое или хрупкое поведение, только опорные поверхности точечного типа. Другое эмпирически определенное уравнение является необходимым в случае изогнутых частиц

$$\sigma = \frac{10P}{\pi D^2} \left(2.84 \frac{t}{D} - 0.126 \frac{t}{W} + 3.15 \frac{W}{D} + 0.01 \right)^{-1}$$

где D = диаметр;

P = сила на разрыв;

t = толщина в целом;

W = толщина центрального цилиндра.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по изобретению, являются такими, которые имеют подходящую прочность на растяжение, как определено методом исследования, в настоящее время принятым в данной области техники. Дополнительные предпочтительные частицы представляют собой такие, которые имеют модуль Юнга, что определяли с помощью способа испытаний в данной области техники. Еще более предпочтительными частицами являются те, которые имеют приемлемое удлинение при разрыве.

Независимо от того, имеют ли частицы согласно изобретению повышенный предел прочности на разрыв или нет, частицы согласно изобретению предпочтительно демонстрируют определенную степень деформируемости. Частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, предпочтительно имеют такую деформируемость, что они показывают увеличение предпочтительно, по существу, постоянное увеличение силы при соответствующем уменьшении смещения на диаграмме "сила-перемещение", когда подвергаются пределу прочности на разрыв, как описано выше.

Это механическое свойство, т.е. деформируемость отдельных частиц, проиллюстрировано на фиг. 1 и 2.

Фиг. 1 схематически иллюстрирует измерение и соответствующую диаграмму "сила-перемещение". В частности, фиг. 1А показывает исходную ситуацию в начале измерения. Типовую частицу (2) размещают между верхней челюстью (1а) и нижней челюстью (1b), каждая из которых находится в тесном контакте с поверхностью частицы (2). Начальное смещение d_0 между верхней челюстью (1а) и нижней челюстью (1b) соответствует расширению частицы ортогонально к поверхностям верхней челюсти (1а) и нижней челюсти (1b). В это время никакая сила не действует вообще, и, таким образом, на диаграмме "сила-перемещение" ниже график не отображен. Когда начинают измерение, верхнюю челюсть перемещают в направлении нижней челюсти (1b) предпочтительно при постоянной скорости. Фиг. 1В показывает ситуацию, когда из-за движения верхней челюсти (1а) по направлению к нижней челюсти (1b) прилагают силу по отношению к частице (2). Из-за своей деформируемости частица (2) сплющивается, не будучи разрушенной. Диаграмма "сила-перемещение" указывает на то, что после уменьшения перемещения d_0 верхней челюсти (1а) и нижней челюсти (1b) на расстояние x_1 , т.е. при перемещении на $d_1 = d_0 - x_1$, измеряли силу F_1 . Фиг. 1С показывает ситуацию, когда из-за непрерывного движения верхней челюсти (1а) по направлению к нижней челюсти (1b), сила, которая проявляется на частице (2), вызывает дальнейшую деформацию, хотя частица (2) не разрушается. Диаграмма "сила-перемещение" указывает на то, что после уменьшения перемещения d_0 верхней челюсти (1а) и нижней челюсти (1b) на расстояние x_2 , т.е. при перемещении на $d_2 = d_0 - x_2$, измеряли силу F_2 . При этих обстоятельствах частица (2) не была сломана (разрушена) и измеряли существенное постоянное увеличение силы на диаграмме силы-смещения.

Напротив, фиг. 2 схематически иллюстрирует измерение и соответствующую диаграмму "сила-перемещение" традиционной сравнительной частицы, не имеющей такой степени деформируемости, как частицы по изобретению. Фиг. 2А показывает исходную ситуацию в начале измерения. Типовую сравнительную частицу (2) размещают между верхней челюстью (1а) и нижней челюстью (1b), каждая из которых находится в тесном контакте с поверхностью сравнительной частицы (2). Начальное смещение d_0 между верхней челюстью (1а) и нижней челюстью (1b) соответствует расширению сравнительной частицы ортогонально к поверхностям верхней челюсти (1а) и нижней челюсти (1b). В это время никакая сила не действует вообще, и, таким образом, на диаграмме "сила-перемещение" ниже график не отображен. Когда начинают измерение, верхнюю челюсть перемещают в направлении нижней челюсти (1b) предпочтительно при постоянной скорости. Фиг. 2В показывает ситуацию, когда из-за движения верхней челюсти (1а) по направлению к нижней челюсти (1b), силу прилагают к сравнительной частице (2). Из-за некоторой деформируемости сравнительная частица (2) немного сплющивается, не будучи разрушенной. Диаграмма "сила-перемещение" указывает на то, что после уменьшения перемещения d_0 верхней челюсти (1а) и нижней челюсти (1b) на расстояние x_1 , т.е. при перемещении на $d_1 = d_0 - x_1$, измеряли силу F_1 . Фиг. 2С показывает ситуацию, когда из-за непрерывного движения верхней челюсти (1а) по направлению к нижней челюсти (1b) сила, которая проявляется на частице (2), вызывает внезапное разрушение

сравнительной частицы (2). Диаграмма "сила-перемещение" указывает на то, что после уменьшения перемещения d_0 верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) на расстояние x_2 , т.е. при перемещении на $d_2 = d_0 - x_2$, измеряли силу F_2 , которая внезапно падает, когда частица разрушается. При этих обстоятельствах частица (2) была сломана (разрушена), и измеряли не постоянное увеличение силы на диаграмме "сила-перемещение". Внезапное падение (уменьшение) силы может быть легко распознано и не нуждается в количественном определении для измерения. Устойчивое увеличение диаграммы "сила-перемещение" заканчивается при перемещении $d_2 = d_0 - x_2$, частица ломается.

В предпочтительном варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они показывают увеличение, предпочтительно существенно устойчивый рост силы при соответствующем уменьшении перемещения на диаграмме "сила-перемещение", когда подвергается исследованию предел прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), предпочтительно по меньшей мере до перемещения d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) была уменьшена до значения 90% исходного перемещения d_0 (т.е. $d = 0,9 \cdot d_0$), предпочтительно до перемещения d , составляющего 80% исходного перемещения d_0 , более предпочтительно до перемещения d , составляющего 70% исходного перемещения d_0 , еще более предпочтительно до перемещения d , составляющего 60% исходного перемещения d_0 , даже более предпочтительно до перемещения d , составляющего 50% исходного перемещения d_0 , даже еще более предпочтительно до перемещения d , составляющего 40% исходного перемещения d_0 , наиболее предпочтительно до перемещения d , составляющего 30% исходного перемещения d_0 , и, в частности, до перемещения d , составляющего 20% исходного перемещения d_0 , или до перемещения d , составляющего 15% исходного перемещения d_0 , до перемещения d , составляющего 10% исходного перемещения d_0 , или до перемещения d , составляющего 5% исходного перемещения d_0 .

В другом предпочтительном варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они показывают увеличение, предпочтительно существенно устойчивый рост силы при соответствующем уменьшении перемещения на диаграмме "сила-перемещение", когда подвергается исследованию предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), предпочтительно по меньшей мере до перемещения d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) было снижено до 0,80 или 0,75 мм, предпочтительно 0,70 или 0,65 мм, более предпочтительно 0,60 или 0,55 мм, еще более предпочтительно 0,50 или 0,45 мм, даже более предпочтительно 0,40 или 0,35 мм, даже еще более предпочтительно 0,30 или 0,25 мм, наиболее предпочтительно 0,20 или 0,15 мм и, в частности, 0,10 или 0,05 мм.

В еще одном другом предпочтительном варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они показывают увеличение, предпочтительно существенно устойчивый рост силы при соответствующем уменьшении перемещения на диаграмме "сила-перемещение", когда подвергается исследованию предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), по меньшей мере до перемещения d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) было снижено до 50% исходного перемещения d_0 (т.е. $d = d_0/2$), тогда как сила, измеренная при указанном перемещении ($d = d_0/2$), составляет по меньшей мере 25 Н или по меньшей мере 50 Н, предпочтительно по меньшей мере 75 Н или по меньшей мере 100 Н, еще более предпочтительно по меньшей мере 150 Н или по меньшей мере 200 Н, даже более предпочтительно по меньшей мере 250 Н или по меньшей мере 300 Н, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 350 Н или по меньшей мере 400 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 450 Н или по меньшей мере 500 Н и, в частности, по меньшей мере 625 Н, или по меньшей мере 750 Н, или по меньшей мере 875 Н, или по меньшей мере 1000 Н, или по меньшей мере 1250 Н, или по меньшей мере 1500 Н.

В другом предпочтительном варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они показывают увеличение, предпочтительно существенно устойчивый рост силы при соответствующем уменьшении перемещения на диаграмме "сила-перемещение", когда подвергаются исследованию предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), по меньшей мере до тех пор, пока перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) было снижено по меньшей мере на 0,1 мм, более предпочтительно по меньшей мере 0,2 мм, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мм, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мм, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,6 мм и, в частности, по меньшей мере на 0,7 мм, тогда как сила, измеренная при указанном перемещении, лежит в пределах диапазона от 5,0 до 250 Н, более предпочтительно от 7,5 до 225 Н, еще более предпочтительно от 10 до 200 Н, даже более предпочтительно от 15 до 175 Н, даже еще более предпочтительно от 20 до 150 Н, наиболее предпочтительно от 25 до 125 Н и, в частности, от 30 до 100 Н.

В еще одном варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они деформируются без разрушения при постоянной силе, например, 50, 100, 200, 300, 400, 500 или 600 Н в исследовании предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная сила), до тех пор, пока перемещение

d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) уменьшается таким образом, что дальнейшая деформация не происходит при заданной постоянной силе, тогда как в этом равновесном состоянии перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) составляет не более 90% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,9 \cdot d_0$), предпочтительно не более 80% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,8 \cdot d_0$), более предпочтительно не более 70% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,7 \cdot d_0$), еще более предпочтительно не более 60% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,6 \cdot d_0$), даже более предпочтительно не более 50% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,5 \cdot d_0$), даже еще более предпочтительно не более 40% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,4 \cdot d_0$), наиболее предпочтительно не более 30% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,3 \cdot d_0$) и, в частности, не более 20% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,2 \cdot d_0$) или не более 15% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,15 \cdot d_0$), не более 10% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,1 \cdot d_0$) или не более 5% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \leq 0,05 \cdot d_0$).

Предпочтительно частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они деформируются без разрушения, когда подвергаются постоянной силе, например 50, 100, 200, 300, 400, 500 или 600 Н, в исследовании предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная сила), до тех пор, пока перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) уменьшается таким образом, что дальнейшая деформация не происходит при указанной постоянной силе, тогда как в этом уравновешенном состоянии перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) составляет не более 0,80 мм или не более 0,75 мм, предпочтительно не более 0,70 мм или не более 0,65 мм, более предпочтительно не более 0,60 мм или не более 0,55 мм, еще более предпочтительно не более 0,50 мм или не более 0,45 мм, даже более предпочтительно не более 0,40 мм или не более 0,35 мм, даже еще более предпочтительно не более 0,30 мм или не более 0,25 мм, наиболее предпочтительно не более 0,20 мм или не более 0,15 мм и, в частности, не более 0,10 мм или не более 0,05 мм.

В другом варианте реализации частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они деформируются без разрушения, когда подвергаются постоянной силе, например, 50, 100, 200 300, 400, 500 или 600 Н в исследовании предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная сила), до тех пор, пока перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) уменьшается таким образом, что дальнейшая деформация не происходит при заданной постоянной силе, тогда как в этом равновесном состоянии перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) составляет по меньшей мере 5% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,05 \cdot d_0$), предпочтительно по меньшей мере 10% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,1 \cdot d_0$), более предпочтительно по меньшей мере 15% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,15 \cdot d_0$), еще более предпочтительно по меньшей мере 20% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,2 \cdot d_0$), даже более предпочтительно по меньшей мере 30% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,3 \cdot d_0$), даже еще более предпочтительно по меньшей мере 40% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,4 \cdot d_0$), наиболее предпочтительно по меньшей мере 50% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,5 \cdot d_0$) и, в частности, по меньшей мере 60% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,6 \cdot d_0$), или по меньшей мере 70% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,7 \cdot d_0$), по меньшей мере 80% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,8 \cdot d_0$), или по меньшей мере 90% исходного перемещения d_0 (т.е. $d \geq 0,9 \cdot d_0$).

Предпочтительно частицы, содержащиеся в лекарственной форме по изобретению, имеют такую деформируемость, что они деформируются без разрушения, когда подвергаются постоянной силе, например, 50, 100, 200, 300, 400, 500 или 600 Н в исследовании предела прочности на разрыв, как описано выше (установка для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная сила), до тех пор, пока перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) уменьшается таким образом, что дальнейшая деформация не происходит при указанной постоянной силе, тогда как в этом уравновешенном состоянии перемещение d верхней челюсти (1a) и нижней челюсти (1b) составляет по меньшей мере 0,05 мм или по меньшей мере 0,10 мм, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мм или по меньшей мере 0,20 мм, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мм или по меньшей мере 0,30 мм, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мм или по меньшей мере 0,40 мм, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,45 мм или по меньшей мере 0,50 мм, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 0,55 мм или по меньшей мере 0,60 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,65 мм или по меньшей мере 0,70 мм и, в частности, по меньшей мере 0,75 мм или по меньшей мере 0,80 мм.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации лекарственной формы по изобретению, указанное множество частиц с немедленным высвобождением при исследовании по существу, т.е. в отсутствие указанной по меньшей мере одной частицы с контролируемым высвобождением, обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при условиях *in vitro* в соответствии с Евр. Фарм., спустя 60 мин, предпочтительно спустя 45 мин, более предпочтительно спустя 30 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, было высвобождено.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации лекарственной формы по изобретению указанная по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением при исследовании по существу, т.е. в отсутствие указанного множества частиц с немедленным высвобождением, обеспечивает контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения, так же, как при условиях *in vitro* в соответствии с Евр. Фарм., спустя 30 мин, предпочтительно спустя 45 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 не более 30% фармакологически активного соединения, которые первоначально содержались в указанной по меньшей мере одной частице с контролируемым высвобождением, было высвобождено.

Термин "с немедленным высвобождением" применительно к лекарственным формам, понимается специалистами в данной области техники так, что они имеют структурные последствия для соответствующих лекарственных форм. Термин определяют, например, в текущем выпуске US Pharmacopoeia (USP), General Chapter 1092, "THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION", с заголовком "STUDY DESIGN", "Time Points". Для лекарственных форм с немедленным высвобождением продолжительность процедуры обычно составляет от 30 до 60 мин; в большинстве случаев единая временная спецификация является адекватной для целей Фармакопеи. Промышленные и нормативные концепции сопоставимости и производительности продукта могут потребовать дополнительные временные точки, которые также могут потребоваться для регистрации или утверждения продукта. Должно быть выбрано достаточное количество точек времени, чтобы адекватно характеризовать восходящую фазу и фазу плато кривой растворения. Согласно Биофармацевтической системе классификации, упомянутые в нескольких руководствах FDA, высокорастворимые, высокопроницаемые лекарственные средства, приготовленные с быстро растворяющимися продуктами, не должны подвергаться сопоставлению профиля, если они могут быть показаны для высвобождения 85% или более действующего вещества лекарства в течение 15 мин. Для этих типов продуктов достаточно одноточечного исследования. Однако большинство продуктов не попадают в эту категорию. Профили растворения продуктов немедленного высвобождения обычно показывают постепенное увеличение на от 85 до 100% через от 30 до 45 мин. Таким образом, точки времени растворения в диапазоне 15, 20, 30, 45 и 60 мин являются обычными для большинства продуктов с немедленным высвобождением.

Предпочтительно профиль высвобождения, лекарственное средство и фармацевтические эксципиенты лекарственной формы по изобретению являются стабильными при хранении, предпочтительно при хранении при повышенной температуре, например 40°C, в течение 3 месяцев в герметичных контейнерах.

В связи с профилем высвобождения "стабильный" означает, что при сравнении начального профиля высвобождения с профилем высвобождения после хранения в любой момент времени профиль высвобождения отклоняется от другого на не более 20%, более предпочтительно не более 15%, еще более предпочтительно не более 10%, даже более предпочтительно не более 7,5%, наиболее предпочтительно не более 5,0% и, в частности, не более 2,5%.

В связи с лекарственным средством и фармацевтическими эксципиентами "стабильный" означает, что лекарственные формы удовлетворяют требованиям ЕМЕА в отношении срока годности фармацевтических продуктов.

Подходящие *in vitro* условия известны специалисту в данной области техники. В этой связи это можно отнести, например, к Фарм. Евр. Предпочтительно профиль высвобождения измеряли при следующих условиях: аппарат с лопастью мешалкой, оборудованный без грузила для капсул, 50 об/мин, 37±5°C, 900 мл, моделируемой жидкости желудка pH 1,2, который спустя 2 ч заменяют кишечным соком pH 6,8 (фосфатный буфер). В предпочтительном варианте реализации скорость вращения лопасти увеличивается до 75 об/мин.

В конкретном предпочтительном варианте реализации изобретения лекарственная форма представляет собой капсулу, которая заполнена множеством частиц с немедленным высвобождением и множеством частиц с отсроченным высвобождением. Предпочтительно частицы с немедленным высвобождением, так же, как частицы с отсроченным высвобождением, являются экструдированными горячим расплавом. Фармакологически активный ингредиент является стимулятором, предпочтительно амфетамином или его физиологически приемлемой солью, более предпочтительно сульфатом амфетамина. Предпочтительно частицы с немедленным высвобождением, так же, как частицы с отсроченным высвобождением, содержат полиалкиленоксид, который представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона от 0,5 до 15 млн г/моль. Предпочтительно частицы с немедленным высвобождением, так же, как частицы с отсроченным высвобождением, содержат разрыхлитель. Предпочтительные варианты реализации от I¹ до I⁶ скомпилированы в таблице ниже.

[масс. %]	Г ¹	Г ²	Г ³	Г ⁴	Г ⁵	Г ⁶
<i>частицы с немедленным высвобождением:</i>						
стимулятор	8,0±7,5	8,0±7,2	8,0±6,9	8,0±6,6	8,0±6,3	8,0±6,0
полиэтиленоксид	50,2±30,0	50,2±25,0	50,2±20,0	50,2±15,0	50,2±10,0	50,2±3,7
разрыхлитель	14,2±10,0	14,2±8,0	14,2±6,0	14,2±4,0	14,2±2,0	14,2±1,1
необязательно, пластификатор	20,7±15,0	20,7±12,0	20,7±9,0	20,7±6,0	20,7±3,0	20,7±1,5
необязательно, антиоксидант	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10	0,20±0,10
<i>частицы с отсроченным высвобождением:</i>						
стимулятор	4,6±4,3	4,6±4,2	4,6±4,1	4,6±4,0	4,6±3,9	4,6±3,8
РЕО	23,8±19,0	23,8±16,0	23,8±13,0	23,8±10,0	23,8±7,0	23,8±4,2
разрыхлитель	6,8±4,0	6,8±3,5	6,8±3,0	6,8±2,5	6,8±2,0	6,8±1,3
необязательно, пластификатор	10,0±9,5	10,0±8,0	10,0±6,5	10,0±5,0	10,0±3,5	10,0±1,9
необязательно, антиоксидант	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
необязательно, нерастворимое в кишечнике покрытие которое не задерживает растворение <i>in vitro</i>	4,0±3,2	4,0±2,9	4,0±2,6	4,0±2,3	4,0±2,0	4,0±1,7
внутренний слой содержит альгинат	18,0±13,6	18,0±11,0	18,0±8,4	18,0±5,8	18,0±3,2	18,0±1,8
наружный слой содержит акриловый полимер	34,9±26,1	34,9±22,8	34,9±19,5	34,9±16,2	34,9±12,9	34,9±9,7

Предпочтительно соотношение относительной массы частиц с немедленным высвобождением к частицам с отсроченным высвобождением доводили таким образом, что дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, соответствует дозировке стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением. Предпочтительно стимулятор представляет собой амфетамин или его физиологически приемлемую соль, предпочтительно сульфат амфетамина. В предпочтительных вариантах реализации дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 2,5 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, составляет 2,5 мг; или дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 5,0 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, составляет 5,0 мг; или дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 7,5 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, представляет собой 7,5 мг; или дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 10 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, представляет собой 10 мг; или дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 15 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, представляет собой 15 мг; или дозировка стимулятора, который содержится в частицах с немедленным высвобождением, составляет 20 мг, а дозировка стимулятора, который содержится в частицах с отсроченным высвобождением, представляет собой 20 мг.

В предпочтительном варианте реализации лекарственной формы по изобретению частицы с немедленным высвобождением и/или по меньшей мере одна частица с контролируемым высвобождением являются экструдированными из горячего расплава.

Таким образом, частицы по изобретению предпочтительно получали путем экструзии из расплава, хотя могут быть применены и другие способы термоформования для изготовления частиц по изобретению, такие как прессование при повышенной температуре или нагревание частиц, которые были изготовлены обычным прессованием на первом этапе, а затем нагреты выше температуры размягчения полиалкиленоксида в частицах на втором этапе для образования твердых лекарственных форм. В связи с этим термоформование означает образование или формование массы после применения тепла. В предпочтительном варианте реализации частицы термоформованы путем экструзии горячего расплава.

В предпочтительном варианте реализации частицы получали путем экструзии горячего расплава предпочтительно с помощью двухшнекового экструдера. Экструзия из расплава предпочтительно обеспечивает экструдированную в расплаве нить, которую предпочтительно разрезают на монолиты, которые затем необязательно сжимаются и образуются в частицы. Предпочтительно сжатие достигают с помощью заготовки и штампа предпочтительно от монолитной массы, полученной экструзией расплава. Если получение было выполнено путем экструзии расплава, этап отпрессовывания предпочтительно проводят с монолитной массой при температуре окружающей среды, т.е. температуре в диапазоне от 20 до 25°C. Нити, полученные путем экструзии, могут быть подвергнуты этапу прессования в не измененном состоянии или могут быть разрезаны до этапа сжатия. Это резание может выполняться с помощью обычных методологий, например применяя вращающиеся ножи или сжатый воздух, при повышенной температуре, например, при условии, что экструдированная нить по-прежнему является теплой из-за экструзии

горячего расплава или при температуре окружающей среды, т.е. после того, как экструдированная нить остынет. При условии, что экструдированная нить все еще нагревается, вытеснение экструдированной нити в экструдированные частицы осуществляют путем разрезания экструдированной пряжи сразу после ее выхода из экструзионной матрицы. Возможно подвергнуть экструдированные нити этапу сжатия или этапу резания, когда еще теплые, т.е. более или менее сразу после этапа экструзии. Экструзию предпочтительно осуществляют с помощью двухшнекового экструдера.

Частицы лекарственной формы по изобретению могут быть получены различными способами, в частности, предпочтительные варианты которых более подробно объясняют ниже. В предшествующем уровне техники уже описано несколько подходящих способов. В этой связи это можно отнести, например, к WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097 и WO 2006/082099.

В общем, способ получения частиц по изобретению предпочтительно содержит следующие этапы:

- (a) смешивание всех ингредиентов;
- (b) необязательно предварительная формовка смеси, полученной на этапе (a), предпочтительно применением тепла и/или силы по отношению к смеси, полученной на этапе (a), причем количество доставленного тепла является предпочтительно недостаточным для нагрева полиалкиленоксида до его точки размягчения;
- (c) застывание смеси применением тепла или силы, при этом возможно подавать тепло во время и/или до применения силы и достаточного количества тепла, достаточного для нагрева полиалкиленоксида до уровня его размягчения; и после этого позволяют материалу остыть и удалить силу;
- (d) необязательно разделение на части отвержденной смеси; и
- (e) необязательно обеспечение пленочного покрытия.

Тепло может быть доставлено непосредственно, например, при контакте или с применением горячего газа в виде горячего воздуха или с помощью ультразвука; или косвенно распределяется трением и/или сдвигом. Сила может быть применена и/или частицы могут быть отформованы, например, прямым таблетированием или с помощью подходящего экструдера, в частности, с помощью шнекового экструдера, оборудованного одним или двумя винтами (одношнекового экструдера и двухшнекового экструдера соответственно) или с помощью экструдера с планетарной шестерней.

Окончательные формы частиц могут быть обеспечены во время застывания смеси путем применения тепла и силы (этап (c)) или на последующем этапе (этап (e)). В обоих случаях смесь всех компонентов находится предпочтительно в пластифицированном состоянии, т.е. предпочтительно формование осуществляют при температуре по меньшей мере выше точки размягчения полиалкиленоксида. Однако экструзия при более низких температурах, например температуре окружающей среды, также возможна и может быть предпочтительной.

В предпочтительном варианте реализации смесь ингредиентов нагревали, а затем сжимали в условиях (время, температура и давление), достаточных для достижения желаемых механических свойств, например, в отношении предела прочности на разрыв и подобных. Эта методология может быть достигнута, например, с помощью устройства для таблетирования, которое либо нагревается и/или которое заполняется нагретой смесью, которая затем сжимается без дополнительной подачи тепла или одновременной дополнительной подачи тепла.

В другом предпочтительном варианте реализации смесь ингредиентов нагревали и одновременно сжимали в условиях (время, температура и давление), достаточных для достижения желаемых механических свойств, например, в отношении предела прочности на разрыв и подобных. Эта методология может быть достигнута, например, с помощью экструдера с одной или более зонами нагрева, где смесь нагревается и одновременно подвергается экструзионным силам, что в конечном итоге приводит к сжатию нагретой смеси.

В еще одном варианте реализации смесь ингредиентов сжимали в условиях окружающей среды при достаточном давлении и затем нагревали (отверждали) в условиях (время, температура), достаточных для достижения желаемых механических свойств, например, в отношении предела прочности на разрыв и подобное. Эта методология может быть достигнута, например, с помощью печи для отверждения, в которой сжатые изделия отверждаются в течение достаточного времени при достаточной температуре, предпочтительно без какого-либо дополнительного давления. Такой процесс дополнительно описывали, например, в US 2009/0081290.

В частности, предпочтительный способ производства частиц по изобретению включает экструзию горячего расплава. В этом способе частицы по изобретению получали путем термоформования при помощи экструдера, предпочтительно без какого-либо наблюдаемого последующего обесцвечивания экструдата.

Этот процесс характеризуется тем, что

- a) все компоненты смешивали,
- b) получаемую смесь нагревали в экструдере, по меньшей мере, до точки размягчения полиалкиленоксида и экструдировали через выпускное отверстие экструдера посредством приложения силы,
- c) все еще пластичный экструдат разделяли и формовали в частицы или

d) охлаждали и необязательно повторно нагретый разделенный экструдат формовали в частицах.

Смешивание компонентов в соответствии с этапом а) способа также может обрабатываться в экструдере.

Компоненты также могут быть смешаны в смесителе, известном специалисту в данной области техники. Смеситель может представлять собой, например, рулонный смеситель, смеситель для смешивания, вибрирующий смеситель или смеситель принудительного действия.

Предварительно расплавленную смесь, которая была нагрета в экструдере по достижении точки размягчения полиалкиленоксида, экструдировали из экструдера через заготовку по меньшей мере с одним отверстием, предпочтительно множеством отверстий.

Способ по изобретению требует применения подходящих экструдеров, предпочтительно шнековых экструдеров. В частности, являются предпочтительными шнековые экструдеры, которые оснащены двумя винтами (двухшнековые экструдеры).

Предпочтительно экструзию осуществляли в отсутствие воды, т.е. не добавляли воду. Однако могут присутствовать следы воды (например, вызванные атмосферной влажностью).

Экструдер предпочтительно содержит по меньшей мере две температурные зоны, с нагревом смеси, по меньшей мере, до достижения точки размягчения полиалкиленоксида, протекающей в первой зоне, которая находится ниже по течению от зоны подачи и, необязательно, зоны смешивания. Пропускная способность смеси составляет предпочтительно от 1,0 до 15 кг/ч. В предпочтительном варианте реализации пропускная способность смеси составляет от 0,5 до 3,5 кг/ч. В другом предпочтительном варианте реализации пропускная способность смеси составляет от 4 до 15 кг/ч.

В предпочтительном варианте реализации давление в экструзионной головке лежит в пределах диапазона от 25 до 200 бар. Давление в экструзионной головке может быть отрегулировано, кроме всего прочего, геометрией заготовки, температурным профилем, скоростью экструзии, количеством отверстий в заготовках, конфигурацией винтов, первыми этапами подачи в экструдере и подобным.

Геометрия заготовки или геометрия отверстий является свободно выбираемой. Заготовка или отверстия могут соответственно демонстрировать круглое, продолговатое или овальное поперечное сечение, где круглое поперечное сечение предпочтительно имеет диаметр от 0,1 до 2 мм, предпочтительно от 0,5 до 0,9 мм. Предпочтительно заготовка или отверстия имеют круглое поперечное сечение. Обшивка экструдера, применяемого по изобретению, может быть нагрета или охлаждена. Соответствующий контроль температуры, т.е. нагревание или охлаждение, устроен таким образом, что экструдированная смесь демонстрирует, по меньшей мере, среднюю температуру (температуру продукта), соответствующую температуре размягчения полиалкиленоксида, и не поднимается выше температуры, при которой может быть повреждено фармакологически активное соединение, подлежащее обработке. Предпочтительно температуру смеси, которая должна подвергаться экструзии, регулируют ниже 180°C, предпочтительно ниже 150°C, но, по меньшей мере, до температуры смягчения полиалкиленоксида. Типичными температурами экструзии являются 120 и 150°C.

В предпочтительном варианте реализации крутящий момент экструдера лежит в пределах диапазона от 30 до 95%. Крутящий момент экструдера может быть отрегулирован, кроме всего прочего, геометрией заготовки, температурным профилем, скоростью экструзии, количеством отверстий в заготовках, конфигурацией винтов, первыми этапами подачи в экструдере и подобным.

После экструзии расплавленной смеси и опционального охлаждения экструдированной нити или экструдированных нитей экструдаты являются предпочтительно разделенными. Это разделение можно предпочтительно выполнять путем разрезания экструдатов с помощью поворотных или вращающихся ножей, проволоки, лезвий или при помощи лазерных резцов.

Предпочтительно промежуточное или конечное хранение необязательно разделенного экструдата или частиц конечной формы по изобретению осуществляют в бескислородной атмосфере, которая может быть достигнута, например, с помощью поглотителей кислорода.

Разделенный экструдат может быть отпрессован в частицы чтобы придать частицам окончательную форму.

Применение силы в экструдере, по меньшей мере, к пластифицированной смеси, регулировали с помощью регулирования скорости вращения транспортирующего устройства в экструдере и его геометрии и с помощью определения размеров выходного отверстия, таким образом, что давление, необходимое для экструдирования пластифицированной смеси, накапливается в экструдере предпочтительно непосредственно перед экструзией. Параметры экструзии, которые для каждой конкретной композиции, являются необходимыми для получения лекарственной формы с желаемыми механическими свойствами, могут быть установлены путем простого предварительного исследования.

Например, без ограничения, экструзия может выполняться с помощью двухшнекового экструдера типа ZSE 18 или ZSE27 (Leistritz, Нюрнберг, Германия), диаметры винтов 18 или 27 мм. Могут применяться винты с эксцентриковыми или тупыми концами. Может быть применена подогреваемая заготовка с круглым отверстием или с множеством отверстий, каждая из которых имеет диаметр 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 мм. В случае двухшнекового экструдера типа ZSE 18, параметры экструзии могут быть скорректированы, например, на следующие значения: скорость вращения винтов 120 об/мин; ско-

рость доставки 2 кг/ч, в случае ZSE 18 или 5 кг/ч, 10 кг/ч, или даже 20 кг/ч, и более в случае ZSE27; температура продукта перед заготовкой 125°C и позади заготовки 135°C; температура кожуха 110°C. Пропускную способность обычно можно увеличить, увеличив количество заготовок на выходе из экструдера.

Предпочтительно экструзию осуществляли с помощью двухшнековых экструдеров или планетарных экструдеров, двухшнековых экструдеров (с одинаковым направлением вращения или противоположного вращения), являющихся, в частности, предпочтительными.

Частицы по изобретению предпочтительно получали путем термоформования при помощи экструдера без какого-либо наблюдаемого последующего обесцвечивания экструдатов. Частицы могут быть получены, например, с помощью Micro Pelletizer (Leistritz, Нюрнберг, Германия).

Способ получения частиц по изобретению предпочтительно осуществляли непрерывно. Предпочтительно способ включает экструзию гомогенной смеси всех компонентов. Является особенно предпочтительным, если полученное таким образом промежуточное соединение, например нить, получаемая с помощью экструзии, демонстрирует однородные свойства. Особенно желательными являются однородная плотность, однородное распределение активного соединения, однородные механические свойства, однородная пористость, однородный внешний вид поверхности и т.д. Только в этих условиях может быть обеспечена однородность фармакологических свойств, таких как стабильность профиля высвобождения, а количество брака может быть низким.

Предпочтительно частицы по изобретению можно рассматривать как "экструдированные гранулы". Термин "экструдированные гранулы" имеет структурные последствия, которые понимаются специалистами в данной области техники. Специалисту в данной области техники известно, что гранулированные лекарственные формы могут быть получены по ряду методологий, в том числе

наложением слоя лекарственного средства на сахар непарель или гранулы микрокристаллической целлюлозы,

сушкой распылением, распылительным отверждением, ротогранулированием, экструзией горячим расплавом,

сферонизацией низкоплавких материалов или

экструзией-сферонизацией влажной массы.

Соответственно "экструдированные гранулы" могут быть получены либо экструзией горячим расплавом, либо экструзией-сферонизацией.

"Экструдированные гранулы" можно отличить от других типов гранул, поскольку экструдированные гранулы обычно имеют разную форму. Форма экструдированных гранул обычно является более схожей с разрезанной палочкой, нежели идеально округленной.

"Экструдированные гранулы" можно отличить от других типов гранул, потому что они структурно разные. Например, наносимое на непарель лекарственное средство дает многослойные гранулы, имеющие сердцевину, тогда как экструзия обычно дает монолитную массу, содержащую гомогенную смесь всех ингредиентов. Точно так же распылительная сушка и распылительное отверждение обычно дают сферы, тогда как экструзия обычно дает цилиндрические экструдаты, которые затем могут быть подвинуты сферонизации.

Структурные различия между "экструдированными гранулами" и "агломерированными гранулами" значительны, поскольку они могут влиять на высвобождение активных веществ из гранул и, следовательно, приводить к различным фармакологическим профилям. Следовательно, специалист в области фармацевтического состава не считал бы "экструдированные гранулы" эквивалентными "агломерированным гранулам".

Лекарственные формы по изобретению могут быть получены каким-либо общепринятым способом. Однако лекарственные формы получали предпочтительно с помощью сжатия. Таким образом, частицы, как определено выше, предпочтительно перемешивают, например смешивают и/или гранулируют (например, получают с применением влажного гранулирования), с вязущим материалом и получаемой смесью (например, смесью или гранулятом), затем сжимают предпочтительно в пресс-формах для образования лекарственных форм. Также предусматривается, что описанные в данном документе частицы могут быть включены в матрицу с применением других способов, таких как гранулирование из расплава (например, применение жирных спиртов и/или водорастворимых восков и/или нерастворимых в воде восков) или гранулирование с большим усилием сдвига, а затем путем компрессии.

При условии, что лекарственные формы по изобретению производили с помощью кулачкового пресса, сила сжатия предпочтительно лежит в пределах диапазона от 5 до 15 кН. При условии, что лекарственные формы по изобретению производили с помощью вращающегося обжимного пресса, сила сжатия предпочтительно лежит в пределах диапазона от 5 до 40 кН, в некоторых вариантах реализации >25 кН, в других вариантах реализации 13 кН.

Лекарственные формы по изобретению могут необязательно содержать покрытие, например косметическое покрытие. Покрытие предпочтительно применяли после образования лекарственной формы. Покрытия могут применяться до или после процесса отверждения. Предпочтительные покрытия представляют собой покрытия Opadry®, доступные от Colorcon. Другие предпочтительные покрытия пред-

ставляют собой покрытия Opaglos®, также коммерчески доступные от Colorcon.

Лекарственная форма по изобретению характеризуется отличной устойчивостью к хранению. Предпочтительно после хранения в течение 6 месяцев, 3 месяцев, 2 месяцев или 4 недель при 40°C и 15% отн. влажности, содержание количеств фармакологически активного соединения по меньшей мере до 98,0%, более предпочтительно по меньшей мере 98,5%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99,0%, даже более предпочтительно по меньшей мере 99,2%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,4% и, в частности, по меньшей мере 99,6% его исходного содержания перед хранением. Специалистам в данной области известны подходящие способы для измерения содержания фармакологически активного соединения в лекарственной форме. В связи с этим он относится к Фарм. Евр. или USP, особенно к анализу с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Предпочтительно лекарственную форму хранили в закрытых, предпочтительно герметичных контейнерах.

Частицы и лекарственные формы по изобретению могут быть применены в медицине, например в качестве обезболивающего средства. Частицы и лекарственные формы являются особенно подходящими для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) или нарколепсии (внезапные и неконтролируемые приступы сонливости и дремоты). В подобных лекарственных формах фармакологически активное соединение представляет собой предпочтительно обезболивающее средство.

Дополнительный аспект по изобретению относится к лекарственной форме, как описано выше, для применения при лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) или нарколепсии (внезапные и неконтролируемые приступы сонливости и дремоты). Дополнительный аспект изобретения относится к применению фармакологически активного соединения для производства лекарственной формы по изобретению для применения при лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) или нарколепсии (внезапные и неконтролируемые приступы сонливости и дремоты). Другой аспект изобретения относится к способу лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) или нарколепсии (внезапные и неконтролируемые приступы сонливости и дремоты) у субъекта, нуждающегося в подобном лечении, содержит пероральное введение лекарственной формы по изобретению.

Субъекты, которым могут быть введены лекарственные формы по изобретению, конкретно не ограничены. Предпочтительно субъектами являются животные, более предпочтительно люди.

Дополнительный аспект по изобретению относится к применению лекарственной формы, как описано выше, для того, чтобы избежать или препятствовать злоупотреблению фармакологически активными соединениями, содержащимися в ней.

Дополнительный аспект по изобретению относится к применению лекарственной формы, как описано выше, для того, чтобы избежать или препятствовать непреднамеренной передозировке фармакологически активными соединениями, содержащимися в ней.

В этой связи изобретение также относится к применению фармакологически активного соединения, как описано выше, и/или полиалкиленоксида, как описано выше, для производства лекарственной формы по изобретению для профилактики и/или лечения расстройства, тем самым предотвращая передозировку фармакологически активного соединения, в частности, благодаря измельчению лекарственной формы с помощью механического действия.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

Общие процедуры операций.

В качестве общей процедуры операции 1 порошкообразные смеси различных ингредиентов производили с помощью взвешивания (10 кг весы), просеивания (1,0 мм ручное сито) и смешивания. Полученные таким образом порошкообразные смеси затем подвергали экструзии горячего расплава (двухшнековый экструдер, Leistritz ZSE 18, тупые концы замешивающих элементов и диаметр экструзии 8×0,8 мм). Экструдаты гранулировали (LMP), а затем анализировали. Твердые частицы в соответствии с примерами 1-16 получали в соответствии с общей процедурой операции 1.

В качестве общей процедуры операции 2 таблетки получали с помощью взвешивания, просеивания (1,0 мм ручное сито), смешивания (смеситель LM40) и прессования (пресс Korsch EK0) порошкообразных смесей различных ингредиентов. Полученные таким образом таблетки получали спеканием в сушильном шкафу при 90°C в течение 2 ч и затем анализировали. Таблетки в соответствии с примером 17 получали в соответствии с общей процедурой операции 2.

Растворение *in vitro* исследовали в соответствии с USP (аппарат II), в 600 мл, 0,1M HCl (pH 1) при 75 об/мин (n=3).

Устойчивость к экстракции растворителем исследовали с помощью распределения частицы в 5 мл кипящей воды. После кипячения в течение 5 мин жидкость втягивали в шприц (игла 21G, снабженная сигаретным фильтром), а количество фармакологически активного ингредиента, содержащегося в жидкости в шприце, определяли с помощью ВЭЖХ.

Исследование осуществляли на экструдатах как таковых, но не на капсулах или таблетках, содержащих такие экструдаты, поскольку это исследование является более уместным в отношении злоупот-

ребления лекарственным средством. Другие ингредиенты лекарственных форм (например, капсулы или таблетки), как правило, делают несанкционированное вмешательство в лекарственную форму для злоупотребляющего лица еще более сложным, например, путем блокировки фильтров шприцев и подобным. Таким образом, в ходе вмешательства злоупотребляющие лица часто сначала отделяют содержащее лекарственное средство субъединицы лекарственных форм (в данном случае, экструдаты) от остатка лекарственных форм для того, чтобы облегчить последующее злоупотребление, например, с помощью экстракции. Соответственно, это является более существенным для оценки устойчивости к механическому разрушению экструдатов вместо общих лекарственных форм.

Капсулы, обеспечивающие модифицированное высвобождение (MR) или сульфат амфетамина (40 мг) в качестве фармакологически активного соединения производили с помощью объединения частиц с немедленным высвобождением и частиц с контролируемым высвобождением друг с другом.

Пример 1. Частицы с немедленным высвобождением, покрытые нерастворимым в кишечнике покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*.

Гранулы, обеспечивающие немедленное высвобождение сульфата амфетамина, изготавливали способом экструзии горячего расплава. Полученные таким образом экструдированные гранулы покрывали нефункциональным (нерастворимым в кишечнике) защитным покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*, чтобы избежать прилипания гранул.

Гранулы (множество частиц с немедленным высвобождением) содержали 20 мг сульфата амфетамина. Гранулы IR имели следующую композицию:

на гранулы [мг]	вещество	количество [масс. %]
20,00	сульфат амфетамина	14,89
61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	45,56
14,57	полиэтиленгликоль 6000	10,85
0,24	альфа-токоферол	0,18
24,00	крахмал 1500	17,87
14,30	II clear от Opadry®	10,65
134,30		100,00

II clear от Opadry®: нерастворимое в кишечнике покрытие, которое не задерживает растворение *in vitro*.

Производили порошкообразные смеси ингредиентов и затем экструдировали горячим расплавом при следующих условиях экструзии:

Винт уровня оборотов [об./мин.]	100
Скорость подачи [г/мин.]	16,66
Давление расплава [бар]	90–185
сброс температуры расплава [°C]	140–145

Следующая отдельная общая масса одной частицы составляла ниже 2,0 мг.

Профиль высвобождения *in vitro* 20 мг гранул IR с нефункциональным покрытием показан на фиг. 3.

Пример 2. Частицы с контролируемым высвобождением, содержащие энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение.

В соответствии с примером 1 производили 20 мг гранулы DR, содержащие функциональное, т.е. энтеросолюбильное, покрытие. Гранулы DR имели следующую композицию:

на гранулы [мг]	вещество	количество [масс. %]
20,00	сульфат амфетамина	12,71
61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	38,88
14,57	полиэтиленгликоль 6000	9,26
0,24	альфа-токоферол	0,15
24,00	крахмал 1500	15,25
37,40	Покрытие DR (L30-D55 от Eudragit® + 3,3% TEC)	23,76
157,40		100,00

L30-D55 от Eudragit® является коммерчески доступным материалом энтеросолюбильного покрытия. В качестве пластификатора обычно применяли триэтилцитрат (ТЕС).

Следующая отдельная общая масса одной частицы составляла ниже 2,0 мг.

Профиль высвобождения *in vitro* 20 мг гранул DR с нефункциональным покрытием показан на фиг. 4 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч. В кислой среде среднее значение спустя 120 мин составляло 11,64% (SD=1,24%), так что профиль высвобождения *in vitro* отражал желаемое отсроченное высвобождение.

Пример 3. Частицы с контролируемым высвобождением, содержащие специфическое энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение.

В соответствии с примером 2 производили 20 мг гранулы DR, содержащие другое функциональное, т.е. энтеросолюбильное покрытие. Гранулы DR имели следующую композицию:

на гранулы [мг]	вещество	количество [масс. %]
20,00	сульфат амфетамина	12,71
61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	38,88
14,57	полиэтиленгликоль 6000	9,26
0,24	альфа-токоферол	0,15
24,00	крахмал 1500	15,25
37,40	Покрывные DR (ADD от Evonik)	23,76
157,40		100,00

ADD от Evonik является коммерчески доступным материалом энтеросолюбильного покрытия. Такое покрытие содержит внутренний слой альгината натрия с последующим наружным слоем полимера Acrylate (например, Eudragit®), например сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата (1:1) (например, L 30 D-55 от Eudragit®). Суспензия спрей альгината натрия (содержание твердого вещества: 4% об./об.) может быть получена, например, с помощью растворения альгината натрия в 85% воды, добавления 50% талька (на основе альгината натрия), гомогенизации отдельно, встряхивания и фильтрования (420 мкм). Суспензия спрей Eudragit® (содержание твердого вещества: 20% об./об.) может быть получена сначала с помощью растворения 3% полисорбата 80 (на основе сухого полимера) в теплой воде, затем добавления к гомогенизированному 50% талька и 10% триэтилцитрата (оба на основе сухого полимера), с последующим смешиванием с дисперсией L 30 D-55 от Eudragit®. Суспензия также может быть просеяна (420 мкм) перед распылением.

Следующая отдельная общая масса одной частицы составляла ниже 2,0 мг.

Профиль высвобождения *in vitro* 20 мг гранул DR с нефункциональным покрытием показан на фиг. 5 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч. Как показано, частицы DR являются устойчивыми в желудке и не показывают полное высвобождение дозы по действием спирта.

Пример 4. Частица с контролируемым высвобождением, обеспечивающая замедленное высвобождение.

В соответствии с примерами 1-3, производили две 20 мг частицы PR (разрезанные палочки) различной общей массы. Частицы PR имели следующую композицию:

композиция	4-1		4-2	
	в мг	в масс. %	в мг	в масс. %
сульфат амфетамина	20,00	9,30	20,00	5,71
PEO 7 млн. (Sumitomo)	139,77	65,01	237,70	67,91
PEG 6000	33,30	15,49	56,60	16,17
HPMC	21,50	10,00	35,00	10,00
альфа-токоферол	0,43	0,20	0,70	0,20
масса, приходящаяся на дозу (разрезанная палочка)	215 мг		350 мг	

Растворение с 50 об/мин в SIF pH 6,8 разрезанной палочки в соответствии с примером 4-1 (215 мг; квадратные метки) по сравнению с разрезанной палочкой в соответствии с примером 4-2 (350 мг; ромбовидные метки) показано на фиг. 6. Удивительно, но разрезанные палочки показали аналогичный профиль растворения.

Обе разрезанные палочки исследовали на их устойчивость к воздействию. Обе разрезанные палочки предварительно обрабатывали в течение 2 мин в кофемолке и подвергали полученный материал экстракции растворителем

	4-1	4-2
1	14,19	11,26
2	4,29	8,19
3	14,66	-*
среднее [%]	11,05	-
CO [%]	5,86	-

* не могли быть проанализированы, так как в шприц можно было втянуть меньшее количество материала.

Пример 5. Частицы с немедленным высвобождением примера 1 и частицы с отсроченным высвобождением примера 2.

Частицы IR примера 1 объединяли с частицами DR примера 2 и заполняли капсулы размера 0. Таким образом, капсулы имели следующую общую композицию:

на капсулу (Размер 0) [мг]	форма	на капсулу [мг]	Вещество	Количество [%]
134,30	частицы IR	20,00	сульфат амфетамина	46,04
		61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	
		0,24	альфа-токоферол	
		24,00	Крахмал 1500	
		14,30	II clear от Ora-Drug®	
157,40	частицы DR	20,00	сульфат амфетамина	53,96
		61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	
		0,24	альфа-токоферол	
		24,00	крахмал 1500	
		37,40	Покрывание DR (L30-D55 от Eudragit® + 3,3% TEC) ¹	
291,70				100,00

¹Покрывание DR, применяемое в примере 5, может быть рассмотрено в виде стандартного энтеросолюбильного покрытия и в отличие от примера 3 не содержит никакого внутреннего слоя альгината натрия. Что касается предотвращения полного высвобождения дозы в водном растворе этанола, двухслойное покрытие примера 3 превосходит обычное покрытие в соответствии с примером 5.

Результат измерения растворения in vitro в 40% этаноле показан на фиг. 7 со сменой pH среды высвобождения от кислого до нейтрального через 2 ч.

Пример 6. Частицы с немедленным высвобождением примера 1 и частицы с контролируемым высвобождением примера 4-1.

Частицы IR примера 1 объединяли с частицей PR примера 4-1 (215 мг) и заполняли капсулы размера 0. Таким образом, капсулы имели следующую общую композицию:

на капсулу (Размер 0) [мг]	форма	на капсулу [мг]	Вещество	Количество [масс. %]
134,30	частицы IR	20,00	сульфат амфетамина	38,45
		61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	
		0,24	альфа-токоферол	
		24,00	крахмал 1500	
		14,30	II clear от Ora-Drug®	
215,00	разрезанная палочка PR	20,00	сульфат амфетамина	61,55
		139,77	полиэтиленоксид 7 млн.	
		21,50	гипромеллоза	
		33,30	полиэтиленгликоль 6000	
		0,43	альфа-токоферол	
349,30				100,00

Результат измерения растворения in vitro в 40% этаноле показан на фиг. 8. Как продемонстрировано, способ DR примера 5 показывает полное высвобождение дозы под действием спирта, которого можно избежать путем изменения материала энтеросолюбильного покрытия, что показано на фиг. 5.

Пример 7. Частицы с немедленным высвобождением, содержащие оксикодон и различные разрыхлители.

Производили порошкообразные смеси следующих ингредиентов и затем экструдировали горячим расплавом при следующих условиях экструзии:

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
на дозу	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %
Оксикодон НСІ	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56
Лимонная кислота	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80
Макрогол 6000	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00
α-Токоферол	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00
Полиэтиленоксид 7 Млн.	98,00/54,44	98,00/54,44	98,00/54,44	98,00/54,44	95,22/52,20
Бикарбонат натрия	–	–	–	–	2,78/1,54
Натрия крахмалгликолят	36,00/20,00	–	–	–	–
Кроскармеллоза натрия	–	36,00/20,00	–	–	–
Крахмал 1500	–	–	36,00/20,00	–	–
Кукурузный крахмал	–	–	–	36,00/20,00	–
Карбомер Карбопол 71G	–	–	–	–	36,00/20,00
Σ	180,00/100,0	180,00/100,0	180,00/100,0	180,00/100,0	180,00/100,0
	0	0	0	0	0,00
Винт уровня оборотов [об./мин.]	100	100	100	100	120
Скорость подачи [г/мин.]	16,66	16,66	16,66	16,66	16,66
Давление расплава [бар]	119	141	136	135	116
сброс температуры расплава [°C]	140	143	142	143	145

Исследование растворения in vitro раскрыло следующие профили высвобождения:

Растворение % оксикодона	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
спустя 5 мин.	70	74	66	78	58
спустя 15 мин.	88	91	88	94	83
спустя 30 мин.	94	94	95	100	92
спустя 60 мин.	96	96	97	102	96

Исследование защищенности от несанкционированного вмешательства обеспечивало следующие результаты (где все исследованные гранулы оставались неповрежденными после того, как установка для испытания предела прочности на разрыв достигала своего верхнего предела силы):

исследуемая батарея	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
1	0,00*	1,34	0,00*	22,40	0,00*
2	0,00*	3,07	20,20	30,32	0,00*
3	0,00*	1,26	6,03	18,67	0,00*
среднее [%]	0,00*	1,89	8,74	28,80	0,00*
CO [%]	0,00*	1,02	10,37	5,95	0,00*

*не исследовали, образец слишком бесформенный и не мог быть втянут в шприц.

Из приведенных выше экспериментальных данных становится ясно, что в частицах с немедленным высвобождением исследованные разрыхлители обеспечивают различную производительность. При данных условиях эксперимента производные целлюлозы (например, кроскармеллозы натрия) обеспечивали наилучшую производительность, за ними следовали производные крахмала (например, крахмалгликолят натрия) и вещества, выделяющие газ (в данном случае, бикарбонат натрия), а затем прежелатинизированный крахмал (например, крахмал 1500) и стандартный крахмал (например, природный маисовый крахмал).

Пример 8. Частицы с немедленным высвобождением, содержащие амфетамин и различные разрыхлители.

Производили порошкообразные смеси следующих ингредиентов и затем экструдировали горячим расплавом при следующих условиях экструзии:

	8-1	8-2	8-3	8-4
на дозу	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %
Сульфат амфетамина	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00
Лимонная кислота	2,00/0,80	2,00/0,80	-	-
PEG 6000	35,00/14,00	35,00/14,00	32,60/13,00	32,60/13,00
α-Токоферол	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20
Ксантановая камедь типа 602	-	12,50/5,00	-	-
Полиэтиленоксид 7 Млн.	182,50/73,00	120,00/48,00	136,90/54,70	136,90/54,70
Гидрокарбонат натрия	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	50/20,00	50,00/20,00	-
Крахмал 1500	-	-	-	-
Карбоксиметилкрахмал	-	-	-	50,00/20,00
PVP-CL	-	-	-	-
Σ	250,00/100,00	250,00/100,00	250,0/100,00	250,0/100,00
Винт уровня оборотов [об./мин.]	100	100	100	100
Нагрузка экструдера [%]	75,00	75,00	75,00	75,00
Давление расплава [бар]	1	1	1	1
сброс температуры расплава [°C]	145	145	145	145

	8-5	8-6	8-7
на дозу	мг/ масс. %	мг/ масс. %	мг/ масс. %
Сульфат амфетамина	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00
Лимонная кислота	-	-	-
PEG 6000	32,60/13,00	32,60/13,00	32,60/13,04
α-Токоферол	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20
Ксантановая камедь типа 602	-	-	-
Полиэтиленоксид 7 Млн.	136,90/54,70	136,90/54,70	136,90/54,76
Гидрокарбонат натрия	-	50,00/20,00	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	-
Крахмал 1500	50,00/20,00	-	-
Карбоксиметилкрахмал	-	-	-
PVP-CL	-	-	50,00/20,00
Σ	250,0/100,00	250,0/100,00	250,00/100,00
Винт уровня оборотов [об./мин.]	100	100	100
Нагрузка экструдера [%]	75,00	75,00	75,00
Давление расплава [бар]	1	1	1
сброс температуры расплава [°C]	145	145	145

Исследование растворения in vitro раскрыло следующие профили высвобождения:

% растворения сульфата амфетамина	8-1	8-2	8-3	8-4	8-5	8-6	8-7
спустя 5 мин.	67	61	51	48	62	45	63
спустя 15 мин.	90	90	85	81	83	70	87
спустя 30 мин.	96	97	94	93	94	80	93
спустя 60 мин.	98	99	97	97	98	84	96

Исследование защищенности от несанкционированного вмешательства обеспечивало следующие результаты (где все исследованные гранулы оставались неповрежденными после того, как установка для испытания предела прочности на разрыв достигала своего верхнего предела силы)

исследуемая батарея	8-1	8-2	8-3	8-4	8-5	8-6	8-7
1	38,41	32,54	6,11	11,31	4,57	8,23	44,80
2	28,83	33,63	11,43	8,18	0,00*	8,61	51,17
3	23,67	12,16	14,56	5,20	0,00*	12,77	50,96
среднее [%]	30,30	26,11	10,70	8,23	0,00*	9,87	48,98
CO [%]	7,48	12,09	4,27	3,06	0,00*	2,52	3,62

*не исследовали, образец слишком бесформенный и не мог быть втянут в шприц.

Из приведенных выше экспериментальных данных становится ясно, что в частицах с немедленным высвобождением исследованные разрыхлители обеспечивают повышенную устойчивость к экстракции растворителем кроскармеллоза натрия (8-2, 8-3), карбоксиметилкрахмал (8-4), крахмал 1500 (8-5) и гидрокарбонат натрия, они обеспечивали наилучшие результаты, тогда как PVP-CL (8-7) не показал преимущество над сравнительной композицией (8-1).

Пример 9. Частицы с немедленным высвобождением, содержащие гелеобразующее средство и разрыхлитель.

Исследовали влияние присутствия и отсутствия гелеобразующего средства, а также влияние присутствия и отсутствия разрыхлителя по аналогии с примерами 7 и 8. Каждую из следующих композиций А-Ф получали для оксикодона, гидрокодона, морфина сульфата и гидроморфона соответственно.

Вещество	9-A		9-B		9-C		9-D		9-E		9-F	
	мг	масс %	мг	масс %	мг	масс %	мг	масс %	мг	масс %	мг	масс %
API ¹	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56
Лимонная кислота	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80
PEG	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00
α-Ток	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20
PEO	143,0	79,44	107,0	59,44	107,0	59,44	134,0	74,44	98,0	54,44	98,0	54,44
	0		0		0		0		0		0	
Карбопол	-	-	36,00	20,00	27,00	15,00	-	-	-	-	-	-
Ксантан	-	-	-	-	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00
Carb MS	-	-	-	-	-	-	-	-	36,00	20,00	-	-
CrosCS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36,00	20,00
Σ	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100

¹Композиции А-Ф, содержащие гидроморфон в виде API, модифицировали тем, что они содержали только 8,00 мг гидроморфона. Разницу в 2,00 мг заменяли соответствующим количеством PEO.

API = фармакологически активный ингредиент, PEG = полиэтиленгликоль 6000, α-Ток = α-токоферол, PEO = полиэтиленоксид 7 млн, карбопол = Ккарбопол 71G, ксантан = ксантановая камедь, Carb MS = карбоксиметилкрахмал, CrosCS = кроскармеллоза натрия.

Высвобождение *in vitro*, так же как устойчивость к экстракции растворителем, определяли в соответствии с изобретением. Результаты для различных фармакологически активных ингредиентов приведены в таблице ниже.

Состав	Оксикодон		Гидрокодон		Сульфат морфина		Гидроморфон	
	экстр	раств	экстр	раств	экстр	раств	экстр	раств
9-A	50 %	73 %	40 %	87 %	34%	87%	49 %	84 %
9-B	40 %	90 %	0 %	91 %	9%	83%	29 %	87 %
9-C	28 %	90 %	0 %	95 %	3%	82%	26%	89%
9-D	12 %	91 %	32 %	75 %	14%	88%	33%	91%
9-E	0 %	94 %	5 %	92 %	0%	90%	14%	91%
9-F	2 %	94 %	1 %	103 %	-	-	7%	91%

экстр = экстрагированный в растворителе, раств = растворение спустя 30 мин.

Из приведенных выше сравнительных данных становится ясно, что разрыхлители в составах Е и F обеспечивают лучшую производительность в отношении лекарственного средства с немедленным высвобождением и устойчивостью к экстракции растворителем в случае всех исследованных фармакологически активных ингредиентов, тогда как только составы А, В, С и D обеспечивали частичные эффекты для некоторых из исследованных фармакологически активных ингредиентов.

Пример 10. Количество разрыхлителя.

Часть I.

Влияние содержания разрыхлителя исследовали по аналогии с примерами 7-9. Получали композиции от 10-1 до 10-3 и определяли растворение *in vitro*, а также устойчивость к экстракции растворителем.

Вещества на дозу	10-1		10-2		10-3	
	мг	масс. %	мг	масс. %	мг	масс. %
Оксикодон НСИ	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56
Лимонная кислота	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80
PEG 6000	27,51	15,28	25,20	14,00	27,51	15,28
α-Токоферол	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00
РЕО 7 млн.	104,69	58,16	98,00	54,44	91,31	50,73
Натрия крахмалгликолят	27,00	15,00	36,00	20,00	45,00	25,00
	180,00	100,00	180,00	100,00	180,00	100,00
Растворение (n=3):						
0		0,00		0,00		0,00
5		64,46		69,73		62,04
15		78,42		87,57		81,83
30		91,24		94,44		91,76
60		94,82		96,49		95,12
экстракция без размола:						
среднее [%]		10,10		0,00*		16,37
СО [%]		4,67		0,00*		12,67

*не исследовали, образец слишком бесформенный и не мог быть втянут в шприц.

Из приведенных выше сравнительных данных становится ясно, что при данных условиях наилучшие результаты могут быть достигнуты при содержании разрыхлителя 20 мас.% (в данном случае, крахмалгликолят натрия).

Пример 11. Количество разрыхлителя.

Часть II.

Влияние содержания разрыхлителя исследовали по аналогии с примерами 1-7. Получали композиции от 11-1 до 11-4 и определяли растворение in vitro, а также устойчивость к экстракции растворителем.

приходящаяся на дозу	11-1		11-2		11-3		11-4	
	мг	масс. %	мг	масс. %	мг	масс. %	мг	масс. %
Сульфат амфетамина	30,00	13,95	30,00	16,67	30,00	13,95	30,00	16,67
PEG 6000	27,20	12,65	21,85	12,14	27,20	12,65	21,85	12,14
α-Токоферол	0,43	0,20	0,36	0,20	0,43	0,20	0,36	0,20
Полиэтиленоксид 7 Млн.	114,37	53,20	91,79	50,99	114,37	53,20	91,79	50,99
Кроскармеллоза натрия	43,00	20,00	36,00	20,00				
Крахмал 1500					43,00	20,00	36,00	20,00
Σ	215,00	100,00	180,00	100,00	215,00	100,00	180,00	100,00
Винт уровня оборотов [об./мин.]	100		100		100		100	
Нагрузка экструдера [%]	75,00		75,00		75,00		75,00	
Давление расплава [бар]	1		1		1		1	
сброс температуры расплава [°C]	145		145		145		145	

Исследование растворения in vitro раскрыло следующие профили высвобождения:

Растворение % сульфата амфетамина	11-1	11-2	11-3	11-4
спустя 5 мин.	60	74	75	78
спустя 15 мин.	91	94	82	81
спустя 30 мин.	97	99	84	87
спустя 60 мин.	97	99	85	88

Исследование защищенности от несанкционированного вмешательства обеспечивало следующие результаты (где все исследованные гранулы оставались неповрежденными после того, как установка для испытания предела прочности на разрыв достигала своего верхнего предела силы):

исследуемая батарея	11-1	11-2	11-3	11-4
1	7,92	17,51	0,00*	6,42
2	7,74	12,79	0,00*	3,66
3	8,49	16,85	0,00*	1,83
среднее [%]	8,05	15,72	0,00*	3,97
СО [%]	0,39	2,56	0,00*	2,31

*не исследовали, образец слишком бесформенный и не мог быть втянут в шприц.

Из приведенных сравнительных данных становится ясно, что при данных условиях более низкие

содержания разрыхлителя обеспечивают повышенную устойчивость к экстракции растворителем.

Пример 12. Частицы с немедленным высвобождением, покрытые нерастворимым в кишечнике покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*.

В соответствии с примером 1 гранулы, обеспечивающие немедленное высвобождение сульфата амфетамина, изготавливали способом экструзии горячего расплава. Полученные таким образом экструдированные гранулы покрывали нефункциональным (нерастворимым в кишечнике) защитным покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*, чтобы избежать прилипания гранул.

Гранулы (множество частиц с немедленным высвобождением) содержали 20 мг сульфата амфетамина. Гранулы IR имели следующую композицию (см. пример 1):

на дозу [мг]	вещество	количество [масс. %]
20,00	сульфат амфетамина	14,89
61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	45,56
14,57	полиэтиленгликоль 6000	10,85
0,24	альфа-токоферол	0,18
24,00	крахмал 1500	17,87
14,30	II clear от Opadry®	10,65
134,30		100,00

II clear от Opadry®: нерастворимое в кишечнике покрытие, которое не задерживает растворение *in vitro*.

Производили порошкообразные смеси следующих ингредиентов и затем экструдировали горячим расплавом в соответствии с примером 1. Экструдированные таким образом гранулы покрывали нерастворимым в кишечнике покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*, имеющим следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
II clear от Opadry®	15,00
вода	85,00
	100,00

Следующая отдельная общая масса одной частицы составляла ниже 2,0 мг.

Пример 13. Частицы с контролируемым высвобождением, содержащие специфическое энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение.

В соответствии с примером 3 производили 20 мг гранулы DR, содержащие функциональное, т.е. энтеросолюбильное, покрытие. Экструдированную горячим расплавом сердцевину гранулы впоследствии обеспечивали тремя покрывающими слоями, а именно 5,5 мас.% внутреннего слоя, основанного на pink от Opadry® (Покрывающий слой DR 1), 30,1 мас.% промежуточного слоя, основанного на альгинате (количество полимера 20%) (покрывающий слой DR 2) и 36,7 мас.% L30-D55 от Eudragit® (количество полимера = 22%) (покрывающий слой DR 3).

Покрываемые гранулы DR имели следующую композицию:

на дозу [мг]	Вещество	Количество [масс. %]
20,00	сульфат амфетамина	8,88
61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	27,18
14,57	полиэтиленгликоль 6000	6,47
0,24	α-токоферол	0,11
24,00	Крахмал 1500	10,66
6,60	Покрывающий слой DR 1 = II pink от Opadry®	2,93
38,11	Покрывающий слой DR 2 = альгинат	16,93
60,45	Покрывающий слой DR 3 = L30-D55 от Eudragit® + TEC	26,85
225,16		100,00

Покрывающий слой DR 1 имел следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
II pink от Opadry®	20,00
вода	80,00
	100,00

Покрывающий слой DR 2 имел следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
CR8133 от Protanal® (альгинат)	3,50
тальк	1,75
вода	94,75
	100,00

Покрывающий слой DR 3 имел следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
L30-D55 от Eudragit®	40,79
триэтилцитрат	2,00
талк	6,12
вода	51,09
	100,00

Следующая отдельная общая масса одной покрытой частицы составляла ниже 2,0 мг.

Пример 14. Частица с контролируемым высвобождением, обеспечивающая замедленное высвобождение.

В соответствии с примером 4 производили 20 мг частицы PR (разрезанные палочки) с общей массой, составляющей 350 мг Частицы PR имели следующую композицию:

на дозу [мг]	Вещество	Количество [масс. %]
20,00	сульфат амfetамина	5,71
237,70	полиэтиленоксид 7 млн.	67,91
35,00	гипромеллоза	10,00
56,60	полиэтиленгликоль 6000	16,17
0,70	α-токоферол	0,20
350,00		100,00

Измеряли предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению) частиц. Ни в одном из десяти измерений частицы не ломаются при силе 1000 Н.

Пример 15. Частицы с немедленным высвобождением примера 12 и частицы с отсроченным высвобождением примера 13.

В соответствии с примером 5 частицы IR примера 12 объединяли с частицами DR примера 13 и заполняли капсулы размера 0. Таким образом, капсулы имели следующую общую композицию:

на капсулу (Размер 0) [мг]	форма	на капсулу [мг]	Вещество	Количество [масс. %]
129,90	покрытые гранулы IR Примера 12	20,00	сульфат амfetамина	36,59
		61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	
		0,24	α-токоферол	
		24,00	Крахмал 1500	
		9,96	П clear от Opadry®	
225,16	покрытые гранулы DR Примера 13	20,00	сульфат амfetамина	63,41
		61,19	полиэтиленоксид 7 млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	
		0,24	α-токоферол	
		24,00	Крахмал 1500	
		6,60	Покрывающий слой DR 1 = pink от Opadry®	
		38,11	Покрывающий слой DR 2 = Альгинат	
60,45	Покрывающий слой DR 3 = L30-D55 от Eudragit® + TEC			
355,06				100,00

Чтобы оценить устойчивость к механическому разрушению полученных таким образом капсул, капсулы открывали вручную и выделяли содержание капсул. Впоследствии были предприняты следующие попытки вмешательства и были достигнуты следующие результаты:

Экстракция с целью внутривенного введения

	содержание капсулы Примера 15 (после размолла в кофемолке.)
1	7,62
2	7,04
3	5,98
среднее [%]	6,88
CO [%]	12,09

Экстракция в другой среде (30 мл)

30 мл воды	содержание капсулы Примера 15
1	49,17
2	48,60
3	50,69
среднее [%]	49,49

30 мл, кипящая вода	содержание капсулы Примера 15
1	57,98
2	58,71
3	54,82
среднее [%]	57,17
30 мл, 40 % EtOH	содержание капсулы Примера 15
1	41,08
2	42,72
3	41,00
среднее [%]	41,60

Анализ ситованием: содержание капсул размалывали 2 мин с помощью кофемолки и определяли распределение частиц по размерам с помощью анализа ситованием. Результаты проиллюстрированы на фиг. 9.

Фиг. 10 показывает профиль высвобождения in vitro без этанола и с этанолом.

Пример 16. Частицы с немедленным высвобождением примера 12 и частицы с контролируемым высвобождением примера 14.

Частицы IR примера 12 объединяли с частицей PR примера 14 и заполняли капсулы размера 0. Таким образом, капсулы имели следующую общую композицию:

на капсулу (Размер 0) [мг]	форма	на капсулу [мг]	Вещество	Количество [масс. %]
129,90	покрытые гранулы IR Примера 12	20,00	сульфат амфетамина	7
		61,19	полиэтиленоксид млн.	
		14,57	полиэтиленгликоль 6000	72,93
		0,24	α -токоферол	
		24,00	Крахмал 1500	
		9,96	II clear от Opadry®	
350,00	разрезанная палочка ER Примера 14	20,00	сульфат амфетамина	7
		237,70	полиэтиленоксид млн.	
		35,00	гипромеллоза	
		56,60	полиэтиленгликоль 6000	
		0,70	α -токоферол	
479,90				100,00

Измеряли предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению) разрезанных палочек. Ни в одном из десяти измерений разрезанные палочки не ломаются при силе 1000 Н.

Чтобы оценить устойчивость к механическому разрушению полученных таким образом капсул, капсулы открывали вручную и выделяли содержание капсул. Впоследствии были предприняты следующие попытки вмешательства и были достигнуты следующие результаты:

Экстракция с целью внутривенного введения

	содержание капсулы Примера 16 (после размол в кофемолке.)
1	-*
2	-*
3	-*
среднее [%]	-*
CO [%]	-*

*=не могли быть проанализированы, так как в шприц можно было втянуть меньшее количество материала.

Экстракция в другой среде (30 мл)

30 мл воды	содержание капсулы Примера 16
1	56,94
2	55,51
3	56,83
среднее [%]	56,43
30 мл кипящей воды	содержание капсулы Примера 16
1	64,65
2	60,89
3	60,49
среднее [%]	62,01

30 мл 40 % EtOH	содержание капсулы Примера 16
1	46,35
2	48,35
3	47,38
среднее [%]	47,36

Анализ ситованием: содержание капсул размалывали 2 мин с помощью кофемолки и определяли распределение частиц по размерам с помощью анализа ситованием. Результаты проиллюстрированы на фиг. 11.

Фиг. 12 показывает профиль высвобождения *in vitro* без этанола и с этанолом.

Пример 17. Процесс спекания в качестве альтернативы экструзии горячего расплава.

На основе композиции 4-2 посредством процесса спекания получали шесть 6×15 мм продолговатых таблеток.

После спекания наблюдалось увеличение объема таблеток.

Измеряли предел прочности на разрыв (устойчивость к дроблению) таблеток. Ни одна из таблеток не ломается при силе 1000 Н.

Фиг. 13 показывает средний профиль высвобождения *in vitro* таблеток.

Пример 18. Частицы с немедленным высвобождением, покрытые нерастворимым в кишечнике покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*.

В соответствии с примером 1 гранулы, обеспечивающие немедленное высвобождение сульфата амфетамина, изготавливали способом экструзии горячего расплава. Полученные таким образом экструдированные гранулы покрывали нефункциональным (нерастворимым в кишечнике) защитным покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*, чтобы избежать прилипания гранул.

Гранулы (множество частиц с немедленным высвобождением) содержали 20 мг сульфата амфетамина. Гранулы IR имели следующую композицию (см. пример 1):

на гранулы [мг]	вещество	количество [масс. %]
10,00	сульфат амфетамина	15,38
33,52	полиэтиленоксид 7 млн.	51,57
7,98	полиэтиленгликоль 6000	12,28
0,12	альфа-токоферол	0,18
8,38	крахмал 1500	12,89
5,00	II clear от Opadry®	7,69
65,00		100,00

II clear от Opadry®: нерастворимое в кишечнике покрытие, которое не задерживает растворение *in vitro*.

Производили порошкообразные смеси ингредиентов и затем экструдировали горячим расплавом при следующих условиях экструзии:

	Тип экструдера Leistritz	
	TSE18	TSE27
Винт уровня оборотов [об./мин.]	100	200
Скорость подачи [г/мин.]	16,66	250
Давление расплава [бар]	90-185	110-150
сброс температуры расплава [°C]	140-145	100-120

Экструдированные таким образом гранулы покрывали нерастворимым в кишечнике покрытием, которое не задерживает растворение *in vitro*, имеющим следующую композицию:

Вещество	Количество [%]
II clear от Opadry®	10,00
вода	90,00
	100,00

Следующая отдельная общая масса одной частицы составляла ниже 2,0 мг.

Фиг. 14 показывает профиль высвобождения *in vitro* 20 мг гранул IR с нефункциональным покрытием.

Пример 19. Частицы с контролируемым высвобождением, содержащие специфическое энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение.

В соответствии с примером 3 производили 20 мг гранулы DR, содержащие функциональное, т.е. энтеросолюбильное, покрытие. Экструдированную горячим расплавом сердцевину гранулы впоследствии обеспечивали двумя или тремя покрывающими слоями, а именно, необязательно, внутренним слоем, основанным на pink от Opadry® (покрывающий слой DR 1), промежуточным слоем, основанным на альгинате (покрывающий слой DR 2, композиция DR-1 или DR-2) и наружным слоем, основанным на L30-D55 от Eudragit® (покрывающий слой DR 3).

Покрываемые гранулы DR имели следующую композицию:

19-1 на дозу [мг]	19-2 на дозу [мг]	19-3 на дозу [мг]	Вещество	19-1 Количество [масс. %]	19-2 Количество [масс. %]	19-3 Количество [масс. %]
10,00	10,00	10,00	сульфат амфетамина	6,23	6,12	7,36
33,52	33,52	33,52	полиэтиленоксид 7 млн.	20,87	20,51	24,67
7,98	7,98	7,98	полиэтиленгликоль 6000	4,97	4,88	5,87
0,12	0,12	0,12	α -токоферол	0,07	0,07	0,09
8,38	8,38	8,38	Крахмал 1500	5,22	5,13	6,17
9,2	9,2	–	Покрывающий слой DR 1 = П pink от Opadry®	5,73	5,63	–
30,30	–	23,30	Покрывающий слой DR 2 = альгинат DR-1	18,87	–	17,14
–	31,30	–	Покрывающий слой DR 2 = альгинат DR-2	–	19,16	–
61,10	62,90	52,60	Покрывающий слой DR 3 = L30-D55 от Eudragit® + TEC	38,04	23,08	38,49
160,6	163,4	135,90		100,00	100,00	100,00

Покрывающий слой DR 1 имел следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
П pink от Opadry®	20,00
вода	80,00
	100,00

Покрывающий слой DR 2 имел следующую композицию:

	DR-1	DR-2
Вещество	Количество [масс. %]	Количество [масс. %]
CR8133 от Protanal® (Альгинат)	3,50	5,25
тальк	1,75	2,63
вода	94,75	92,12
	100,00	100,00

Покрывающий слой DR 3 имел следующую композицию:

Вещество	Количество [масс. %]
L30-D55 от Eudragit®	40,79
триэтилцитрат	2,00
тальк	6,12
вода	51,09
	100,00

Следующая отдельная общая масса одной покрытой частицы составляла ниже 2,0 мг.

Фиг. 15 показывает кривые растворения для гранул примера 19-1, фиг. 16 показывает кривые растворения для гранул примера 19-2 и фиг. 17 показывает кривые растворения для гранул примера 19-3.

Композиции частиц с контролируемым высвобождением, содержащие специфическое энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение в соответствии с примерами 2, 3, 13 и 19, сравнивали друг с другом в следующей таблице:

Содержание вещества [масс. %]	2	3	13	19-1	19-2	19-3
сульфат амфетамина	12,71	12,71	8,88	6,23	6,12	7,36
полиэтиленоксид 7 млн.	38,88	38,88	27,18	20,87	20,51	24,67
полиэтиленгликоль 6000	9,26	9,26	6,47	4,97	4,88	5,87
альфа-токоферол	0,15	0,15	0,11	0,07	0,07	0,09
крахмал 1500	15,25	15,25	10,66	5,22	5,13	6,17
П pink от Opadry®	–	–	2,93	5,73	5,63	–
Альгинат, DR-1 (3,50 масс. % альгината, 1,75 масс. % талька)	–	–	16,93	18,87	–	17,14
Альгинат, DR-2 (5,25 масс. % альгината, 2,63 масс. % талька)	–	–	–	–	19,16	–
L30-D55 от Eudragit® + 3,3% TEC	23,76	–	–	–	–	–
ADD от Evonik	–	23,76	–	–	–	–
L30-D55 от Eudragit® + TEC (40,79 масс. % L30-D55 от Eudragit®, 2,00 масс. % триэтилцитрата, 6,12 масс. % талька)	–	–	26,85	38,04	38,49	38,70

На основании сравнительных примеров 2, 3, 13 и 19 становится ясно, что на дальнейшее улучшение

устойчивости к полному высвобождению дозы этанола особенно влияет увеличенная масса слоя, который основан на акрилатном сополимере (от Eudragit®). Наилучшие результаты достигали тогда, когда масса слоя, который основан на акрилатном полимере, по меньшей мере в два раза превышает массу слоя, который основан на альгинате натрия (или другой соли альгиновой кислоты).

Масса слоя, который основан на альгинате натрия (или другой соли альгиновой кислоты), должна предпочтительно увеличивать массу сердцевинки, которая необязательно покрыта нерастворимым в кишечнике покрытием (Opadry® II pink), на по меньшей мере 20 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.% по отношению к массе сердцевинки, которая необязательно покрыта нерастворимым в кишечнике покрытием. Масса слоя, который основан на акрилатном полимере, должна предпочтительно увеличивать массу сердцевинки, которая необязательно покрыта слоем, который основан на альгинате натрия (или другой соли альгиновой кислоты) и который необязательно покрыт нерастворимым в кишечнике покрытием (Opadry® II pink) по меньшей мере на 20 мас.%, предпочтительно по меньшей мере на 30 мас.% по отношению к массе сердцевинки, которую покрывали слоем на основе альгината натрия (или другой соли альгиновой кислоты) и которую необязательно покрывали нерастворимым в кишечнике покрытием.

По отношению к общей массе полностью покрытых частиц содержание по массе слоя, который основан на альгинате натрия (или другой соли альгиновой кислоты), должно предпочтительно составлять по меньшей мере 13 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 17 мас.%; и содержание по массе слоя, который основан на акрилатном полимере должно предпочтительно составлять по меньшей мере 19 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 21 мас.% и еще более предпочтительно по меньшей мере 23 мас.%.

Пример 20. Частицы с немедленным высвобождением и частицы с отсроченным высвобождением.

В соответствии с приведенными выше примерами капсулы наполняли следующими количествами (в мг) гранул IR, покрытыми нерастворимым в кишечнике покрытием (II clear от Opadry®), которое не задерживает растворение in vitro, и гранул DR, покрытых энтеросолюбильным покрытием:

[мг]	2,5 мг/2,5 мг	5,0 мг/5,0 мг	7,5 мг/7,5 мг	10 мг/10 мг	15 мг/15 мг	20 мг/20 мг
покрытые гранулы IR						
сульфат амfetаминa	2,50	5,00	7,50	10,00	15,00	20,00
PEO	69,22	67,75	66,27	33,38	50,07	66,76
крахмал 1500	19,51	19,09	18,68	9,41	14,11	18,81
PEG*	28,52	27,91	27,30	13,75	20,63	27,51
витамин-E*	0,26	0,25	0,25	0,12	0,19	0,25
II clear от Opadry®	8,40	9,20	11,30	5,00	7,50	10,00
Сумма [мг]	128,40	129,20	131,30	71,66	107,50	143,33
покрытые гранулы DR						
сульфат амfetаминa	2,50	5,00	7,50	10,00	15,00	20,00
PEO	69,22	67,75	66,27	33,38	50,07	66,76
крахмал 1500	19,51	19,09	18,68	9,41	14,11	18,81
PEG*	28,52	27,91	27,30	13,75	20,63	27,51
витамин-E*	0,26	0,25	0,25	0,12	0,19	0,25
pink от Opadry	17,22	8,00	8,50	8,82	4,88	6,51
Protanal®	40,14	41,16	27,12	21,73	19,54	26,05
тальк	20,11	20,62	13,58	10,89	9,79	13,05
L30-D55 от Eudragit®	89,16	127,52	52,04	47,96	37,72	50,29
триэтилцитрат	4,37	6,25	2,55	2,35	1,85	2,47
тальк	13,38	19,13	7,81	7,20	5,66	7,55
Сумма [мг]	304,38	342,69	231,60	165,61	179,44	239,25

Относительное содержание по массе (в мас.%) всех ингредиентов скомпилированы в таблице ниже.

[масс %]	2,5 мг/2,5 мг	5,0 мг/5,0 мг	7,5 мг/7,5 мг	10 мг/10 мг	15 мг/15 мг	20 мг/20 мг
покрытые гранулы IR						
сульфат амфетамина	1,95	3,87	5,71	13,95	13,95	13,95
PEO	53,91	52,44	50,48	46,58	46,58	46,58
Крахмал 1500	15,19	14,78	14,22	13,13	13,13	13,13
PEG*	22,21	21,60	20,79	19,19	19,19	19,19
витамин-Е*	0,20	0,20	0,19	0,17	0,17	0,17
Pl clear от Opadry®	6,54	7,12	8,61	6,98	6,98	6,98
Сумма [%]	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
покрытые гранулы DR						
сульфат амфетамина	0,82	1,46	3,24	6,04	8,36	8,36
PEO	22,74	19,77	28,62	20,15	27,91	27,90
Крахмал 1500	6,41	5,57	8,06	5,68	7,86	7,86
PEG*	9,37	8,14	11,79	8,30	11,50	11,50
витамин-Е*	0,08	0,07	0,11	0,08	0,10	0,10
pink от Opadry®	5,66	2,33	3,67	5,33	2,72	2,72
Protanal	13,19	12,01	11,71	13,12	10,89	10,89
тальк	6,61	6,02	5,87	6,57	5,46	5,46
L30-D55 от Eudragit®	29,29	37,21	22,47	28,96	21,02	21,02
триэтилцитрат	1,44	1,82	1,10	1,42	1,03	1,03
тальк	4,39	5,58	3,37	4,35	3,15	3,15
Сумма [%]	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

В приведенной выше таблице 2,5 мг/2,5 мг означает, что гранулы IR применяли в таком количестве, чтобы капсула содержала дозу 2,5 мг сульфата амфетамина в общем количестве всех гранул IR, и чтобы гранулы DR применяли в таком количестве, чтобы капсула также содержала дозу 2,5 мг сульфата амфетамина в общей величине всех гранул DR.

Растворение *in vitro* примера 20 мг/20 мг исследовали в отличной среде растворения (бесспиртовой, 20 об.% этанола и 40 об.%, в любом случае pH сменяется спустя 120 мин от pH 1,2 до pH 6,8). Результаты отображены на фиг. 18.

Из фиг. 18 становится ясно, что в среде с этанолом требуется более длительный период времени, чем в бесспиртовой среде, до высвобождения 50 мас.% фармакологически активного соединения заполнения капсулы (частицы IR). Более того, в среде с этанолом 100 мас.% высвобождение фармакологически активного соединения достигали позже, чем в бесспиртовой среде.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма для перорального введения, содержащая фармакологически активное соединение,

где часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с немедленным высвобождением, обеспечивая немедленное высвобождение фармакологически активного соединения так, чтобы при условиях *in vitro*, в соответствии с евр. Фарм., спустя 60 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 по меньшей мере 70% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в указанном множестве частиц с немедленным высвобождением, было высвобождено;

где другая часть указанного фармакологически активного соединения содержится во множестве частиц с контролируемым высвобождением, обеспечивая контролируемое высвобождение фармакологически активного соединения так, чтобы при условиях *in vitro*, в соответствии с евр. Фарм., спустя 30 мин в искусственном желудочном соке при pH 1,2 не более 30% фармакологически активного соединения, которое первоначально содержалось в указанном множестве частиц с контролируемым высвобождением, было высвобождено;

где каждая из указанных частиц с контролируемым высвобождением покрыта энтеросолюбильным покрытием, содержащим внутренний слой и наружный слой, причем внутренний слой содержит гидроколлоид, выбранный из группы, состоящей из альгиновой кислоты, физиологически приемлемых солей альгиновой кислоты, агара, арабиноксилана, каррагинана, курдлана, желатина, геллана, β-глюкана, гуара, гуммиарабики, камеди бобов рожкового дерева, пектина, веллана и ксантана; и причем наружный слой содержит акрилатный полимер;

где указанное множество частиц с немедленным высвобождением и/или указанное множество частиц с контролируемым высвобождением содержит полиалкиленоксид, имеющий молекулярную массу более 20000 г/моль; и

при этом предел прочности на разрыв каждой из частиц с немедленным высвобождением и/или каждой из частиц с контролируемым высвобождением составляет по меньшей мере 300 Н, причем предел прочности на разрыв измеряли в соответствии с евр. Фарм. 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Pharmaceutical dosage forms".

2. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что содержание энтеросолюбильного покрытия составляет по меньшей мере 30 мас.%, основываясь на общей массе энтеросолюбильного покрытия и основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением.

3. Лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что соотношение относительной массы наружного слоя к внутреннему слою лежит в пределах диапазона от 1,1:1,0 до 1,5:1,0, основываясь на общей массе наружного слоя и основываясь на общей массе внутреннего слоя.

4. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что общая масса наружного слоя по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем общая масса внутреннего слоя.

5. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержание по массе внутреннего слоя составляет по меньшей мере 13 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением.

6. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что акрилатный полимер

представляет собой случайный сополимер; и/или

получен из мономерной смеси, содержащей метакриловую кислоту в комбинации с одним или двумя сомономерами, выбранными из метилакрилата, метилметакрилата и этилакрилата; и/или

имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне от 200000 до 400000 г/моль.

7. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержание по массе наружного слоя составляет по меньшей мере 19 мас.%, основываясь на общей массе частиц с контролируемым высвобождением.

8. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что каждая из указанных частиц с контролируемым высвобождением имеет индивидуальную массу менее 20 мг.

9. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что каждая из указанных частиц с немедленным высвобождением имеет индивидуальную массу менее 20 мг.

10. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармакологически активное соединение выбирают из группы, состоящей из амфетамина, дексамфетамина, метамфетамина, метилфенидата, пемолина, фенкамфамин, модафинила, фенозолон, атомоксетина, фенетилина, дексметилфенидата, лиздексамфетамина, армодафинила и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

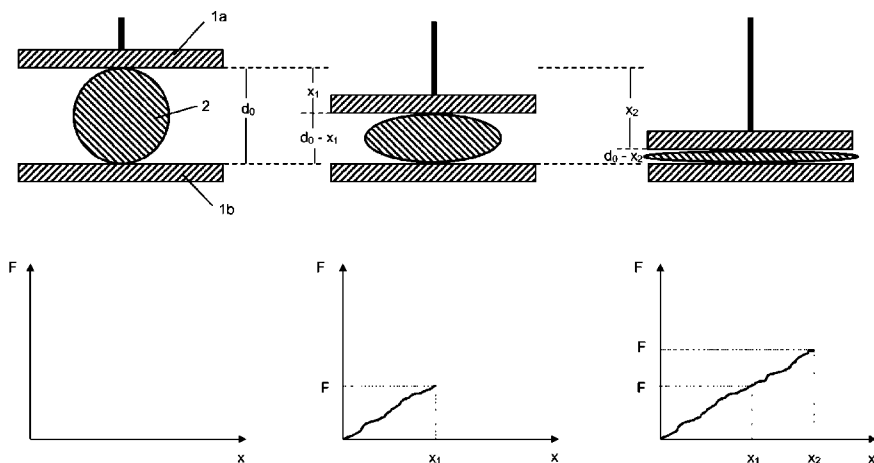
11. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что каждая из указанных частиц с немедленным высвобождением и/или частиц с контролируемым высвобождением содержит разрыхлитель.

12. Лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, основываясь на общей массе указанного множества частиц с немедленным высвобождением.

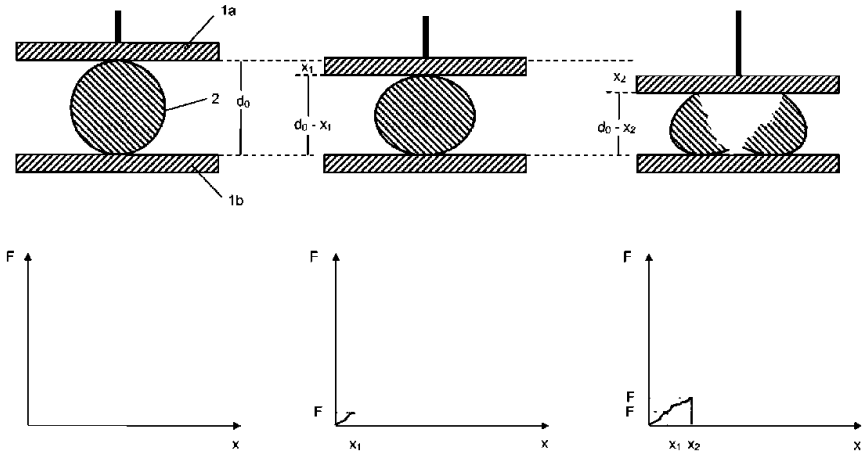
13. Лекарственная форма по п.11 или 12, отличающаяся тем, что разрыхлитель выбирают из группы, состоящей из крахмалов, производных крахмала, производных целлюлозы, полиакрилатов, поливинилпирролидонов и веществ, выделяющих газ.

14. Лекарственная форма по любому из пп.11-13, отличающаяся тем, что фармакологически активное соединение диспергируется в матрице, содержащей разрыхлитель.

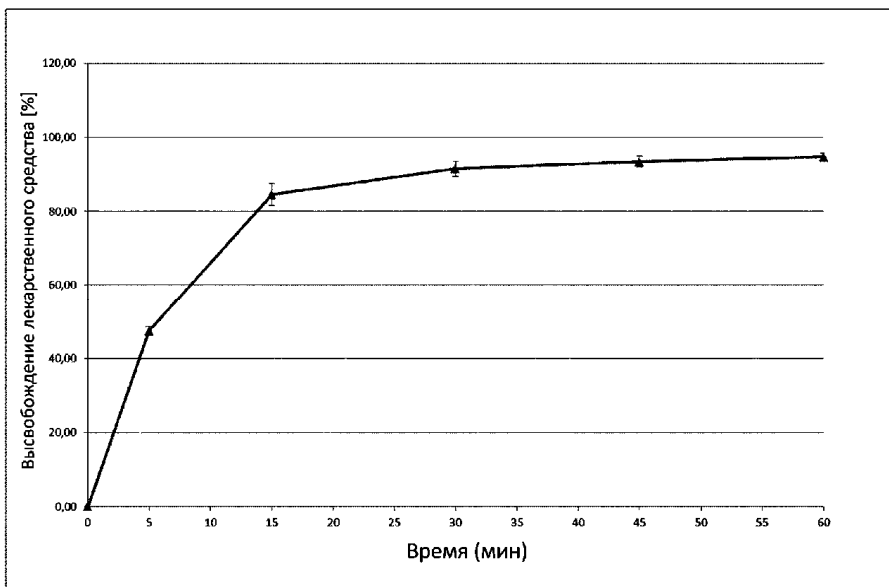
15. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что частицы с немедленным высвобождением и частицы с контролируемым высвобождением дополнительно содержат кислоту, предпочтительно лимонную кислоту.



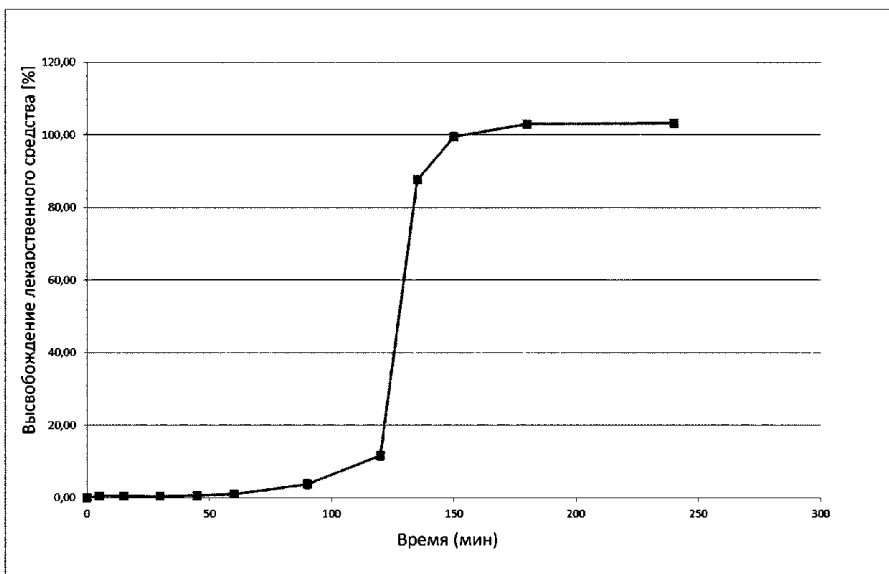
Фиг. 1



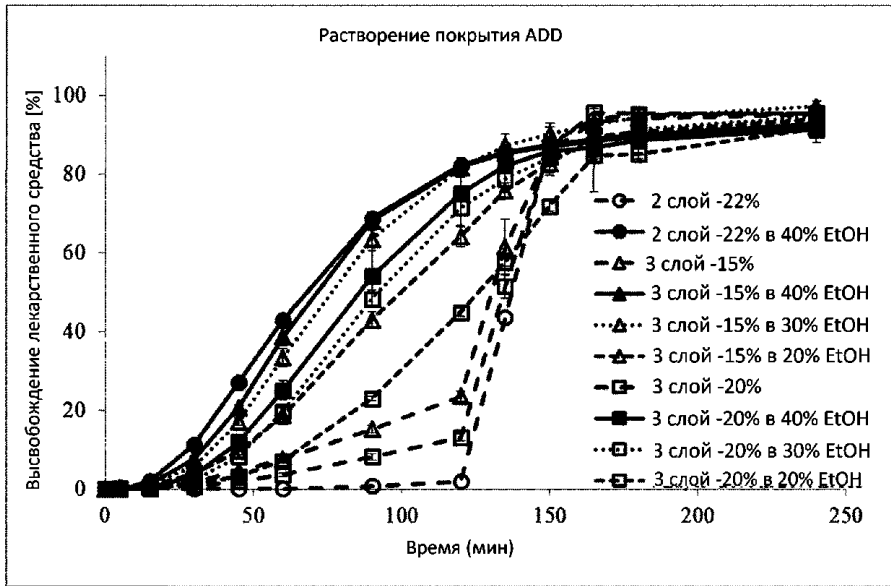
Фиг. 2



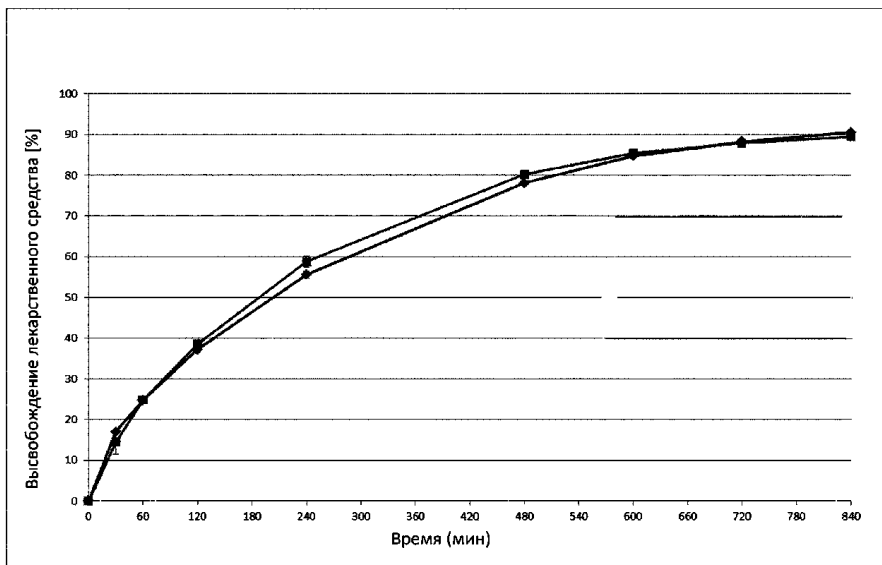
Фиг. 3



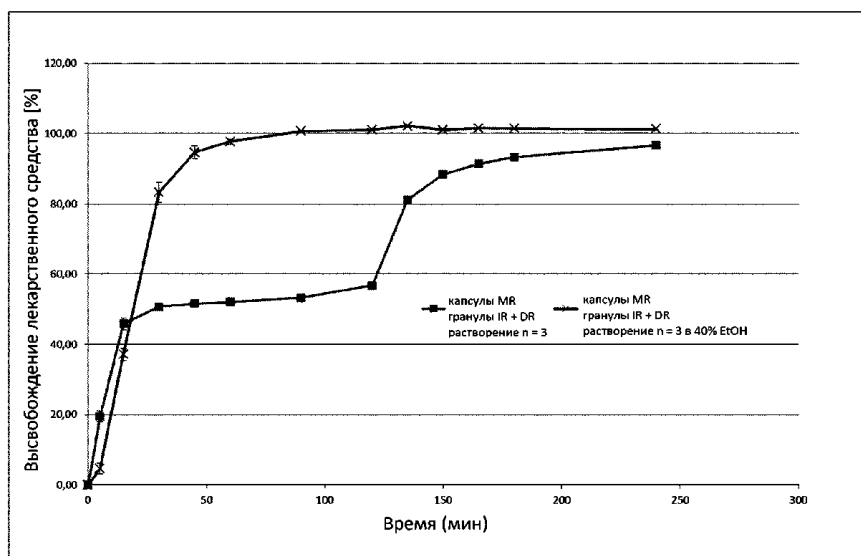
Фиг. 4



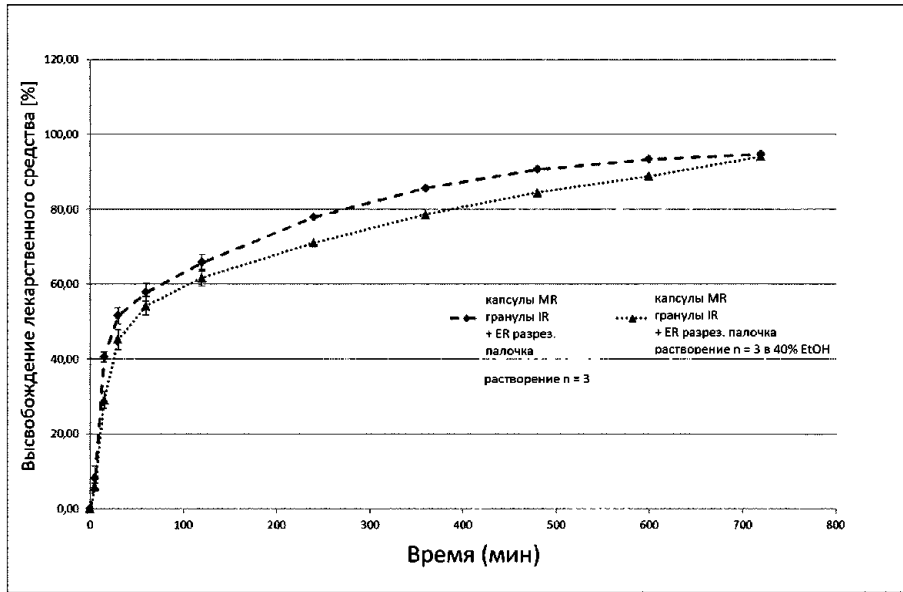
Фиг. 5



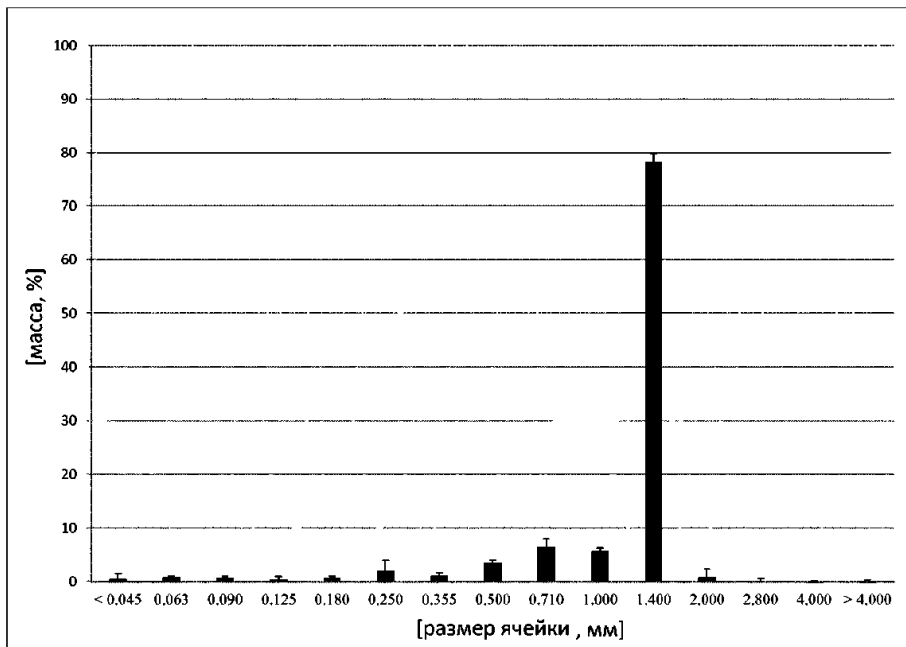
Фиг. 6



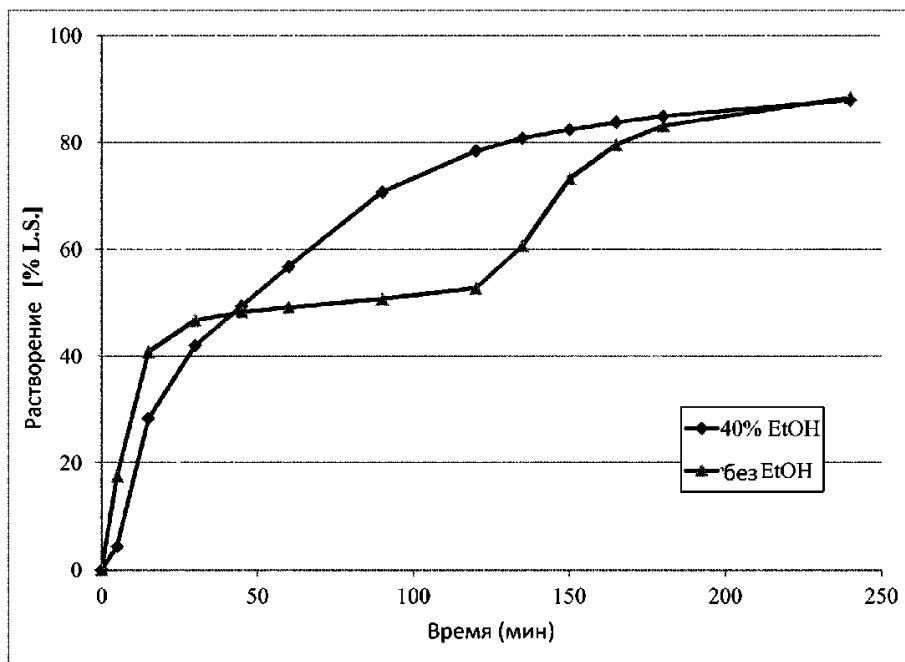
Фиг. 7



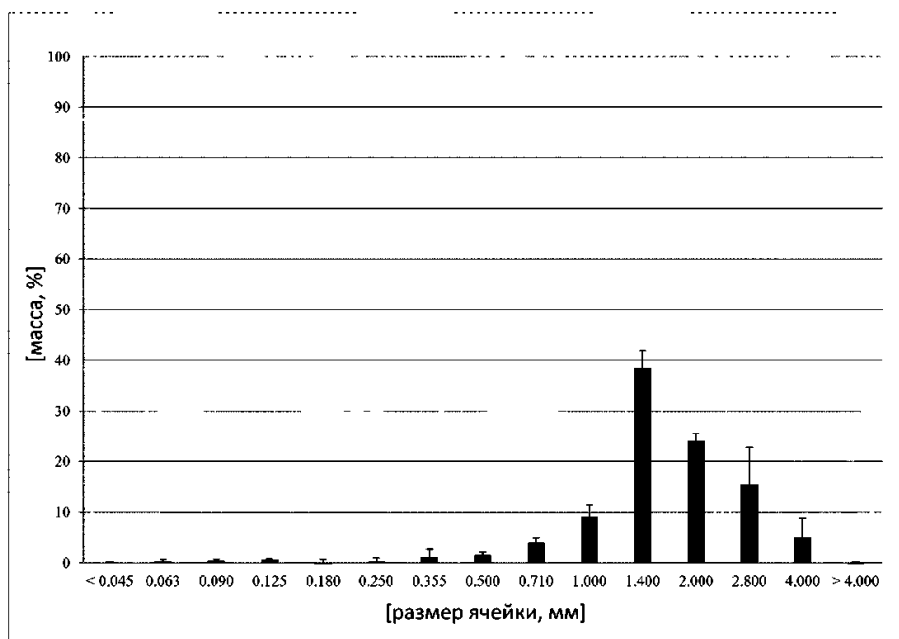
Фиг. 8



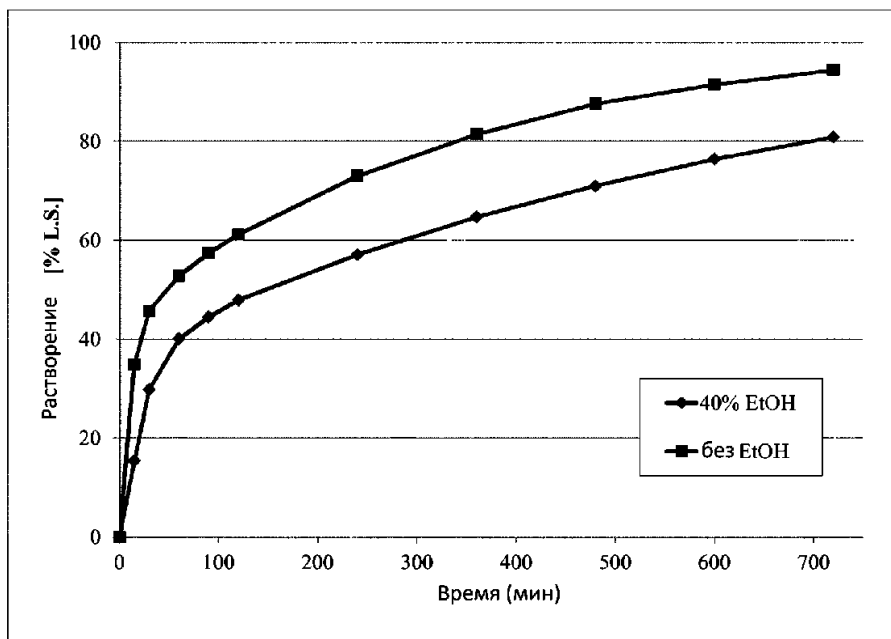
Фиг. 9



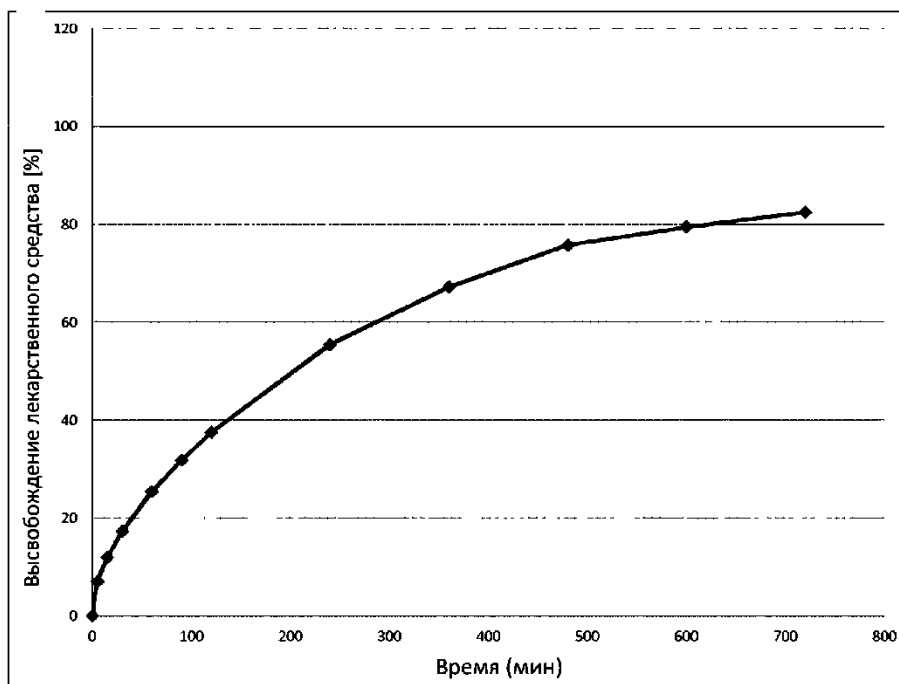
Фиг. 10



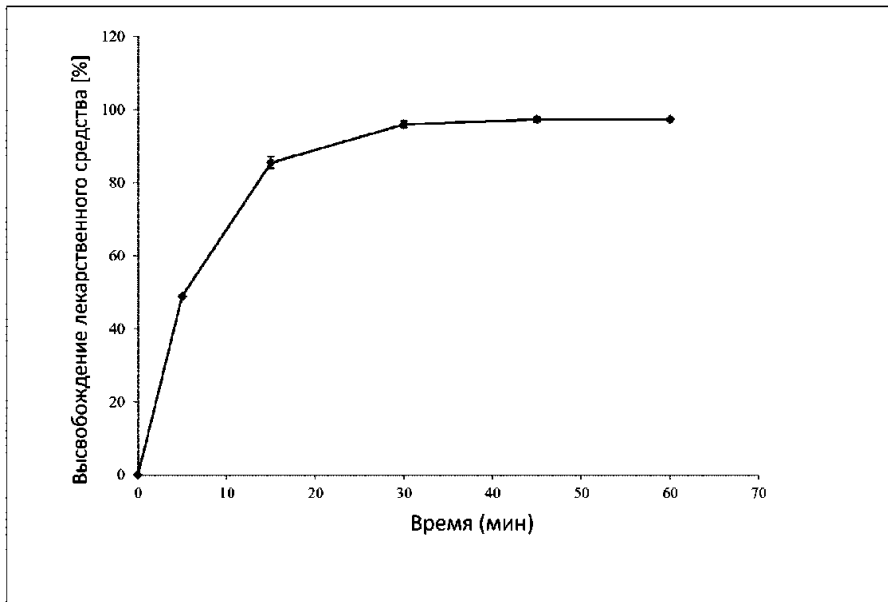
Фиг. 11



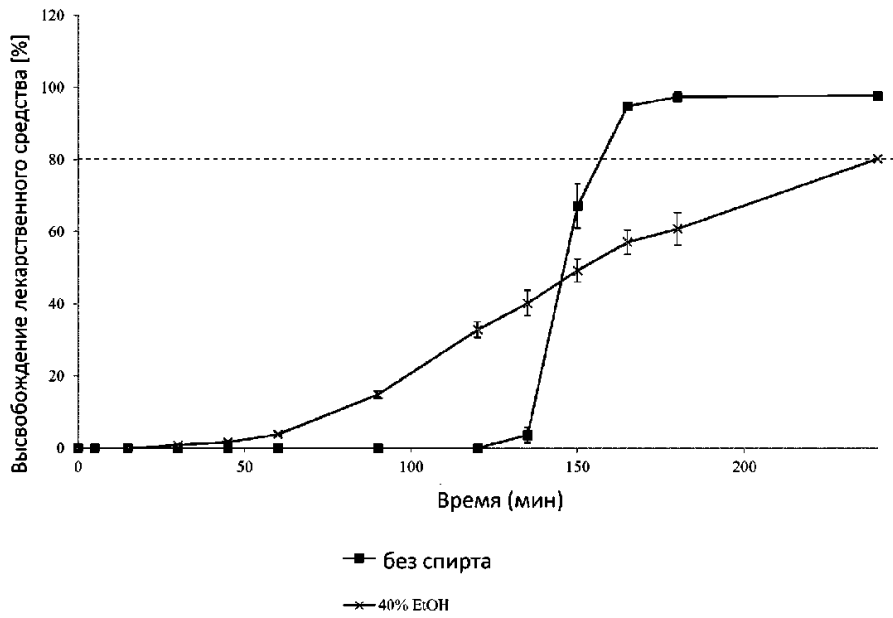
Фиг. 12



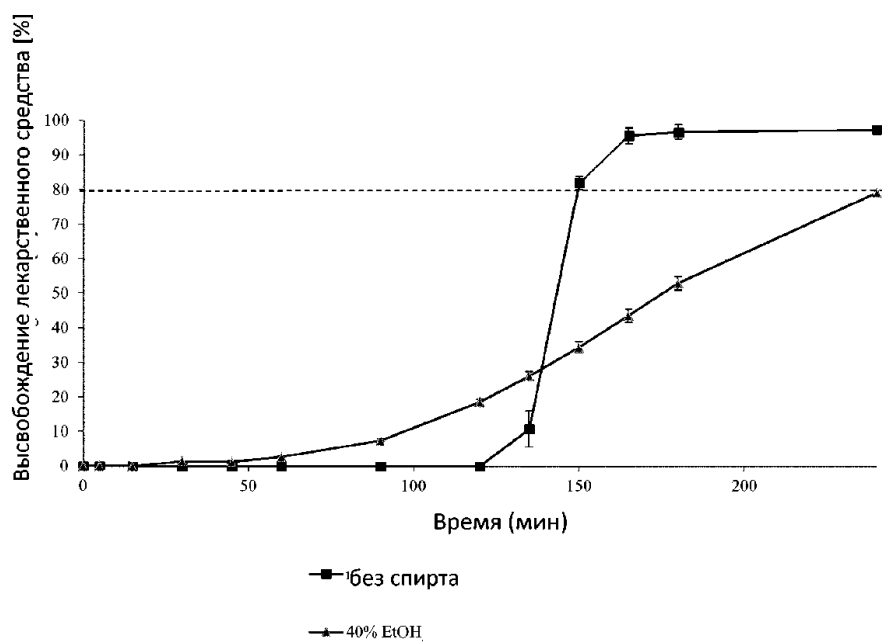
Фиг. 13



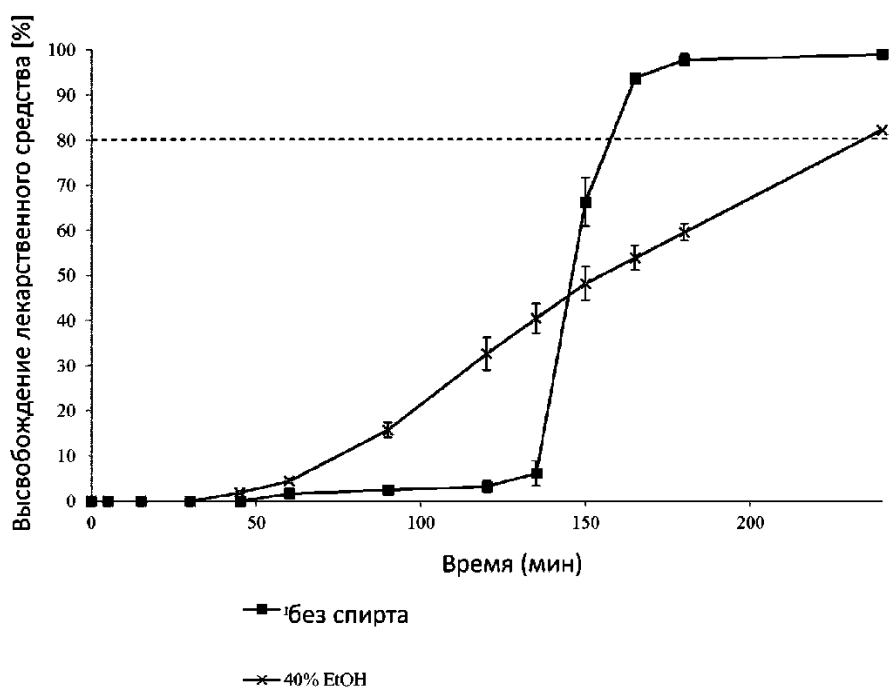
Фиг. 14



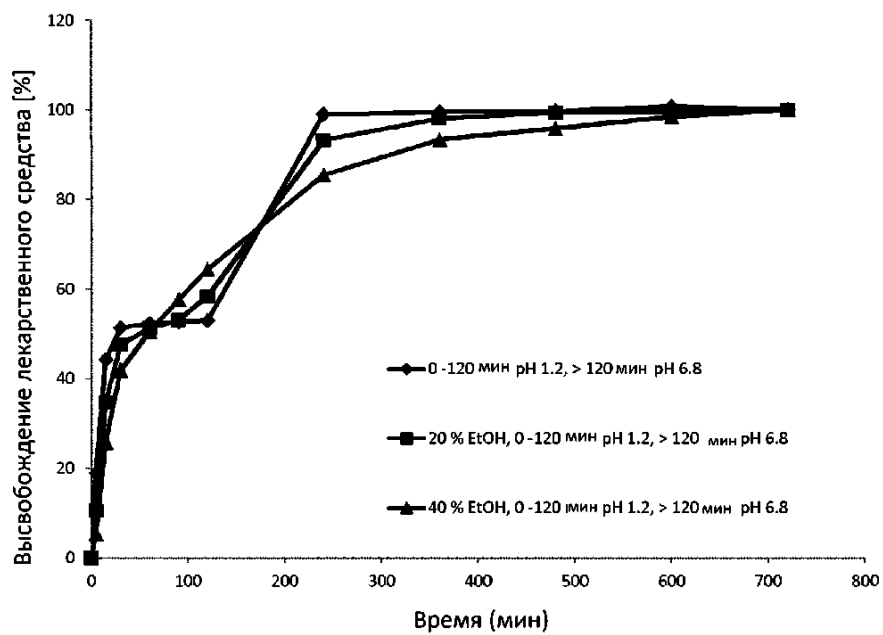
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

