

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190700** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.07.01**

(51) Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01)  
*A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61K 31/4415* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2019.09.27**

---

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МНОГОЭЛЕМЕНТНОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ СУКЦИНАТА ДОКСИЛАМИНА И ГИДРОХЛОРИДА ПИРИДОКСИНА**

---

(31) **18382687.4**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.09.27**

**Саура И Вайс Марк, Небот Трояно  
Хоакин, Рока И Хуанес Рамон М. (ES)**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/076140**

(74) Представитель:

(87) **WO 2020/064985 2020.04.02**

**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Лебедев В.В., Строкова О.В.  
(RU)**

(71) Заявитель:

**ИНИБСА ГИНЕКОЛОГИА, С.А. (ES)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, содержащей множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или соответствующей соли и микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или соответствующей соли; причем способ включает покрытие микросфер доксиламина, имеющих внутренний активный покровный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, и микросфер пиридоксина, имеющих внутренний активный покровный слой, при этом стадия покрытия включает одновременное распыление смеси, содержащей кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме.

---

**A1**

**202190700**

**202190700**

**A1**

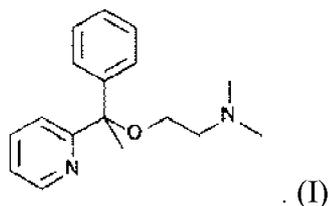
**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МНОГОЭЛЕМЕНТНОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ  
ДОЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ  
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ СУКЦИНАТА ДОКСИЛАМИНА И ГИДРОХЛОРИДА  
ПИРИДОКСИНА**

**ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к способу получения многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, содержащей микросферы с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и микросферы с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

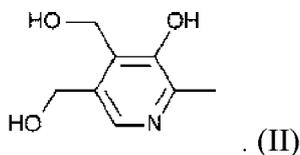
**Уровень техники**

Доксиламин имеет международное непатентованное наименование (RS)-N,N-диметил-2-(1-фенил-1-пиридин-2-ил-этокс)этанамин и номер CAS 469-21-6. Доксиламин представляет собой антигистамин первого поколения, который конкурентно, обратимо и неспецифически блокирует рецепторы H<sub>1</sub>, а также является неспецифическим антагонистом, который может блокировать другие рецепторы, такие как центральные или периферические мускариновые рецепторы, проявляя выраженное антихолинергическое действие. Его обычно используют в форме соли и, в частности, в форме соответствующей сукцинатной соли. Структура доксиламина соответствует формуле (I):



С другой стороны, пиридоксин, также известный как витамин B<sub>6</sub>, имеет международное непатентованное наименование 4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол и номер CAS 65-23-6. Пиридоксин представляет собой растворимый в воде витаминный фактор, активной формой которого является фосфат пиридоксаля. Он выступает как ферментативный кофактор в многочисленных биохимических реакциях, которые происходят в процессе пищеварительного разложения белков и аминокислот, а также, но в меньшей степени, липидов и углеводов. Кроме того, он принимает участие в метаболизме ненасыщенных жирных кислот, а также является коферментом для

трансаминаз и декарбоксилаз, обеспечивая превращение триптофана в никотиновую кислоту. Пиридоксин обычно используется в форме соли и, в частности, в форме соответствующей гидрохлоридной соли. Структура пиридоксина соответствует формуле (II):



Доксиламин обычно используется индивидуально в качестве седативного средства кратковременного действия, а также в сочетании с другими лекарственными средствами для противодействия ночной аллергии и простуде. Кроме того, доксиламин используется в сочетании с анальгетиками, такими как парацетамол (ацетаминофен) и кодеин, в качестве болеутоляющего/успокаивающего препарата, а также его прописывают в сочетании с пиридоксином для предотвращения утренней слабости у беременных.

В технике описаны пероральные дозированные лекарственные формы с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина, имеющие различные фармакокинетические и фармакологические свойства.

В технике описаны некоторые пероральные дозированные лекарственные формы с высвобождением двух активных веществ, представляющих собой сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина, а также способы их получения. Указанные пероральные дозированные лекарственные формы с высвобождением двух активных веществ составляют, используя по меньшей мере одну композицию с немедленным высвобождением и по меньшей мере одну композицию с модифицированным высвобождением, причем каждая из этих композиций содержит один или более активных ингредиентов. Эта дозированная система обеспечивает отдельное немедленное высвобождение одного из активных ингредиентов и модифицированное высвобождение других активных ингредиентов (см. документы WO2013123569 и WO2016029290).

С другой стороны, твердые капсулы, наполненные микросферами с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина и микросферами с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина, имеются в продаже под наименованием Cariban. Капсулы Cariban используются для симптоматического лечения тошноты и рвоты. В частности, эффект доксиламина и пиридоксина становится заметным через пять часов после проглатывания, что представляет собой преимущество, потому что обеспечивает пролонгированный терапевтический эффект и уменьшение числа приемов лекарственных средств. Однако в технике не описан способ получения такого препарата.

Способ, используемый для получения многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы (такой как таблетки или капсулы, содержащие различные количества микросфер), определяет фармакокинетические параметры активных ингредиентов, а также терапевтическую активность многоэлементной дозированной лекарственной формы. В частности, терапевтический эффект многоэлементных дозированных лекарственных форм регулируется профилем растворения активных ингредиентов, содержащихся в каждой из микросфер, а также взаимной однородностью микросфер.

Таким образом, на основании известных в технике сведений, можно сделать вывод, что по-прежнему существует потребность в предложении дешевого, надежного, воспроизводимого и масштабируемого способа получения однородных партий многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы, содержащей микросферы с модифицированным высвобождением обоих активных ингредиентов, представляющих собой доксиламин и пиридоксин, и проявляющей соответствующий профиль растворения для применения в терапии.

### **Сущность изобретения**

Авторы обнаружили, что способ получения согласно настоящему изобретению, который включает покрытие посредством распыления (нанесения) на инертное ядро смеси покровной композиции с модифицированным высвобождением и одновременного нанесения активного ингредиента и/или порообразующего вещества (и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей) в твердой форме при соответствующей скорости распыленного потока, обеспечивает получение однородных партий многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы, содержащей микросферы с модифицированным высвобождением обоих активных ингредиентов, представляющих собой доксиламин или соответствующую фармацевтически приемлемую соль и пиридоксин или соответствующую фармацевтически приемлемую соль, с соответствующим профилем растворения для применения в терапии с пролонгированным терапевтическим эффектом.

В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что способ получения покрытия обоих множеств микросфер с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению допускает, что полученная таким способом многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма проявляет заданный профиль растворения, и это означает, что:

от 10% до 35% по массе содержания доксиламина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 45% до 70% по массе первоначального содержания доксиламина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания доксиламина;

от 10% до 35% по массе содержания пиридоксина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 40% до 65% по массе первоначального содержания пиридоксина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания пиридоксина; и

при этом профиль растворения измеряют с применением устройства (корзины) типа II согласно фармакопее США (USP), помещая композицию в 900 мл соответствующей среды/буферного раствора при  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  и 100 об/мин.

Таким образом, способ получения покрытия обоих множеств микросфер с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению допускает, что полученная таким способом многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма обеспечивает модифицированное устойчивое высвобождение обоих активных ингредиентов в течение по меньшей мере 8 часов после введения. Это представляет собой преимущество, потому что композиция с модифицированным устойчивым высвобождением согласно настоящему изобретению производит двойное действие, в том числе немедленное действие сразу после введения и пролонгированное действие в процессе высвобождения в течение всего дня, в частности, после ночного сна.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, авторы считают, что способ согласно настоящему изобретению допускает получение микросфер однородного типа без образования агрегатов и порошкообразных смесей, что представляет собой преимущество для достижения заданного профиля растворения.

Кроме того, способ согласно настоящему изобретению также допускает получение обоих множеств микросфер с высокой однородностью содержания активного ингредиента (т. е. высокой взаимной однородностью микросфер). Это представляет собой

преимущество, поскольку означает, что каждая микросфера содержит приблизительно одинаковое количество активного ингредиента, и, таким образом, существует гарантия того, что многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма, наполненная этими микросферами, всегда будет содержать терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли. Это означает, что посредством использования способа согласно настоящему изобретению предотвращается недостаточная и чрезмерная дозировка активных ингредиентов в многоэлементной пероральной дозированной лекарственной форме.

Наконец, авторы настоящего изобретения также обнаружили, что способ согласно настоящему изобретению также представляет собой преимущество, потому что он является дешевым, более надежным и воспроизводимым, а также легко масштабируется по сравнению со способами согласно уровню техники.

Таким образом, аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, содержащей:

первое множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;
- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, одно или более покровных веществ и одно или более порообразующих веществ; и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;
- промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ и одно или более порообразующих веществ; и
- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ, одно или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и одно или более порообразующих веществ;

и

второе множество микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, и одно или более покровных веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ, одно или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и одно или более порообразующих веществ;

причем способ включает:

- получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли посредством покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40;

и

- получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли посредством покрытия микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси,

содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

### **Подробное описание изобретения**

Все термины, которые использованы в настоящей заявке, составляющей данный документ, если не указаны иные условия, следует понимать в соответствующих обычных значениях, которые известны в технике. Другие более конкретные определения для некоторых терминов, которые использованы в настоящей заявке, представлены ниже и предназначены для однозначного применения во всем тексте настоящего описания и формулы изобретения, если специально введенное определение не обеспечивает более широкое значение.

Для целей настоящего изобретения любые приведенные диапазоны включают как нижние, так и верхние конечные точки соответствующих диапазонов. Представленные диапазоны и величины, которыми обозначены, например, температура, время и другие параметры, следует рассматривать как приблизительные, если не указаны иные условия.

Кроме того, термины «соотношение» и «отношение» имеют одинаковое значение и используются взаимозаменяемым образом. Этот термин использован в настоящем изобретении для обозначения того, что соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ получения многоэлементной пероральной дозированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, содержащей множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли. Термином «многоэлементная дозированная лекарственная форма» определена дозированная лекарственная форма, которая состоит из более чем одного элемента, который содержит эффективное количество доксиламина и пиридоксина. Обычно основу многоэлементных дозированных лекарственных форм представляют собой элементы, такие как гранулы, микросферы или минитаблетки. Они обычно выпускаются в твердых желатиновых капсулах или преобразуются в таблетки. Согласно варианту осуществления многоэлементная дозированная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, наполненную микросферами в качестве элементов, содержащих активный ингредиент.

Как описано выше, способом согласно настоящему изобретению может быть получена многоэлементная дозированная лекарственная форма, содержащая два множества микросфер. Термином «микросферы» обозначены мелкие частицы, имеющие приблизительно одинаковые формы и размеры и изготовленные с применением способа экструзии или послойного нанесения покрытия на инертное ядро. Термин «мелкая частица» означает частицу, у которой диаметр, длина, высота, ширина или аналогичный размер составляет от 100 мкм до 3000 мкм, в частности, от 300 мкм до 2000 мкм, более конкретно, от 600 мкм до 1400 мкм. Мелкие частицы имеют приблизительно одинаковые размеры, если диаметр, длина, высота, ширина или аналогичный размер наименьшей частицы составляет по меньшей мере приблизительно половину среднего диаметра, длины, высоты, ширины или аналогичного размера частицы, и если диаметр, длина, высота, ширина или аналогичный размер наибольшей частицы составляет не более чем приблизительно удвоенный средний диаметр, длину, высоту, ширину или аналогичный размер частиц. Кроме того, термины «микросфера», «сферическая микрочастица», «шарик», «зерно», «сферическая частица», «сфероид» и «микрошарик» имеют одинаковое значение и используются взаимозаменяемым образом. Термином «гранула» обозначены мелкие частицы, имеющие приблизительно одинаковые формы и размеры и получаемые способом гранулирования. Как правило, гранулы являются менее однородными по размерам или формам, чем микросферы. Таким образом, гранулы имеют менее высокую степень однородности вследствие неправильной формы своей поверхности и создают неприемлемую однородность дозировки и недопустимый профиль растворения. Следовательно, для цели настоящего изобретения термины «микросфера» и «гранула» не являются одинаковыми и не могут быть использованы взаимозаменяемым образом.

Термины «дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением» и «дозированная лекарственная форма с модифицированной доставкой», а также «микросфера с модифицированным высвобождением» и «микросфера с модифицированной доставкой» имеют одинаковое значение и являются взаимозаменяемыми. Эти термины следует понимать как означающие дозированную лекарственную форму или микросферу, которая проявляет замедленное высвобождение активных веществ, чем традиционная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением и таким же путем введения. Как правило, термин «модифицированное высвобождение» означает, что активный ингредиент высвобождается из фармацевтической дозированной лекарственной формы в режиме регулируемого, устойчивого, пролонгированного или продолжительного высвобождения.

В контексте настоящего изобретения термин «покровные вещества» и «пленкообразующие вещества» имеют одинаковое значение и используются взаимозаменяемым образом. Оба термина следует понимать как означающие вещество, способное образовывать тонкое покрытие на полимерной основе, которым покрыта твердая дозированная лекарственная форма, такая как таблетка и микросфера. Примеры каждого из типов покровных веществ описаны ниже.

В частности, термин «покровное вещество с модифицированным высвобождением» означает вещество, способное образовывать пленки, которые обеспечивают доставку лекарственного средства с заданной скоростью и/или в заданное место согласно потребностям организма и болезненным состояниям в течение определенного периода времени. Неограничительные примеры, которые иллюстрируют «полимер с модифицированным высвобождением» и «полимер с модифицированной доставкой», представляют собой полимеры, которые обеспечивают регулируемое высвобождение, устойчивое высвобождение, пролонгированное высвобождение или продолжительное. Примерные покровные вещества с модифицированным высвобождением представляют собой, но без ограничения, акриловые полимеры, целлюлозы и соответствующие производные, шеллак, зеин, гидрированное растительное масло, гидрированное касторовое масло и их смеси. Примерные подходящие акриловые полимеры представляют собой, но без ограничения, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, метилметакрилатные сополимеры, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, аминоалкилметакрилатный сополимер, полиакриловая кислота, полиметакриловая кислота, сополимер алкиламида метакриловой кислоты, полиметилметакрилат, ангидрид полиметакриловой кислоты, метилметакрилат, полиметакрилат, метилметакрилатный сополимер, полиакриламид, аминоалкилметакрилатный сополимер, глицидилметакрилатные сополимеры, шеллак и их смеси. Полимер с модифицированным высвобождением выбирают из группы, которую составляют сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты и шеллак. Предпочтительно полимер с модифицированным высвобождением представляет собой шеллак. Полимеры с модифицированным высвобождением могут сопровождать пластификаторы, такие как триэтилцитрат (ТЕС), полиэтиленгликоль (РЕG), цетиловый спирт и стеариловый спирт; поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, полисорбат и поллоксамер; пигменты, такие как диоксид титана и сесквиоксид железа; смазочные материалы, такие как тальк, стеарат магния или моностеарат глицерина и их смеси.

Термин «связующее вещество» означает вещества, которые внедряют в композиции, чтобы упростить агломерацию порошка с образованием гранул или

микросфер в течение смешивания с гранулирующей текучей средой, такой как вода, водноспиртовые смеси или другие растворители. Примеры связующих веществ или клеящих веществ представляют собой, но без ограничения, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG) 6000, гуаровая камедь, крахмал или шеллак.

Термин «кишечнорастворимый» означает состав или слой дозированной лекарственной формы, который выполнен с возможностью высвобождения одного или более активных ингредиентов в условиях определенного отдела желудочно-кишечного тракта. Согласно варианту осуществления кишечнорастворимый материал является чувствительным к значению pH, и на него воздействуют изменения pH, которые происходят в желудочно-кишечном тракте (чувствительное к pH высвобождение). Кишечнорастворимый материал, как правило, остается нерастворимым при pH желудка, а затем происходит высвобождение активного ингредиента в среде с более высокими значениями pH ниже по потоку в желудочно-кишечном тракте (например, часто в двенадцатиперстной кишке или иногда в ободочной кишке). Согласно другому варианту осуществления кишечнорастворимый материал содержит ферментативно разлагаемые полимеры, которые разлагаются под действием бактериальных ферментов, присутствующих в нижней части желудочно-кишечного тракта, в частности, в ободочной кишке. Необязательно многоэлементная дозированная лекарственная форма изготовлена с применением чувствительного к pH кишечнорастворимого материала, выполненного с возможностью высвобождения приблизительно в течение заданного периода времени в условиях на уровне или выше заданного значения pH. Согласно разнообразным вариантам осуществления конкретное значение pH может составлять, например, от приблизительно 4 до приблизительно 7, в том числе приблизительно 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 6,8 или 7. В контексте настоящего изобретения термин «кишечнорастворимое покрывное вещество» означает вещество, способное образовывать пленки, которые допускают доставку доксиламина и пиридоксина в условиях определенного отдела желудочно-кишечного тракта, как указано выше. Материалы, используемые для кишечнорастворимых композиций, например, в качестве покрытий, являются хорошо известными в технике и представляют собой, но без ограничения, целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; полимеры и сополимеры акриловой кислоты, предпочтительно

образованные из акриловой кислоты, метакриловая кислота, метилакрилат, этилакрилат, метилметакрилат и/или этилметакрилат, а также другие метакриловые смолы, которые имеются в продаже под товарными наименованиями Acryl-EZE® от компании Colorcon (США, Eudragit® от компании Röhm Pharma (Вайтерштадт, Германия), в том числе Eudragit® L30D-55 и L100-55 (растворимые при pH 5,5 и выше), Eudragit® L100 и L12,5 (растворимые при pH 6,0 и выше), Eudragit® S, S12,5 и FS 30D (растворимые при pH 7,0 и выше, в результате более высокой степени этерификации), и Eudragits® NE, NM, RL и RS (нерастворимые в воде полимеры, имеющие различные степени проницаемости и расширяемости); виниловые полимеры и сополимеры, такие как поливинилпирролидон, винилацетат, винилацетат-фталат, сополимер винилацетата и кротоновой кислоты и этиленвинилацетатный сополимер; ферментативно разлагаемые полимеры, такие как азополимеры, пектин, хитозан, амизола и гуаровая камедь; зеин и шеллак. Кроме того, могут быть использованы комбинации различных кишечнорастворимых материалов. Также могут быть нанесены многослойные покрытия с применением различных полимеров. Свойства, производство и состав кишечнорастворимых систем доставки хорошо известны обычным специалистам в данной области техники. Согласно конкретному варианту осуществления кишечнорастворимое покрывное вещество выбрано из группы, которую составляют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат-фталат, альгинат натрия, ацетат-тримеллитат целлюлозы и их смесь. Более конкретно, это вещество представляет собой Eudragit L®, в том числе, например, Eudragit L100 (имеется в продаже от компании Evonic).

Как определено выше, способ согласно настоящему изобретению включает получение первого множества микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и второго множества микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин «терапевтически эффективное количество», который использован в настоящем документе, означает количество активного ингредиента в многоэлементной дозированной лекарственной форме, которое в случае приема является достаточным для предотвращения развития или обеспечения ослабления в некоторой степени одного или более симптомов заболевания, для лечения которого предназначен данный ингредиент. Конкретная доза соединения, принимаемого согласно настоящему изобретению, будет

определена обстоятельствами, которые возникают в данном случае, включая вводимое соединение, конкретное состояние, подлежащее лечению, и подобные условия.

Термин «соответствующая фармацевтически приемлемая соль», который используется в настоящем документе, распространяется на любую соль, полученную с применением фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические или органические кислоты. Здесь отсутствует ограничение в отношении солей, за исключением того, что в случае использования для терапевтических целей они должны быть фармацевтически приемлемыми. Поскольку доксиламин и пиридоксин представляют собой основные соединения, соли могут быть получены с применением фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. К таким кислотам относятся, помимо прочих, уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, бромистоводородная, хлористоводородная, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, фосфорная, янтарная, серная, винная или п-толуолсульфоновая кислота.

Получение соответствующих фармацевтически приемлемых солей доксиламина и пиридоксина может быть осуществлено способами, известными в технике. Например, они могут быть получены традиционными химическими способами из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент. Как правило, такие соли получают, например, в результате реакции свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующих фармацевтически приемлемых оснований или кислот в воде или в органическом растворителе, или в их смеси.

Согласно варианту осуществления способ включает получение первого множества микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли доксиламина, в частности, сукцинатной соли доксиламина. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг сукцината доксиламина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму, в частности, от 6 мг до 40 мг, от 7 мг до 30 мг, от 8 мг до 20 мг и, более конкретно, от 9 мг до 11 мг сукцината доксиламина. Согласно конкретному варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, содержащих 10 мг сукцината доксиламина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму. Согласно варианту осуществления способ включает

получение второго множества микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли пиридоксина, в частности, гидрохлорида пиридоксина. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей второе множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму, в частности, от 6 мг до 40 мг, от 7 мг до 30 мг, от 8 мг до 20 мг и, более конкретно, от 9 мг до 11 мг гидрохлорида пиридоксина. Согласно конкретному варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат 10 мг гидрохлорида пиридоксина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли доксиламина, в частности, сукцинатной соли доксиламина; и второе множество микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли пиридоксина, в частности, гидрохлорида пиридоксина. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг сукцината доксиламина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму, в частности, 10 мг сукцината доксиламина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму; и второе множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму, в частности, 10 мг гидрохлорида пиридоксина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму. Согласно конкретному варианту осуществления способ включает получение первого множества микросфер, которые содержат 10 мг сукцината доксиламина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму, и второго множества микросфер, которые содержат 10 мг гидрохлорида пиридоксина в расчете на многоэлементную дозированную лекарственную форму.

Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей от 20 мг до 220 мг первого множества микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли доксиламина, в частности, сукцинатной соли доксиламина; и от 20 мг до 220 мг второго множества микросфер, которые содержат

терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли пиридоксина, в частности, гидрохлорида пиридоксина. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей от 20 мг до 220 мг, в частности, 60 мг, первого множества микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг сукцината доксиламина, в частности, 10 мг сукцината доксиламина; и от 20 до 220 мг, в частности, 60 мг второго множества микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина, в частности, 10 мг гидрохлорида пиридоксина. Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг сукцината доксиламина, в частности, 10 мг сукцината доксиламина; и второе множество микросфер, которые содержат от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина, в частности, 10 мг гидрохлорида пиридоксина. Согласно конкретному варианту осуществления способ включает получение первого множества микросфер, которые содержат 10 мг сукцината доксиламина и второго множества микросфер, которые содержат 10 мг гидрохлорида пиридоксина.

Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли доксиламина и имеют размер частиц, составляющий от 1 мкм до 250 мкм, в частности, от 1 мкм до 150 мкм, более конкретно, менее чем 100 мкм. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором доксиламин или соответствующая соль, в частности, сукцинат доксиламина имеет диаметр частиц D<sub>90</sub> от 1 мкм до 250 мкм, в частности, от 1 мкм до 150 мкм, более конкретно, менее чем 100 мкм.

Существует хорошо известный способ выбора диапазонов по размеру или фракций по размеру частиц посредством просеивания. Один стандартный способ, позволяющий определять распределение частиц по размеру в образце частиц, представляет собой определение значений D<sub>10</sub>, D<sub>50</sub> и D<sub>90</sub>. D<sub>10</sub> представляет собой такое значение диаметра частицы, что 10% из множества частиц имеют меньшие размеры. D<sub>50</sub> представляет собой такое значение диаметра частицы, что 50% из множества частиц имеют меньшие размеры, и 50% из множества частиц имеют большие размеры. Значение D<sub>50</sub> также известно как медианное значение диаметра частиц. D<sub>90</sub> представляет собой такое значение диаметра частицы, что 90% из множества частиц имеют меньшие размеры.

Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, содержащей первое множество микросфер, которые содержат терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли

пиридоксина и имеют размер частиц, равный или составляющий менее чем 500 мкм. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором пиридоксин или соответствующая соль, в частности, гидрохлорид пиридоксина имеет размер частиц, составляющий от 1 мкм до 250 мкм, в частности, от 1 мкм до 150 мкм, более конкретно, менее чем 100 мкм.

Размер частиц активных ингредиентов может быть измерен любым способом, описанным в документах предшествующего уровня техники. Примеры способов, обычно используемых для измерения размера частиц, представляют собой динамическое рассеяние света (ДРС) для определения среднечисленного значения диаметра частиц; атомно-силовая микроскопия (АСМ) или просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) для измерения высушенных частиц; лазерная дифракция с применением лазерного анализатора частиц Mastersizer и теории Ми согласно стандарту ISO 13320-1; и седиментационный анализ с применением прибора Sedigraph и закона Стокса согласно стандарту ISO 13317-3.

Термин «порообразующее вещество» означает любое вещество, которое способно образовывать одну или более пор в оболочке/покрытии, чтобы допускать модифицированное высвобождение активных ингредиентов. Порообразующее вещество может представлять собой органическое вещество или неорганическое вещество, или любое соответствующее сочетание. Примеры порообразующего вещества представляют собой, но без ограничения, тальк, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, изопропиловый спирт, глицерин, лактоза, глюкоза, сахароза, маннит, сорбит, хлорид натрия, хлорид калия, гидроксипропилцеллюлоза, микронизированный сахар, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), поливиниловые спирты, сополимеры метакриловой кислоты или их смесь. Согласно варианту осуществления порообразующее вещество выбрано из группы, которую составляют тальк, микронизированный сахар, хлорид натрия или калия и их смесь. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором порообразующее вещество имеет диаметр частиц D<sub>90</sub>, равный или составляющий менее чем 250 мкм, в частности, менее чем 150 мкм, более конкретно, менее чем 100 мкм. Согласно конкретному варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором порообразующее вещество представляет собой тальк, имеющий диаметр частиц D<sub>90</sub>, составляющий менее чем 75 мкм.

Размер частиц порообразующего вещества может быть измерен любым способом, описанным в документах предшествующего уровня техники. В частности, способы, используемые согласно настоящему изобретению для измерения размера частиц представляют собой лазерную дифракцию с применением лазерного анализатора частиц

Mastersizer и теории Ми согласно стандарту ISO 13320-1 и седиментационный анализ с применением прибора Sedigraph и закона Стокса согласно стандарту ISO 13317-3.

Термин «инертное ядро» означает нейтральные микросферы, которые могут содержать в своем составе одно или более из следующих веществ: сорбит, маннит, сахараза, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, глюкоза, трегалоза, мальтит или фруктоза. Исходный размер этого инертного ядра может составлять от 200 и 1800 микрометров. Согласно варианту осуществления инертные ядра представляют собой нейтральные микросферы, содержащие смесь сахарозы и крахмала.

Согласно варианту осуществления способ включает получение многоэлементной дозированной лекарственной формы, которая может содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Термин «фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители» означает, что вспомогательные вещества или носители являются подходящими для использования в фармацевтической технологии для получения композиций, имеющих медицинское применение. Соответствующие вспомогательные вещества и/или носители, а также их количества могут быть легко определены специалистами в данной области техники в зависимости от типа получаемой композиции. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения многоэлементная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением дополнительно содержит связующее вещество, щелочное вещество, способствующее скольжению вещество, поверхностно-активное вещество или их смесь.

Как упомянуто выше, способ согласно настоящему изобретению включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих активный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, и микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, причем стадия нанесения покрытия с модифицированным высвобождением включает одновременное распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные

вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40. Это означает, что способ осуществляют посредством распыления смеси, содержащей покровные вещества, и одновременное добавление ингредиентов, которые присутствуют в порошкообразной форме. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, которые определены согласно настоящему изобретению, имеет массовое соотношение от 5:95 до 30:70. Согласно варианту осуществления способ представляет собой определенный выше способ, в котором смесь содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:1 (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимого покровного вещества и (депарафинированный) шеллак в качестве покровного вещества с модифицированным высвобождением в массовом соотношении, составляющем от 5:95 до 30:70, в частности, от 8:92 до 20:80. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 385 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих активный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, как определено выше; при этом способ представляет собой способ, в котором скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 88 до 195 мг/мин на 1 кг инертного ядра. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 90:10 до 70:30. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая от 2,5 до 7,5% кишечнорастворимых покровных веществ и от 15 до 30% покровных веществ с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, в количестве, составляющем от 85 до 290 г растворителя на 1 кг инертного ядра, в частности, от 250 до 290 г растворителя на 1 кг инертного ядра, более конкретно, от 270 до 285 г растворителя на 1 кг инертного ядра

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, при этом способ представляет собой

способ, в котором скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 193 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 80:20 до 60:40. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь содержит от 2,5 до 5,5% кишечнорастворимых покровных веществ и от 20 до 35% покровных веществ с модифицированным высвобождением и представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, в количестве, составляющем от 85 до 100 г растворителя на 1 кг инертного ядра, в частности, от 90 до 95 г растворителя на 1 кг инертного ядра, более конкретно, от 280 до 290 г растворителя на 1 кг инертного ядра.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих активный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, как определено выше, или микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, выбранных из группы, которую составляют (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)спирт, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, вода и их смеси. Термин «спирт» означает «алкан», в котором по меньшей мере один атом водорода замещен гидроксильной группой, и который содержит такое число атомов углерода, которое указано в описании или формуле изобретения. Термин «алкан» означает насыщенный, разветвленный или линейный углеводород, который содержит такое число атомов углерода, которое указано в описании или формуле изобретения. Примеры представляют собой метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол и втор-бутанол. Термин «алкил» означает насыщенную линейную или разветвленную углеводородную цепь, которая содержит такое число атомов углерода, которое указано в описании или формуле изобретения. Примеры представляют собой, помимо прочих, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная и трет-бутильная группы. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или

более органических растворителей выбранный из группы, которую составляют этанол, 2-пропанол, метанол, ацетон, бутанон, этилацетат, вода и их смесь, в частности, выбранный из этанола, ацетона, воды и их смеси.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих активный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, и микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, при этом воздушный поток составляет от 0 до 20 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра, в частности, от 0 до 4 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра. Воздушный поток регулируют, используя систему типа анемометра для обнаружения впуска воздуха, установленную в канале между вентилятором и установкой для нанесения покрытия, или используя другую эквивалентную систему.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих активный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, и микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, при этом температура в сердцевине микросфер в течение стадии покрытия составляет от 5°C до 50°C, в частности, от 10°C до 30°C, более конкретно, от 15°C до 25°C. Эту температуру регулируют, используя калиброванный датчик PT100, который находится в непосредственном контакте с микросферами, подлежащими покрытию, но ее можно регулировать с применением эквивалентной системы.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает отдельное покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, и микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, при этом скорость вращения составляет от 0 до 50 об/мин, в частности, от 2 до 25 об/мин, более конкретно, от 10 до 20 об/мин. скорость вращения установки для нанесения покрытия можно регулировать любым способом, известным из документов предшествующего уровня техники. В частности, способ, используемый согласно настоящему изобретению, представляет собой способ, в котором применяется счетчик числа оборотов.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и промежуточный кишечнорастворимый

покровный слой; при этом стадия покрытия включает распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15% до 35% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением; при этом массовое соотношение между кишечнорастворимыми покровными веществами и покровными веществами с модифицированным высвобождением составляет от 15:85 до 25:75. В частности, смесь содержит от 4 до 7% по массе сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:1 (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимого покровного вещества и от 15 до 25% по массе (депарафинированного) шеллака в качестве покровного вещества с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 15:85 до 25:75.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает покрытие микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой; при этом стадия покрытия включает распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15 до 35%, в частности, от 20 до 35% покровных веществ с модифицированным высвобождением при этом массовое соотношение между кишечнорастворимыми покровными веществами и покровными веществами с модифицированным высвобождением составляет от 5:95 до 30:70. В частности, смесь содержит от 2,0 до 5% по массе сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:1 (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимого покровного вещества и от 25 до 35% по массе (депарафинированного) шеллака в качестве покровного вещества с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 15:85.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой; при этом стадия покрытия включает одновременно распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15 до 35% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 445 до 1000 г/мин на 1 кг инертного ядра, более конкретно, приблизительно 890 мг/мин на 1 кг микросфер; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 88 до 195 мг/мин на 1 кг инертного ядра, более конкретно, 178 мг/мин на 1 кг микросфер; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси,

содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 70:30, в частности, от 85:15 до 75:25, более конкретно, 83:17. Это означает, что способ осуществляют посредством распыления смеси, содержащей покровные вещества и одновременного добавления ингредиентов, которые присутствуют в порошкообразной форме. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, как определено согласно настоящему изобретению, имеет массовое соотношение от 10:90 до 30:70, в частности, от 15:85 до 25:75. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:1 (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимого покровного вещества и (депарафинированный) шеллак в качестве покровного вещества с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 15:85 до 25:75, в частности, от 18:82 до 22:78 и более конкретно, 20:80. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра, более конкретно, 890 мг/мин на 1 кг микросфер. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 88 до 195 мг/мин на 1 кг инертного ядра, более конкретно, 178 мг/мин на 1 кг микросфер. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме от 85:15 до 75:25, в частности, 83:17. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая от 2 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ, которые определены выше, в частности, представляют собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit L), и от 15 до 35% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, количество растворителей составляет от 275 до 290 г/мин на 1 кг микросфер, более конкретно, 282 г на 1 кг микросфер, при этом суммарная концентрация растворителей в смеси составляет от 72 до 78% по массе. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным

высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, как определено выше.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает покрытие микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой; при этом стадия покрытия включает одновременное распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5%, в частности, от 2 до 5,5%, по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15 до 35% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 25:75, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 193 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 80:20 до 60:40. Это означает, что способ осуществляется посредством распыления смеси, содержащей покровные вещества и одновременного добавления ингредиентов, которые присутствуют в порошкообразной форме. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, как определено согласно настоящему изобретению, имеет массовое соотношение от 5:95 до 30:70. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:1 (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимого покровного вещества и (депарафинированный) шеллак в качестве покровного вещества с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 25:75, в частности, от 5:95 до 15:85 и более конкретно, 9:91. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, 773 мг/мин на 1 кг инертного ядра. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме, в частности, талька, составляет от 193 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, 387 мг/мин на 1 кг инертного ядра. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от

75:25 до 65:35, более конкретно, 67:33. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая от 2,0 до 7,5% кишечнорастворимых покровных веществ и от 15 до 35% покровных веществ с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, суммарное количество растворителей составляет от 90 до 95 г на 1 кг микросфер, более конкретно, 93 г на 1 кг микросфер, при этом суммарная концентрация растворителей в смеси составляет от 65 до 70% по массе, более конкретно, 68% по массе растворителей. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая кишечнорастворимые покровные вещества и покровные вещества с модифицированным высвобождением, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, как определено выше.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют отдельно одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления смеси твердых веществ в порошкообразной форме составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 25:75. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, в количестве от 60 до 70% по массе. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая покровные вещества, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, 2-пропанол, метанол, ацетон, бутанон, этилацетат и вода или их смесь.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой осуществляют

отдельно одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления смеси твердых веществ в порошкообразной форме составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 25:75; при этом покровное вещество выбрано из группы, которую составляют поливинилпирролидон, шеллак, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза и их смесь, в частности, смесь поливинилпирролидона и шеллака. В частности, смесь, содержащая от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, представляет собой смесь твердых покровных веществ, содержащую поливинилпирролидон К30 и (депарафинированный) шеллак в массовом соотношении от 10:90 до 18:82 (эти значения представляют собой эквивалент массового соотношения поливинилпирролидона и шеллака от 20:80 до 30:70). Более конкретно, используют смесь раствора 20 мас.% поливинилпирролидона К-30 в этаноле и раствора 40 мас.% (депарафинированного) шеллака в этаноле при массовом соотношении, составляющем от 20:80 до 40:60, в частности, 30:70.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой осуществляют отдельно одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ, и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; в котором скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления смеси твердых веществ в порошкообразной форме составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 30:70. Согласно варианту осуществления способ

представляет собой способ, в котором смесь, содержащая от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, суммарное количество растворителей составляет от 61 до 71 г на 1 кг инертного ядра, более конкретно, 66 г на 1 кг инертного ядра, при этом суммарная концентрация растворителей в смеси составляет от 0 до 70% по массе. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором в качестве порообразующего вещества выбирают тальк, микронизированный сахар, хлорид натрия или калия и их смесь, в частности, тальк. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая покровные вещества, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, как определено выше. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой осуществляют отдельно одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ, и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено выше, при этом фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, которую составляют одно или более способствующих скольжению веществ, наполнителей, способствующих впитыванию влаги веществ или их смеси.

Термин «способствующее скольжению вещество» означает вещество, которое улучшает характеристики текучести порошкообразных смесей в сухом состоянии. Материалы, обычно используемые в качестве способствующего скольжению вещества, представляют собой стеарат магния, коллоидный диоксид кремния или тальк. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения композиция представляет собой композицию, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают одно или более способствующих скольжению веществ; при этом присутствует предпочтительно коллоидный диоксид кремния и предпочтительнее Aerosil 200 Pharma.

Термин «наполнитель» означает материал, который добавляют для увеличения объема дозированной лекарственной формы, когда активный ингредиент не присутствует в достаточном количестве. Материалы, обычно используемые в качестве наполнителя, представляют собой лактоза, сахароза, маннит, дигидрат дикальцийфосфата, крахмал, целлюлоза и микрокристаллическая целлюлоза. Согласно варианту осуществления

настоящего изобретения композиция представляет собой композицию, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители представляют собой один или более наполнителей; при этом предпочтительно присутствует сахароза, крахмал или микрокристаллическая целлюлоза.

Термин «способствующее впитыванию влаги вещество» означает материал, который имеет способность втягивать воду в пористую структуру устройства доставки. Оно обладает возможностью обеспечения физической сорбции воды. Роль способствующего впитыванию влаги вещества заключается в том, чтобы выступать в качестве носителя и упрощать поступление воды к внутренней поверхности ядра. Материалы, обычно используемые в качестве способствующего впитыванию влаги вещества, представляют собой лаурилсульфат натрия, каолин, диоксид титана, оксид алюминия, бентонит, двойной силикат магния и алюминия, повидон и коллоидный диоксид кремния (Aerosil). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения композиция представляет собой композицию, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители представляют собой один или более способствующих впитыванию влаги веществ; предпочтительно каолин, диоксид титана, оксид алюминия, бентонит, двойной силикат магния и алюминия, повидон и коллоидный диоксид кремния (Aerosil). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения композиция представляет собой композицию, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители представляют собой одно или более способствующих впитыванию влаги веществ; предпочтительно присутствует повидон или коллоидный диоксид кремния (Aerosil) или их смесь.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой осуществляют отдельно одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено выше, в котором скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость распыления потока порошкообразной смеси составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме порошкообразный смесь составляет от 15:85 до 30:70. Согласно

варианту осуществления доксиламин или соответствующая фармацевтически приемлемая соль, в частности, сукцинат доксиламина, имеет размер частиц, равный или составляющий менее чем 100 мкм.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, гидрохлорид пиридоксина, в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, в частности, 40% (депарафинированного) шеллака в этаноле, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и порошкообразной смеси составляет от 25:75 до 40:60.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, гидрохлорид пиридоксина, в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 25:75 до 40:60; и покровное вещество выбрано из группы, которую составляют микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), поливинилпирролидон (PVP), шеллак, полиэтиленгликоль (PEG) 6000, гуаровая камедь и крахмал, в частности, (депарафинированный) шеллак.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности,

гидрохлорида пиридоксина, в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 25:75 до 40:60; и массовое соотношение между терапевтически эффективным количеством пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, гидрохлоридом пиридоксина в порошкообразной форме и смесью, содержащая покровные вещества, составляет от 25:75 до 40:60, в частности, массовое соотношение составляет 1:2.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, гидрохлорид пиридоксина в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 25:75 до 40:60, и пиридоксин или соответствующая фармацевтически приемлемая соль, в частности, гидрохлорид пиридоксина, имеет размер частиц, равный или составляющий менее чем 100 мкм.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия инертного ядра, на которой отдельно осуществляют одновременное распыление смеси, содержащей от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом смесь, содержащая одно или более покровных веществ, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, в частности, количество растворителей составляет от 65 до 83 г на 1 кг микросфер, более конкретно, 71 г на 1 кг микросфер, причем суммарная концентрация растворителей в смеси составляет от 55 до 70% по массе, более конкретно, 60% по массе растворителей. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая

покровные вещества, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, как определено выше.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, и добавление от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 87:13 до 93:7.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% кишечнорастворимых покровных веществ и добавление от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 87:13 до 93:7 и кишечнорастворимое покровное вещество, как определено выше, представляет собой, в частности, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit L).

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% по массе кишечнорастворимых покровных

веществ и добавление от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, 910 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и порошкообразной смесью составляет от 87:13 до 93:7, в частности, 90:10; и порообразующее вещество, как определено выше, представляет собой, в частности, тальк.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющий внутренний активный высвобождение покровный слой посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и добавление от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра, в частности, 5,7 г на 1 кг инертного ядра, порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом смесь, содержащая от 5 до 15% по массе кишечнорастворимых покровных веществ, представляет собой смесь дополнительно содержащая один или более органических растворителей, в частности, суммарное количество растворителей составляет от 48 до 55 г на 1 кг инертного ядра, более конкретно, 51 г на 1 кг инертного ядра, причем суммарная концентрация растворителей в смеси составляет от 85 до 95% по массе, более конкретно, 90% по массе растворителей. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором смесь, содержащая покровные вещества, представляет собой раствор, дополнительно содержащий один или более органических растворителей, как определено выше.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли посредством:

- покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавления порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей

покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли посредством:

- покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный высвобождение покровный слой посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% кишечнорастворимых покровных веществ, и добавления от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 87:13 до 93:7;

и

- покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавления порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли посредством:

- отдельного покрытия инертного ядра посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавления порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления смеси твердых веществ в порошкообразной форме составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 25:75;

- покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% кишечнорастворимых покровных веществ, и добавления от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 87:13 до 93:7;

и

- покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавления порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость

добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли посредством:

- покрытия микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющий внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления одновременное распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавления порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ включает получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли посредством:

- отдельного покрытия инертного ядра посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, и добавления терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и порошкообразной смеси составляет от 25:75 до 40:60; и

- покрытия микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, сукцината доксиламина, имеющих внутренний активный покровный слой

посредством одновременного распыления одновременное распыление смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавления порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра, в частности, от 85 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

Согласно варианту осуществления каждая из стадий покрытия происходит при температуре, составляющей от 10°C до 30°C, в частности, от 15°C до 25°C, более конкретно, от 17°C до 22°C.

Согласно варианту осуществления каждая из стадий покрытия происходит при воздушном потоке, составляющем от 0 до 20 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра, в частности, от 0 до 4 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра. Воздушный поток регулируют с применением системы типа анемометра для обнаружения впуска воздуха, установленной в канале между вентилятором и установкой для нанесения покрытия, или с применением другой эквивалентной системы.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает одну или более дополнительных стадий отдельного высушивания каждой из множества микросфер, получаемых на каждой стадии покрытия, в целях удаления растворителей и влаги; и необязательно еще одну дополнительную стадию просеивания множества микросфер, если наблюдается агломерация порошка с образованием гранул. Согласно варианту осуществления стадии высушивания происходят при температуре, составляющей от 20°C до 60°C; предпочтительно от 25°C до 45°C.

Согласно конкретному варианту осуществления стадии высушивания между стадиями покрытия происходят в течение не менее чем одного часа при температуре от 15°C до 45°C, скорости установки для нанесения покрытия от 0 до 10 об/мин и воздушном потоке, составляющем более чем 1 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра.

Согласно конкретному варианту осуществления стадия высушивания наружного покрытия микросфер происходит в течение не менее чем 8 часов и не более чем 12 часов при температуре, составляющей от 15°C до 60°C, предпочтительно от 25°C до 50°C, более

конкретно, от 40°C до 45°C, скорости установки для нанесения покрытия от 0 до 10 об/мин и воздушном потоке, составляющем более чем 1 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает одну или более дополнительных стадий просеивания множества микросфер до тех пор, пока в результате просеивания не будет получен размер от равного или составляющего более чем 500 мкм до равного или составляющий менее чем 1500 мкм, в частности, от равного или составляющего более чем 600 мкм до равного или составляющий менее чем 1320 мкм, более конкретно, от равного или составляющего более чем 710 мкм до равного или составляющий менее чем 1180 мкм.

Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляет профиль растворения, согласно которому:

от 10% до 35% по массе содержания доксиламина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 45% до 70% по массе первоначального содержания доксиламина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания доксиламина;

от 10% до 35% по массе содержания пиридоксина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 40% до 65% по массе первоначального содержания пиридоксина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания пиридоксина; и

при этом профиль растворения измеряют с применением устройства (корзины) типа II согласно фармакопее США (USP), помещая композицию в 900 мл соответствующей среды/буферного раствора при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит:

первое множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 7 до 11% по массе одного или более покровных веществ и от 20 до 28% по массе одного или более порообразующих веществ; и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

- промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, содержащий от 45 до 65% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ и от 55 до 35% по массе одного или более порообразующих веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий от 8 до 14% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, от 38 до 46% по массе одного или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и от 42 до 52% по массе одного или более порообразующих веществ;

и

второе множество микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 14 до 20% по массе одного или более покровных веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий от 2 до 6% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и от 50 до 65% по массе одного или более порообразующих веществ.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает дополнительную стадию инкапсулирования первого множества микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и второе множество микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли в капсулах, в частности, в твердых капсулах.

Стадия инкапсулирования может быть осуществлена способами, известными в технике.

Во всем тексте описания и формулы настоящего изобретения слово «включать» и его видоизменения не предназначены для исключения других технических признаков,

добавок, компонентов или стадий. Кроме того, слово «включать» охватывает значение «состоять из». Дополнительные объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием или могут быть усвоены в процессе практического осуществления настоящего изобретения. Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение распространяется на все возможные сочетания конкретных и предпочтительных вариантов осуществления, которые описаны в настоящем документе.

### **Примеры**

#### **1. Способ изготовления капсул, содержащих микросферы сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина согласно настоящему изобретению**

##### **1.1. Количественный состав твердой капсулы**

Количество каждого из ингредиентов в расчете на капсулу определено следующим образом:

Ингредиент	Количество в расчете на капсулу (мг)	Функция
Активные ингредиенты		
Сукцинат доксиламина	10,0	Активный ингредиент
Гидрохлорид пиридоксина	10,0	Активный ингредиент
Вспомогательные вещества		
Сахарные шарики	79,5	Инертное ядро
Шеллак (депарафинированный)	7,6	Покровное вещество
Поливинилпирролидон (повидон К-30)	0,2	Покровное вещество
Тальк	9,5	Порообразующее вещество
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L)	1,1	Кишечнорастворимое покровное вещество
Безводный коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	0,7	Препятствующее слеживанию и способствующее скольжению вещество
Твердая желатиновая капсула <sup>(1)</sup>	48	Количество доз в упаковке
Масса наполнителя капсулы	118,6	

Полная масса капсулы	166,6
----------------------	-------

<sup>(1)</sup> Желатиновая капсула содержит 0,0211% индигопина синего 2 FD&C (E132), 0,01% хинолинового желтого (E104), 1,8% диоксида титана (E171) и желатин, составляющий остальную массу до 100%.

## 1.2. Количественный состав множества микрофер

### 1.2.1. Состав микрофер сукцината доксиламина

Количество каждого из ингредиентов в расчете на партию, составляющую приблизительно 180 кг микрофер сукцината доксиламина, определено следующим образом:

Слой микрофер	Ингредиенты	Функция	Количество в расчете на партию (кг)
Сердцевина	Сахарные шарики из сахарозы и крахмала	Инертное ядро	112,564
Внутренний активный покровный слой	Сукцинат доксиламина	Активный ингредиент	30,200
	Тальк	Порообразующее вещество	10,067
	Безводный коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	Препятствующее слеживанию и способствующее скольжению вещество	2,013
	Поливинилпирролидон (20% раствор в этаноле, повидон К-30)	Раствор покровного вещества	3,020
	Шеллак (депарафинированный, 40% раствор в этаноле)	Раствор покровного вещества	8,419
Промежуточный кишечнорастворимый слой	Тальк	Порообразующее вещество	0,641
	Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1)	Смесь кишечнорастворимых покровных веществ	6,406

	(Eudragit L, 10% раствор в ацетоне)		
Наружный слой с модифицированным высвобождением	Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L, 10% раствор в ацетоне)	Смесь кишечнорастворимых покровных веществ	21,155
	Шеллак (депарафинированный, 40% раствор в этаноле)	Раствор покровного вещества с модифицированным высвобождением	21,156
	Тальк	Порообразующее вещество	9,425
Полная сухая масса: 180,14			

#### 1.2.2. Состав микросфер гидрохлорида пиридоксина

Количество каждого из ингредиентов в расчете на партию, составляющую приблизительно 180 кг микросфер гидрохлорида пиридоксина, определено следующим образом:

Слой микросфер	Ингредиенты	Функция	Количество в расчете на партию (кг)
Сердцевина	Сахарные шарики из сахарозы и крахмала	Инертное ядро	129,285
Внутренний активный покровный слой	Гидрохлорид пиридоксина	Активный ингредиент	30,600
	Шеллак (депарафинированный, 40% раствор в этаноле)	Раствор покровного вещества	15,300
Наружный слой с модифицированным высвобождением	Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L, 10% раствор в ацетоне)	Смесь кишечнорастворимых покровных веществ	4,896
	Шеллак	Раствор покровного	12,677

	(депарафинированный, 40% раствор в этаноле)	вещества с модифицированным высвобождением	
	Тальк	Порообразующее вещество	8,743
Полная сухая масса: 180,31			

### 1.3. Способ получения посредством нанесения порошка

#### 1.3.1. Множество микросфер сукцината доксиламина

##### А. Получение фаз

Фаза 1 – порошкообразная смесь для получения внутреннего активного покровного слоя: сукцинат доксиламина, Aerosil 200 Pharma и тальк в указанных выше количествах смешивали в установке для нанесения покрытия.

Фаза 2 – раствор связующего вещества для получения внутреннего активного покровного слоя: повидон К30 (20% раствор в этаноле) и (депарафинированный) шеллак 40% в этаноле смешивали в указанных выше количествах.

Фаза 3 – раствор покровного вещества для получения наружного покрытия: (депарафинированный) шеллак (40% раствор в этаноле) и Eudragit L (10% раствор в ацетоне) смешивали в указанных выше количествах.

##### В. Способ получения

##### - Внутренний активный покровный слой

Сахарные шарики помещали в установку для нанесения покрытия, а затем раствор связующего вещества (фазу 2) распыляли на сахарные шарики, поддерживая вращение в установке для нанесения покрытия, при скорости распыленного потока, составляющей 100 г/мин. В процессе распыления фазы 2 порошкообразную смесь (фазу 1) наносили (в твердой форме) на сахарные шарики при скорости добавления твердой фазы, составляющей 370 г/мин. Стадию распыления осуществляли при скорости вращения, составляющей 16 об/мин, поддерживая температуру сердцевины микросфер на уровне от 17°C до 22°C и воздушный поток, составляющий менее чем 100 м<sup>3</sup>/ч.

Полученные таким способом покрытые микросферы высушивали в течение не менее чем 2 часов при комнатной температуре, продолжая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, и воздушном потоке, составляющем более 130 м<sup>3</sup>/ч, получая высушенные покрытые микросферы с внутренним активным покровным слоем, содержащим активный ингредиент. В случае необходимости можно просеивать высушенные микросферы и отбрасывать имеющие нежелательные размеры частицы, порошки и агрегаты.

### - Промежуточный кишечнорастворимый покровный слой

На покрытые активные микросферы, полученные на предшествующей стадии, распыляли смесь Eudragit L (10% раствор в ацетоне) при скорости распыленного потока, составляющей 100 г/мин на 1 кг инертного ядра. В процессе распыления Eudragit тальк в твердой форме наносили на микросферы, получая микросферы, содержащие внутренний активный покровный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, при скорости добавления твердой фазы, составляющей 10 г/мин, и при скорости вращения, составляющей 16 об/мин, поддерживая температуру сердцевины микросфер на уровне от 17°C и 22°C и воздушный поток, составляющий менее чем 100 м<sup>3</sup>/ч. Полученные покрытые микросферы высушивали в течение не менее чем одного часа при комнатной температуре, продолжая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 и 10 об/мин, и воздушном потоке, составляющем более 130 м<sup>3</sup>/ч.

### - Наружный покровный слой с модифицированным высвобождением

Затем фазу 3 распыляли на двухслойные покрытые микросферы, полученные на предшествующей стадии, при скорости распыленного потока, составляющей 100 г/мин. В процессе распыления фазы 3 наносили тальк в твердой форме при скорости добавления твердой фазы, составляющей 20 г/мин, и при скорости вращения, составляющей 16 об/мин, поддерживая температуру сердцевины микросфер на уровне от 17°C до 22°C и воздушный поток, составляющий менее чем 100 м<sup>3</sup>/ч. Полученные покрытые микросферы высушивали в течение не менее чем 8 часов и вплоть до 12 часов при температуре от 40 до 45°C, продолжая вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, с воздушным потоком, составляющим более 130 м<sup>3</sup>/ч.

Полученные таким способом микросферы имеют заданный профиль растворения. В случае необходимости высушенные микросферы можно просеивать, чтобы отбрасывать имеющие нежелательные размер частицы, порошки и агрегаты.

Полученные таким способом микросферы с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина хранили по 50 кг в герметичных двухслойных мешках из полиэтилена для пищевых продуктов и фармацевтических изделий внутри герметичных барабанов из полиэтилена высокой плотности.

### 1.3.2. Множество микросфер гидрохлорида пиридоксина

#### A. Получение фаз

Фаза 4 – покровный раствор для получения наружного покрытия: (депарафинированный) шеллак (40% раствор в этаноле) и Eudragit L (10% раствор в ацетоне) смешивали в указанных выше количествах.

#### B. Способ получения

#### - Внутренний активный покровный слой

Сахарные шарики помещали в установку для нанесения покрытия, а затем раствор (депарафинированного) шеллака (40% раствор в этаноле) распыляли на сахарные шарики, поддерживая скорость вращения, составляющую 16 об/мин, и скорость распыленного потока, составляющую 100 г/мин, в установке для нанесения покрытия. В процессе распыления 40% раствора (депарафинированного) шеллака в этаноле наносили гидрохлорид пиридоксина в твердой форме на сахарные шарики при скорости добавления твердой фазы, составляющей 200 г/мин, поддерживая температуру сердцевины микросфер на уровне от 17°C до 22°C и воздушный поток, составляющий менее чем 100 м<sup>3</sup>/ч.

Полученные таким способом покрытые микросферы высушивали в течение не менее чем 2 часов при комнатной температуре, продолжая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, с воздушным потоком, составляющим более чем 130 м<sup>3</sup>/ч, получая высушенные покрытые микросферы с внутренним активным покровным слоем, содержащим активный ингредиент. В случае необходимости высушенные микросферы можно просеивать, чтобы отбрасывать имеющие нежелательные размер частицы, порошки и агрегаты.

#### - Наружный покровный слой с модифицированным высвобождением

На покрытые активные микросферы, полученные на предшествующей стадии, фазу 4 распыляли при скорости потока, составляющей 100 г/мин. В процессе распыления растворной фазы 4 наносили тальк в твердой форме при скорости добавления твердой фазы, составляющей 50 г/мин, и скорости вращения, составляющей 16 об/мин, поддерживая температуру сердцевины микросфер на уровне от 17°C до 22°C и воздушном потоке, составляющем менее чем 100 м<sup>3</sup>/ч. Полученные покрытые микросферы высушивали в течение не менее чем 8 часов и вплоть до 12 часов при температуре от 40 до 45°C, продолжая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, с воздушным потоком, составляющим более 130 м<sup>3</sup>/ч.

Полученные таким способом покрытые микросферы имеют заданный профиль растворения. В случае необходимости высушенные микросферы можно просеивать, чтобы отбрасывать имеющие нежелательные размер частицы, порошки и агрегаты.

Полученные таким способом микросферы с модифицированным высвобождением гидрохлорида хранили по 50 кг в герметичных двухслойных мешках из полиэтилена для пищевых продуктов и фармацевтических изделий внутри герметичных барабанов из полиэтилена высокой плотности.

#### Наполнение капсул

В каждую твердую капсулу помещали 60 мг микросфер с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина и 60 мг микросфер с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина согласно настоящему изобретению, как определено выше, с применением автоматической машины для заполнения капсул Bosch Zanussi E48.

## 2. Исследование растворения

### Профиль растворения

Согласно заданному профилю растворения требуется, чтобы сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина в незначительной степени растворялись в условиях желудка, чтобы основная терапевтическая концентрация была достигнута в кишечном тракте вследствие высокой скорости растворения. В частности, способ получения согласно настоящему изобретению допускает получение капсул, наполненных такими микросферами с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина и микросферами с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина, причем эти капсулы проявляют профиль растворения, согласно которому:

от 10% до 35% по массе содержания доксиламина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 45% до 70% по массе первоначального содержания доксиламина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания доксиламина;

от 10% до 35% по массе содержания пиридоксина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 40% до 65% по массе первоначального содержания пиридоксина; и

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания пиридоксина,

при этом профиль растворения измеряют с применением устройства (корзины) типа II согласно фармакопее США (USP), помещая композицию в 900 мл соответствующей среды/буферного раствора при  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  и 100 об/мин.

### Условия в ванне для растворения

- Скорость мешалки: 100 об/мин
- Температура растворяющей среды:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Растворяющая среда: 0,1 N раствор хлористоводородной кислоты
- Объем резервуара: 900 мл
- Время: 1 час
- Растворяющая среда: pH 4,5; 0,05 M ацетатный буфер
- Объем резервуара: 900 мл
- Время: от 1 часа до 4 часов
- Растворяющая среда: pH 6,8; 0,05 M фосфатный буфер
- Объем резервуара: 900 мл
- Время: от 4 часов до 7 часов

#### Условия хроматографического анализа

- Получение образца: отбирают аликвоту, составляющую приблизительно 10 мл, и фильтруют ее через фильтр с мембраной 0,70 мкм, а затем фильтруют ее через другой фильтр с мембраной 0,22 мкм.

- Скорость потока: 1 мл/мин
- Колонка: Kromasil 100-5 C18,  $150 \times 4,0$  мм
- Фазы: метанол в воде
- Объем впрыскивания: 100 мкл
- Длина волны возбуждения: 220 нм
- Время хроматографирования: 25 минут.
- Водная фаза: буфер pH 5,0 – раствор 0,06 M ацетата аммония + 0,1% гексансульфоната натрия (PICB6):

- Градиент:

Время (минут)	Метанол (%)	Водная фаза (%)
0	20	80
4	32,5	80
8	100	50
13	100	50
17	20	80
25	20	80

#### Результаты

Профиль растворения капсулы согласно настоящему изобретению, которая содержит микросферы сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина

рН	Время (часов)	Растворенный сукцинат доксиламина (%)	Растворенный гидрохлорид пиридоксина (%)
1	0,5	11,3	9,3
	1	22,3	16,5
4,5	2	38,7	33,0
	3	47,6	44,0
	4	54,9	52,8
6,8	5	84,6	74,4
	6	93,8	90,2
	7	97,2	97,8

Профиль растворения, который описан выше, показывает, что капсулы согласно настоящему изобретению имеют требуемый профиль растворения. Таким образом, растворение сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина после их совместного введения в условия желудка составляет по меньшей мере 10% полного количества в течение одного часа, причем растворяется по меньшей мере 40% сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина в течение 4 часов после введения в условия двенадцатиперстной кишки (рН = 4,5), и растворяется по меньшей мере 80% сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина в течение 7 часов после введения в условия ободочной кишки.

#### **Список цитируемой литературы**

1. WO2013/123569
2. WO2016/029290

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ получения многоэлементных пероральных дозированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением, содержащих:

первое множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, одно или более покровных веществ и одно или более порообразующих веществ; и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

- промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ и одно или более порообразующих веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ, одно или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и одно или более порообразующих веществ;

и

второе множество микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, и одно или более покровных веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покровных веществ, одно или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и одно или более порообразующих веществ;

причем способ включает:

- получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли посредством покрытия микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой и промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до

7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40;

и

- получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли посредством покрытия микросфер пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 2,0 до 7,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 15,0 до 35,0% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и добавление порообразующих веществ в порошкообразной форме, при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, составляет от 300 до 1200 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 75 до 500 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

2. Способ по п. 1, причем способ включает:

- получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в п. 1, причем скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 88 до 195 мг/мин на 1 кг инертного ядра;

и

- получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в п. 1, причем скорость добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 193 до 425 мг/мин на 1 кг инертного ядра.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, причем способ включает:

- получение первого множества микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в п. 1, причем соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40;

и

- получение второго множества микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в п. 1, причем соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующих веществ в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором смесь содержит от 2,5 до 5,5% по массе кишечнорастворимых покровных веществ и от 18 до 30% по массе покровных веществ с модифицированным высвобождением.

5. Способ по любому из пп. 1-4, причем способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия, на которой отдельно осуществляют:

- покрытие микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный покровный слой, посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 5 до 15% кишечнорастворимых покровных веществ, и добавление от 5,5 до 6,0 г на 1 кг инертного ядра порообразующих веществ в порошкообразной форме; при этом скорость распыленного потока смеси, содержащей от 5 до 15% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 45 до 100 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порообразующего вещества в твердой форме составляет от 87:13 до 93:7;

и

- покрытие инертного ядра посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, и добавление терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли в порошкообразной форме, причем скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 45% одного или более покровных веществ, составляет от 385 до 850 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления твердого порошкообразного вещества составляет от 770 до 1700 мг/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между

скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и порошкообразной смеси составляет от 25:75 до 40:60.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором размер частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мкм до 250 мкм.

7. Способ по любому из пп. 1-6, причем способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая представляет собой покрытие инертного ядра посредством одновременного распыления смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, и добавление порошкообразной смеси терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 22 до 30% по массе порообразующих веществ и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; причем скорость распыленного потока смеси, содержащей от 30 до 40% по массе одного или более покровных веществ, составляет от 445 до 1000 мг/мин на 1 кг инертного ядра; скорость добавления смеси твердых веществ в порошкообразной форме составляет от 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг инертного ядра; и соотношение между скоростью распыленного потока смеси, содержащей покровные вещества, и скоростью добавления порошкообразной смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 25:75.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором порообразующее вещество имеет размер частиц от 1 мкм до 250 мкм.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой твердую капсулу, содержащую от 5 мг до 50 мг сукцината доксиламина на капсулу и от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина на капсулу.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором покровные вещества внутреннего активного покровного слоя микросфер доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли выбраны из группы, которую составляют поливинилпирролидон, шеллак, гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смесь; или, в качестве альтернативы,

порообразующее вещество выбрано из группы, которую составляют тальк, микронизированный сахар, хлорид натрия или калия и их смесь.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором кишечнорастворимое покрывное вещество выбрано из группы, которую составляют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат-фталат, альгинат натрия, ацетат-тримеллитат целлюлозы и их смесь.

13. Способ по любому из пп. 1-12, причем способ дополнительно включает дополнительную стадию отдельного высушивания каждой из множества микросфер, получаемых на каждой стадии покрытия, причем стадию высушивания осуществляют при температуре от 15°C до 60°C и воздушном потоке более 1 м<sup>3</sup>/ч на 1 кг инертного ядра в течение соответствующего периода времени до содержания менее чем 5000 ч./млн. каждого из растворителей, используемых в способе.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляет профиль растворения, согласно которому:

от 10% до 35% по массе содержания доксиламина растворяется к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1);

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 45% до 70% по массе первоначального содержания доксиламина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания доксиламина;

к окончанию первого часа в среде 0,1 N HCl (pH = 1) растворяется от 10% до 35% по массе содержания пиридоксина;

затем среду заменяет среда с pH = 4,5 (0,05 M ацетатный буфер), и к окончанию четвертого часа растворяется в совокупности от 40% до 65% по массе первоначального содержания пиридоксина;

затем среду заменяет среда с pH = 6,8 (0,05 M фосфатный буфер), и к окончанию седьмого часа растворяется в совокупности по меньшей мере 80% первоначального содержания пиридоксина; и

при этом профиль растворения измеряют с применением устройства (корзины) типа II согласно фармакопее США (USP), помещая композицию в 900 мл соответствующей среды/буферного раствора при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором многоэлементная пероральная дозированная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит:

первое множество микросфер с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 7 до 11% по массе одного или более покровных веществ и от 20 до 28% по массе одного или более порообразующих веществ; и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

- промежуточный кишечнорастворимый покровный слой, содержащий от 45 до 65% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ и от 55 до 35% по массе одного или более порообразующих веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий от 8 до 14% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, от 38 до 46% по массе одного или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и от 42 до 52% по массе одного или более порообразующих веществ;

и

второе множество микросфер с модифицированным высвобождением пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих:

- инертное ядро;

- внутренний активный покровный слой, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 14 до 20% по массе одного или более покровных веществ; и

- наружный покровный слой с модифицированным высвобождением, содержащий от 2 до 6% по массе одного или более кишечнорастворимых покровных веществ, от 30 до 45% по массе одного или более покровных веществ с модифицированным высвобождением и от 50 до 65% по массе одного или более порообразующих веществ.