

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046180**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.14

(21) Номер заявки
201992116

(22) Дата подачи заявки
2018.03.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ФЛОРОГЛЮЦИНОЛА И ТРИМЕТИЛФЛОРОГЛЮЦИНОЛА

(31) 62/468,501

(32) 2017.03.08

(33) US

(43) 2020.01.29

(86) PCT/US2018/021505

(87) WO 2018/165404 2018.09.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНРКС ФАРМА, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
**Патель Пиюш, Пирс Кэтрин,
Исейксон Джонатан (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013087410

"ANNEX I, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: SPASFON, coated tablet ED - ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS", INTERNET CITATION, 21 October 2008 (2008-10-21), pages 103-105, XP002675674, Retrieved from the Internet: URL:[http://www.legemiddelverket.no/upload/Core % 20safety % 20profiles/CSP % 20phloroglucinol % 20200909.PDF](http://www.legemiddelverket.no/upload/Core%20safety%20profiles/CSP%20phloroglucinol%20200909.PDF) [retrieved on 2012-05-07] the whole document

ANITA ANNAH ZI ET AL.: "Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome", WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 20, no. 20, 28 May 2014 (2014-05-28), pages 6031-6043, XP055356010, CN, ISSN: 1007-9327, DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6031, the whole document

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции флороглуцинола и/или триметилфлороглуцинола и/или их фармацевтически приемлемой соли для перорального введения пациенту.

B1

046180

046180 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

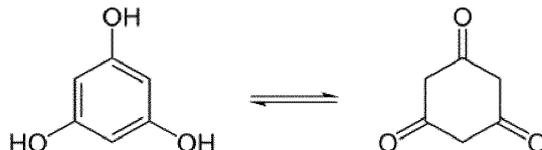
Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США № 62/468501, поданной 8 марта 2017 г., полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим флороглюцинол, триметилфлороглюцинол, их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации.

Уровень техники, к которому относится изобретение

Флороглюцинол химически представляет собой бензолтриол, в частности 1,3,5-бензолтриол. Он имеет симметричный паттерн замещения аренов, характерный для трехзамещенного бензола. Являясь енолом по типу, он существует в двух таутомерных формах, которые находятся в равновесии: 1,3,5-тригидроксибензол, который имеет фенол-подобный характер, и 1,3,5-циклогексантрион (флороглюцин), который имеет кетон-подобный характер.



Три гидроксильных группы могут быть метилированы с образованием 1,3,5-триметоксибензола (триметилфлороглюцинола). Ацилированные производные флороглюцинола обладают активностью ингибирования синтазы жирных кислот.

Флороглюцинол (Phloroglucin™, Phloroglucinol™, Spasfon) используют в медицине в качестве неспецифического спазмолитического средства. Он обладает очень слабыми антихолинергическими свойствами и оказывает его основное действие путем прямого расслабления гладкомышечных клеток. Его используют для лечения спазмов, определяемых как непроизвольное сокращение мышц кровеносных и других сосудов, бронхов, кишечника, мочеточников и желчного пузыря. Конкретные применения включают лечение, например, спазмов мочевыводящих путей, камней в желчном пузыре, схваткообразной боли и связанных с ней желудочно-кишечных расстройств, почечной колики и спастических состояний желчных путей, ассоциированных с умеренной болью в животе. Расслабление гладкомышечных клеток является в высокой степени селективным, воздействуя на мочеточник и желчные пути в большей степени, чем на кишечник и сосудистое русло. Часть его релаксирующих свойств является следствием ингибирования фермента катехол-О-метилтрансферазы. Триметилфлороглюцинол имеет сходный фармакологический и токсикологический профиль с флороглюцинолом, однако длительность действия триметилфлороглюцинола приблизительно в шесть раз выше длительности действия флороглюцинола.

Введение флороглюцинола противопоказано пациентам с гиперчувствительностью к флороглюцинолу или его метилированной форме, однако противопоказания не определены. Известно, что он нечасто вызывает кожную гиперчувствительность (аллергические кожные реакции). Как для внутривенного, так и для внутримышечного введения флороглюцинола сообщалось об анафилактическом шоке.

Флороглюцинол используют для лечения функциональных нарушений кишечника (FBD), также называемых функциональным заболеванием кишечника. Диагностическими критериями (Rome III) являются симптомы, длящиеся более шести месяцев, которые возникают в течение по меньшей мере трех дней в месяц на основе оценки в течение трех месяцев; типичными первоначальными жалобами являются боль в животе, облегчаемая дефекацией, и нарушение транзита. Диагноз ставится путем исключения основных органических нарушений, таких как болезнь Крона или рак ободочной и прямой кишки. Главной целью лечения является восстановление нормального желудочно-кишечного транзита и облегчение боли путем смягчения преобладающих симптомов - запора и диареи.

Синдром раздраженного кишечника (IBS) является наиболее частой причиной FBD. Оцененная распространенность IBS на настоящий момент в общей взрослой популяции составляет приблизительно 8%. IBS представляет собой хроническое состояние с острыми эпизодами, характеризующимися болью в животе и/или вздутием, ассоциированными с дефекацией, и/или изменениями ритма опорожнения кишечника (диарея и/или запор). Симптомы флюктуируют и, как правило, обостряются при стрессе от жизненных обстоятельств. Патогенез включает висцеральную гиперчувствительность и/или увеличенную или дезорганизованную двигательную активность тонкого кишечника и/или толстого кишечника. Индивидуумы с IBS с преобладанием диареи имеют больше сокращений тощей кишки в ходе фазы II мигрирующего комплекса пищеварительного тракта и после приема пищи, чем здоровые индивидуумы, причем существует взаимосвязь между появлением болевых эпизодов и началом двигательной активности тощей кишки. Эпизоды боли также связаны с измененными физическими сокращениями толстого кишечника и увеличенной способностью отвечать как на эффекты приема пищи, так и на стресс. Висцеральная боль и измененная подвижность кишечника могут зависеть от измененных моторных рефлексов в результате увеличенной чувствительности пищеварительного тракта, что обосновывает использование спазмолитических средств, таких как флороглюцинол, для кратковременного лечения острых болевых эпизодов.

Гиперактивный мочевой пузырь и неотложное недержание мочи являются разговорными терминами для состояния, при котором ощущение потребности к опорожнению мочевого пузыря возникает внезапно, часто интенсивно, и без предупреждения. Мышца мочевого пузыря сжимается, выталкивая мочу из мочевого пузыря и вызывая истечение. Спазмы описывают как схваткообразную боль по типу интенсивных менструальных болей или родовых схваток, и иногда с ощущением жжения. Этиологическими факторами спазмов мочевого пузыря могут быть рацион, медикаментозное лечение, изменение кровоснабжения нервов, расслабляющих мочевой пузырь, инфекция, недавняя хирургическая операция, повреждение нерва, повреждение мышцы и т.д.

У индивидуумов с FBS, IBS и гиперактивностью мочевого пузыря качество жизни ухудшается. Целью терапии является восстановление регулярного кишечного транзита, контролируемого опорожнения мочевого пузыря и устранение боли. Терапию комбинируют с образом жизни (избегание продуктов питания, которые обостряют симптомы, регулярные физические нагрузки) и изменениями рациона (увеличение употребления волокон, если симптомом является запор, и уменьшение употребления волокон, если симптомом является диарея). Фармакологическое лечение представляет собой введение спазмолитических средств, в частности, когда основными симптомами являются боль в животе и вздутие.

Флороглуцинол может лечить FBS и IBS путем усиления двигательной реакции ректосигмовидного отдела. Однако его нормативные показатели были недостаточными, так что он не был одобрен для терапии в США.

Флороглуцинол вводят перорально, в одном варианте осуществления в дозе 80 мг вплоть до 6 раз в сутки, и в другом варианте осуществления в дозе 80 мг вплоть до 3 раз в сутки. Типичная пероральная доза для контроля спастических состояний мочевыводящих путей составляет 80 мг шесть раз в сутки; в некоторых исследованиях описывалась перорально вводимая доза 80 мг 3 раза в сутки. Используется парентеральный путь в дозе 40 мг 2-3 раза в сутки, однако в настоящее время он не рекомендован. Типичная доза для ректального введения при спазмах мочевого пузыря и спазмах желчных путей составляет 150 мг 3 раза в сутки.

Флороглуцинол имеет максимальную концентрацию в крови 677 нг/мл, достигаемую через 20 мин после однократной пероральной дозы 160 мг. Его биодоступность (всасывание) после пероральной дозы составляет 47%, а метаболизм в основном происходит в почках. Флороглуцинол экскретируется с мочой в основном в виде гидроксированных метаболитов, глюкуроно- и сульфоконъюгатов, и частично в виде немодифицированного лекарственного средства. Он имеет короткое время полужизни в плазме, составляющее 1,5 ч.

Распространенность IBS ассоциирована со страной и используемыми диагностическими критериями; она варьируется от 1% до 20%. Одно французское исследование было основано на обзоре, и его проводили посредством анкеты самостоятельного заполнения у 20000 индивидуумов, получив распространенность 4,7%, определенную в соответствии с критериями Rome II (4,36%-5,04%). Другое французское исследование представляло собой обзор на основе телефонного опроса 8221 индивидуумов, и оно дало оцененную распространенность 12%, определенную в соответствии с критериями Маннинга (без учета длительности симптома, 2,5% с включением длительности симптома), 2,1% в соответствии с Rome I и 1% в соответствии с критериями Rome II. Отсутствуют эпидемиологические исследования, в которых оценивалась распространенность IBS в соответствии с современными критериями (Rome III); распространенность в соответствии с критериями Rome III должна быть более высокой, чем распространенность в соответствии с критериями Rome II, поскольку критерии Rome III являются менее ограничительными с точки зрения длительности активных симптомов (симптомы должны присутствовать в течение по меньшей мере шести месяцев для критериев Rome III по сравнению с одним годом для критериев Rome II).

Необходимы новые композиции, содержащие одно или несколько из флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли, которые высвобождают флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пероральным дозированным единицам. Пероральные дозированные единицы включают состав немедленного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола,

триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N раствор HCl, при приблизительно 37°C. Пероральные дозированные единицы также содержат состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере прибли-

тельно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.

В других вариантах осуществления изобретение относится к пероральным дозированным единицам, содержащим множество сфер, причем каждая сфера содержит состав немедленного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl раствор при приблизительно 37°C; и множество сфер, где каждая сфера содержит состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.

В следующих вариантах осуществления изобретение относится к пероральным дозированным единицам, содержащим множество сфер. В некоторых аспектах каждая сфера содержит сердцевину, которая имеет форму состава немедленного высвобождения, содержащего флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч, при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl раствор при приблизительно 37°C. Сферы также содержат покрытие над сердцевиной, которое представляет собой (i) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C; (ii) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы в течение после от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C; или (iii) комбинацию (i) и (ii).

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения спастического состояния у индивидуума, включающим введение индивидууму пероральной дозированной единицы, описанной в настоящем описании.

Другие аспекты и варианты осуществления изобретения станут хорошо понятными из приведенного ниже подробного описания изобретения.

Краткое описание чертежей

Настоящая заявка станет более понятной при прочтении в сочетании с прилагаемыми чертежами. Для иллюстрации настоящего изобретения на чертежах представлены иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения; однако описанное в настоящем описании изобретение не ограничивается конкретными описанными композициями, способами, устройствами и системами. Кроме того, чертежи не обязательно изображены в масштабе.

На фиг. 1 представлен репрезентативный профиль высвобождения лекарственного средства для состава немедленного высвобождения (IR) и состава модифицированного высвобождения по изобретению.

На фиг. 2 представлен имитированный профиль флороглуцинола в плазме из части немедленного высвобождения и части модифицированного высвобождения по изобретению.

На фиг. 3 представлена двухслойная таблетка по изобретению со слоями немедленного высвобождения и модифицированного высвобождения.

На фиг. 4 представлена трехслойная таблетка по изобретению, содержащая слои немедленного высвобождения, модифицированного высвобождения и буферный слой.

На фиг. 5 представлена таблетка по изобретению с матриксом модифицированного высвобождения и покрытием немедленного высвобождения.

На фиг. 6 представлена капсула по изобретению, содержащая таблетку немедленного высвобождения, пробку и таблетку модифицированного высвобождения с осмотической системой.

На фиг. 7 представлена капсула по изобретению, содержащая сферы немедленного высвобождения и модифицированного высвобождения.

На фиг. 8 представлена капсула по изобретению, содержащая минитаблетки немедленного и модифицированного высвобождения.

На фиг. 9 представлена капсула по изобретению, содержащая гранулы немедленного высвобождения и модифицированного высвобождения.

На фиг. 10 представлена капсула по изобретению, содержащая сферы модифицированного высвобождения, покрытые слоем немедленного высвобождения.

На фиг. 11 представлена прессованная таблетка по изобретению, содержащая гранулы немедленно высвобождения и покрытую таблетку модифицированного высвобождения, заключенную в прессованную таблетку.

На фиг. 12 представлена прессованная таблетка немедленного высвобождения по изобретению, в которой в таблетку немедленного высвобождения заключена таблетка модифицированного высвобождения.

На фиг. 13 представлена таблетка модифицированного высвобождения по изобретению, суспендированная в жидкости немедленного высвобождения.

На фиг. 14 представлено саше по изобретению, содержащее смесь сфер или гранул немедленного высвобождения и модифицированного высвобождения.

На фиг. 15 представлено саше по изобретению, содержащее шипучие сферы или гранулы немедленного высвобождения и покрытые сферы или гранулы модифицированного высвобождения.

На фиг. 16 представлена таблетка по изобретению, в которой промежуточные слои разделены полосолами.

На фиг. 17 представлена перорально дезинтегрирующаяся таблетка по изобретению, содержащая покрытые частицы, сферы или гранулы лекарственного средства отсроченного/модифицированного высвобождения; на вставке представлено лекарственное средство в полимерном матриксе.

На фиг. 18 представлена капсула по изобретению, содержащая раствор лекарственного средства и покрытые частицы, гранулы или сферы лекарственного средства отсроченного/модифицированного высвобождения.

На фиг. 19 представлен мягкий гель по изобретению, содержащий раствор лекарственного средства и покрытые частицы, гранулы или сферы лекарственного средства отсроченного/модифицированного высвобождения.

На фиг. 20 представлен жидкий носитель по изобретению, содержащий покрытые сферы, частицы или гранулы лекарственного средства модифицированного высвобождения.

На фиг. 21 представлен профиль отсроченного высвобождения для состава немедленного высвобождения/модифицированного высвобождения согласно примеру 1.

Подробное описание изобретения

В рамках настоящего изобретения форма единственного числа включает множественное число указанных объектов, и указание на конкретную числовую величину включает по меньшей мере эту конкретную величину, если контекст не указывает на иное. Таким образом, например, указание на "материал" представляет собой указание на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т.д.

Определение "приблизительно" следует считать описывающим диапазон, определяемый абсолютными величинами двух конечных величин. Например, выражение "от приблизительно 2 до приблизительно 4" также описывает диапазон "от 2 до 4". При использовании для определения одного числа термин "приблизительно" может относиться к плюс или минус 10% от указанного числа и включает указанное число. Например, "приблизительно 10%" может указывать на диапазон от 9% до 11%, и "приблизительно 1" означает от 0,9 до 1,1.

Когда приведен перечень, если нет иных указаний, то следует понимать, что каждый индивидуальный элемент этого перечня и каждую комбинацию этого перечня следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов осуществления, представленных как "А, В или С" следует интерпретировать как включение вариантов осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С", или "А, В или С".

Также следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в настоящем описании в контексте отдельных вариантов осуществления, также в одном варианте осуществления могут быть предоставлены в комбинации. Таким образом, каждый отдельный вариант осуществления, если явно не является несовместимым или исключенным, может быть скомбинирован с любым другим вариантом(ами) осуществления, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. Напротив, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного вариан-

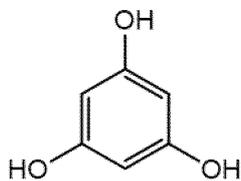
та осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подкомбинации. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена с исключением какого-либо необязательного элемента. В связи с этим, данное утверждение обеспечивает antecedentный базис для применения такой исключающей терминологии как "единственно", "только" и т.п. применительно к перечислению элементов формулы изобретению, или для применения "негативного" ограничения. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан в качестве части серии стадий или части более общей структуры, каждая указанная стадия также сама по себе может считаться независимым вариантом осуществления.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или достойный одобрения регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от США, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, и более конкретно, у человека.

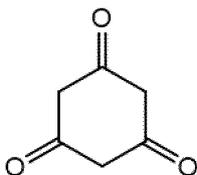
Термины "пациент" или "индивидуум", как используют в рамках изобретения, относятся к млекопитающему животному, и они используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления пациентом или индивидуумом является человек. В других вариантах осуществления пациент или индивидуум является ветеринарным пациентом или индивидуумом или сельскохозяйственным животным, домашним животным или животным-компаньоном, или животным, обычно используемым для клинических испытаний.

"Лечение" какого-либо заболевания или нарушения относится, в некоторых вариантах осуществления, к смягчению заболевания или нарушения (т.е. остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). "Лечение" относится к смягчению заболевания или нарушения с использованием флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления "проведение лечения" или "лечение" относится к смягчению по меньшей мере одного физического параметра, которое может быть незаметно для индивидуума. В других вариантах осуществления "проведение лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо обоими способами. В следующих вариантах осуществления "проведение лечения" или "лечение" относится к замедлению возникновения заболевания или нарушения.

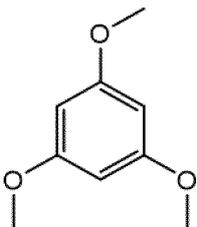
Термин "флороглюцинол", как используют в рамках изобретения, относится к следующему соединению.



Флороглюцинол также включает любые его таутомерные формы, в том числе его известный кето-таутомер, представленный ниже.



Аналогично, термин "триметилфлороглюцинол", как используют в рамках изобретения, относится к следующему соединению.



Как рассмотрено в настоящем описании, настоящее изобретение относится к дозированным единицам, которые составлены для перорального введения, т.е. к пероральным дозированным единицам. Пероральная дозированная единица может иметь множество различных форм доставки. В некоторых вариантах осуществления дозированная единица представляет собой таблетку, капсулу (твердую или мягкую), саше, мягкий гель, жидкость, гель, полоску, пленку или таблетку в капсуле. В других вариантах осуществления дозированная единица представляет собой таблетку, капсулу, саше, мягкий гель или жидкость. В следующих вариантах осуществления пероральная дозированная единица представляет со-

бой таблетку. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица представляет собой капсулу. В следующих вариантах осуществления пероральная дозированная единица представляет собой саше.

Термин "таблетка", как используют в рамках изобретения, относится к твердой дозированной единице. Таблетка может иметь любую форму или размер, удобные для перорального введения, например, округлую, эллиптическую форму и т.д. Таблетку получают путем прессования одного или обоих из состава немедленного высвобождения и состава модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления таблетку получают прессованием состава немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления таблетку получают прессованием одного или нескольких составов модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления таблетку получают прессованием состава немедленного высвобождения и одного или нескольких составов модифицированного высвобождения. В зависимости от основы таблетки, она может быть покрыта слоем, содержащим состав немедленного высвобождения или состав модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой двухслойную таблетку, содержащую слой немедленного высвобождения (IR) и слой модифицированного высвобождения рядом; см., например, фиг. 3. В других вариантах осуществления таблетка представляет собой трехслойную таблетку, содержащую слой немедленного высвобождения и слой модифицированного высвобождения, разделенные слоем, например, буферным слоем; см., например, фиг. 4. В следующих вариантах осуществления таблетка содержит заключенные в нее гранулы, покрытые составом немедленного высвобождения, и сферы, покрытые составом модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 11. В других вариантах осуществления таблетка содержит таблетку, содержащую состав модифицированного высвобождения, заключенную в таблетку, содержащую состав немедленного высвобождения; см., например, фиг. 12. В следующих вариантах осуществления таблетка содержит таблетку, содержащую состав модифицированного высвобождения, который суспендирован в жидком растворе, содержащем состав немедленного высвобождения, где жидкий раствор находится в капсуле; см., например, фиг. 13. В других вариантах осуществления капсула по изобретению содержит раствор, содержащий состав немедленного высвобождения и сферы или гранулы, покрытые составом модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 18. В следующих вариантах осуществления мягкий гель по изобретению содержит раствор, содержащий состав немедленного высвобождения, и сферы или гранулы, покрытые составом модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 19. В других вариантах осуществления на фиг. 20 представлен жидкий носитель, содержащий состав немедленного высвобождения, и сферы или гранулы, покрытые составом модифицированного высвобождения.

Термин "капсула", как используют в рамках изобретения, относится к твердой дозированной единице. Капсула, как правило, имеет форму эллипса, но может принимать другие формы, как определяют специалисты в данной области. Капсула при необходимости может представлять собой твердую или мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит таблетку, содержащую состав немедленного высвобождения, и таблетку, содержащую состав модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления капсула содержит таблетку немедленного высвобождения, пробку и таблетку модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 6. В других вариантах осуществления капсула содержит сферы, покрытые составом немедленного высвобождения, и сферы, покрытые составом модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 7. В следующих вариантах осуществления капсула содержит минитаблетки немедленного высвобождения и минитаблетки модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 8. В других вариантах осуществления капсула содержит гранулы немедленного высвобождения, и гранулы покрыты составом модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 9. В других вариантах осуществления капсула содержит множество сфер, покрытых составом модифицированного высвобождения и составом немедленного высвобождения в качестве слоев.

Термин "саше", как используют в рамках изобретения, относится к упаковке, которая содержит смесь гранул немедленного высвобождения и гранул модифицированного высвобождения, или гранул, содержащих состав немедленного высвобождения, и гранул или сфер, содержащих состав модифицированного высвобождения; см., например, фиг. 14. Упаковка может быть выбрана специалистами в данной области.

Независимо от формы дозированной единицы, она альтернативно или дополнительно может содержать сферы, гранулы или их комбинацию. Как используют в рамках изобретения, "сферы" представляют собой твердые частицы, полученные экструзией и окатыванием состава немедленного высвобождения, состава модифицированного высвобождения или их комбинации. Аналогично, "гранулы" представляют собой твердые частицы, но их получают посредством гранулирования. Специалист в данной области способен выбрать подходящий способ гранулирования для получения гранул для применения в рамках настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления способ гранулирования включает, среди прочих, гранулирование с большим усилием сдвига, гранулирование из расплава, сухое гранулирование или влажное гранулирование. В некоторых вариантах осуществления дозированная единица содержит сферы, содержащие состав немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления дозиро-

ванная единица содержит сферы, содержащие состав модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления дозированная единица содержит сферы, содержащие состав немедленного высвобождения, и сферы, содержащие состав модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит сферы, содержащие состав немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит сферы, содержащие состав модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления дозированная единица содержит гранулы, содержащие состав немедленного высвобождения, и сферы, содержащие состав модифицированного высвобождения.

Как правило, в дозированную единицу, описанную в настоящем описании, включено множество сфер или гранул. Термин "множество", как используют в рамках изобретения, относится к количеству сфер или гранул, которые обеспечивают количество флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, требуемое для дозированной единицы. В некоторых вариантах осуществления дозированная единица содержит множество сфер. В следующих вариантах осуществления дозированная единица содержит множество гранул. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит множество сфер и множество гранул.

Сферы и/или гранулы содержат один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления сферы содержат состав немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления сферы содержат состав модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления сферы содержат состав немедленного высвобождения и состав модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления гранулы содержат состав немедленного высвобождения. В следующих вариантах осуществления гранулы содержат состав модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления гранулы содержат состав немедленного высвобождения и состав модифицированного высвобождения.

Каждая сфера или гранула содержит сердцевину и один или несколько необязательных слоев покрытия. Таким образом, сердцевина содержит один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления сердцевина также содержит неактивное фармацевтическое средство, такое как эксципиент, как описано в настоящем описании. Сердцевины имеют диаметр от приблизительно 50 до приблизительно 1500 мкм. В некоторых вариантах осуществления сердцевины имеют диаметр от приблизительно 50 до приблизительно 1300 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 1100 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 900 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 800 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 700 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 600 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 400 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 300 мкм, от приблизительно 50 до приблизительно 200 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 1500 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 1300 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 1100 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 800 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 700 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 600 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 400 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкм, от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкм. В других вариантах осуществления диаметр сердцевины составляет от приблизительно 100 до приблизительно 800 мкм.

Дозированная единица может иметь множество сердцевины активного вещества с различными свойствами растворения. Таким образом, сердцевина может быть покрыта одним или несколькими слоями. В некоторых вариантах осуществления сердцевины покрыты двумя или более слоями, т.е. образуют многослойную таблетку. В следующих вариантах осуществления сердцевины покрыты слоем состава немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления сердцевины покрыты слоем состава модифицированного высвобождения. В следующем варианте осуществления сердцевина покрыта составом немедленного высвобождения и составом модифицированного высвобождения.

Другие слои можно наносить в качестве верхнего слоя или между другими слоями. Слои могут содержать фармацевтически инертные компоненты, т.е. в качестве буферного слоя, или фармацевтически активные компоненты, как определено специалистами в данной области.

Пероральные дозированные единицы содержат одно или несколько из флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или фармацевтически приемлемой соли флороглюцинола или триметилфлороглюцинола. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит флороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит триметилфлороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В следующих вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит флороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль и триметилфлороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы из органических и неорганических кислот, включая, например, уксусную, пропионовую, молочную, лимонную, виннокаменную, янтарную, фумаровую, малеиновую, малоновую, миндальную, яблочную, фта-

левую, хлористоводородную, бромистоводородную, фосфорную, азотную, серную, метансульфовую, нафталинсульфовую, бензолсульфовую, толуолсульфовую, камфорсульфовую или сходные известные приемлемые кислоты.

В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли также могут быть образованы из неорганических оснований, желательно солей щелочных металлов, включая, например, гидроксиды натрия, лития или калия, такие как гидроксиды щелочных металлов. Примеры неорганических оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид магния. Фармацевтически приемлемые соли также могут быть образованы из органических оснований, таких как соли аммония, моно-, ди- и триметиламмоний, моно-, ди- и триэтиламмоний, моно-, ди- и трипропиламмоний, этилдиметиламмоний, бензилдиметиламмоний, циклогексиламмоний, бензиламмоний, дибензиламмоний, пиперидиний, морфолиний, пирролидиний, пиперазиний, 1-метилпиперидиний, 4-этилморфолиний, 1-изопропилпирролидиний, 1,4-диметилпиперазиний, 1-н-бутилпиперидиний, 2-метилпиперидиний, 1-этил-2-метилпиперидиний, моно-, ди- и триэтаноламмоний, этилдиэтаноламмоний, н-бутилмоноэтаноламмоний, трис(гидроксиметил)метиламмоний, фенилмоноэтаноламмоний, диэтаноламин, этилендиамин и т.п. В одном примере основание представляет собой гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия или их смеси.

Соединения, описанные выше, можно использовать в форме солей, образованных из фармацевтически или физиологически приемлемых кислот, оснований, щелочных металлов и щелочноземельных металлов.

Желательно количество флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли является достаточным для лечения пациента, как указано ниже. В некоторых вариантах осуществления пероральные дозированные единицы содержат от приблизительно 50 до приблизительно 1000 мг флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, или их комбинации. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит от приблизительно 50 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 400 мг, от приблизительно 500 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 500 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 500 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 500 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 600 до приблизительно 900 мг, от приблизительно 600 до приблизительно 800 мг, или от приблизительно 600 до приблизительно 700 мг флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, или их комбинации.

Пероральная дозированная единица содержит один или несколько компонентов немедленного высвобождения и один или несколько компонентов модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит по меньшей мере один состав немедленного высвобождения и по меньшей мере один состав модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит по меньшей мере один состав немедленного высвобождения и по меньшей мере два состава модифицированного высвобождения, т.е. первый состав модифицированного высвобождения и второй состав модифицированного высвобождения. В следующих вариантах осуществления дозированная единица содержит по меньшей мере один состав немедленного высвобождения и по меньшей мере три состава модифицированного высвобождения, т.е. первый состав модифицированного высвобождения, второй состав модифицированного высвобождения и третий состав модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит по меньшей мере один состав немедленного высвобождения и по меньшей мере четыре состава модифицированного высвобождения, т.е. первый состав модифицированного высвобождения, второй состав модифицированного высвобождения, третий состав модифицированного высвобождения и четвертый состав модифицированного высвобождения.

Как состав немедленного высвобождения, так и состав модифицированного высвобождения содержит флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления состав немедленного высвобождения содержит флороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления состав немедленного высвобождения содержит триметилфлороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В следующих вариантах осуществления состав немедленного высвобождения содержит: (i) флороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) триметилфлороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления состав модифицированного высвобождения содержит флороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В следующих вариантах осуществления состав модифицированного высвобождения содержит триметилфлороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления состав модифицированного высвобождения содержит: (i) флороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) триметилфлороглуцинол или его фармацевтически приемлемую соль.

Пероральная дозированная единица содержит от приблизительно 10 до приблизительно 50 мас.% состава немедленного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит от приблизительно 10 до приблизительно 50 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мас.%, от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 40 до приблизительно 50 мас.% в расчете на массу пероральной дозированной единицы состава немедленного высвобождения. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мас.% состава немедленного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы.

Пероральная дозированная единица содержит от приблизительно 10 до приблизительно 50 мас.% состава модифицированного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит от приблизительно 10 до приблизительно 50 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мас.%, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.%, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мас.%, от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.% или от приблизительно 40 до приблизительно 50 мас.% состава модифицированного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, или 50 мас.% состава модифицированного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы.

Что касается пероральной дозированной единицы, описанной выше, один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения представляют собой таблетку, капсулу (твердую или мягкую), саше, мягкий гель, жидкость, гель, полоску, пленку или таблетку в капсуле. В других вариантах осуществления один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения представляют собой таблетку, капсулу, саше, мягкий гель или жидкость.

Термин "немедленное высвобождение", как используют в рамках изобретения, относится к дозированной единице, которая при пероральном приеме человеком высвобождает по существу весь флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемые соли по массе в часть желудочно-кишечного тракта (например, желудок или кишечник, предпочтительно желудок) для биологического усвоения в течение короткого периода времени. Способы определения профиля высвобождения дозированной единицы *in vitro* для определения того, демонстрирует ли дозированная единица профиль растворения, соответствующий немедленному высвобождению или пролонгированному высвобождению, известны в области фармацевтики. Посредством таких способов может быть определено, что дозированные единицы, как описано в настоящем описании, способны высвобождать по существу все из общего количества флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли, содержащихся в составе немедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается в раствор (например, кислый водный раствор). В других вариантах осуществления от приблизительно 90 до приблизительно 100 мас.%, от приблизительно 95 до приблизительно 100 мас.%, приблизительно от 98 до 100 мас.%, приблизительно от 99 до 100 мас.%, или 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 89, 99 или 100 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли высвобождается из состава немедленного высвобождения.

Флороглуцинол, триметилфлороглуцинол или их фармацевтически приемлемая соль высвобождаются из состава немедленного высвобождения в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч, например, от приблизительно 5 мин до приблизительно 1,5 ч, от приблизительно 5 мин до приблизи-

тельно 1 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 45 мин, от приблизительно 5 мин до приблизительно 30, приблизительно 15, или приблизительно 10 мин. В некоторых вариантах осуществления профиль высвобождения части в виде состава немедленного высвобождения из дозированной единицы, описанной в настоящем описании, определяют способом USP 711. В некоторых вариантах осуществления профиль высвобождения части в виде состава немедленного высвобождения из дозированной единицы, описанной в настоящем описании, определяют способом с лопастной мешалкой USP 2. В других вариантах осуществления профиль высвобождения части в виде состава немедленного высвобождения из дозированной единицы, описанной в настоящем описании, определяют способом, который подвергает часть в виде состав немедленного высвобождения воздействию скорости от приблизительно 45 до приблизительно 55 об/мин (например, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 об/мин, предпочтительно приблизительно 50 об/мин) и в объеме вплоть до приблизительно 900 мл (например, приблизительно 300 мл, 750 мл или приблизительно 900 мл, исходя из различных способов тестирования) хлористоводородной кислоты (от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2 Н, предпочтительно приблизительно 0,1 Н, например, водный раствор хлористоводородной кислоты) и при температуре от приблизительно 35 до приблизительно 40 (например, 35, 36, 37, 38, 39 или 40°C, предпочтительно приблизительно 37°C). Например, профиль высвобождения состава немедленного высвобождения дозированной единицы по настоящему изобретению может быть определен способом, который подвергает дозированную единицу воздействию скорости приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl раствор при приблизительно 37°C.

Термин "модифицированное высвобождение", как используют в рамках изобретения, относится к медленному высвобождению флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли на протяжении нескольких часов в желудочно-кишечный тракт (например, желудок или кишечник) и толстый кишечник для биологического усвоения на протяжении длительного периода времени. Способы определения профиля высвобождения из дозированной единицы *in vitro* для определения того, демонстрирует ли дозированная единица профиль растворения, соответствующий модифицированному высвобождению, известны в области фармацевтики. Посредством таких способов может быть измерено, что дозированные единицы, как описано в настоящем описании, способны высвобождать по существу все из общего количества флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, содержащихся в составе модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается в раствор (например, кислый водный раствор). В других вариантах осуществления от приблизительно 90 до приблизительно 100 мас.%, от приблизительно 95 до приблизительно 100 мас.%, приблизительно от 98 до 100 мас.%, приблизительно от 99 до 100 мас.%, или 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 89, 99 или 100 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли высвобождается из состава модифицированного высвобождения.

Флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемая соль высвобождаются из состава модифицированного высвобождения в течение по меньшей мере приблизительно 2 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 11 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 10 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 9 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 7 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 6 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 5 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 4 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 3 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 11 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 10 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 9 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 9 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 7 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 11 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 10 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 9 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 8 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 8 до приблизительно 11 ч, от приблизительно 8 до приблизительно 10 ч, или от приблизительно 10 до приблизительно 12 ч. Желательно, каждый состав модифицированного высвобождения имеет отличающийся профиль высвобождения. В некоторых вариантах осуществления первый состав модифицированного высвобождения высвобождает флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль из состава модифицированного высвобождения в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч. В других вариантах осуществления второй состав модифицированного высвобождения, если он присутствует, высвобождает флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль из состава модифицированного высвобождения в течение по меньшей мере приблизительно 2 ч. В следующих вариантах осуществления второй состав модифицированного высвобождения, если он присутствует, высвобождает флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль из состава модифицированного высвобождения в течение по меньшей мере от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч.

В некоторых вариантах осуществления профиль высвобождения части в виде состава немедленного высвобождения дозированной единицы, описанной в настоящем описании, определяют способом с лопа-

стной мешалкой USP 2. В других вариантах осуществления профиль высвобождения части в виде состава модифицированного высвобождения дозированной единицы, описанной в настоящем описании, определяют способом, который подвергает часть в виде состава модифицированного высвобождения воздействию скорости от приблизительно 45 до приблизительно 55 об/мин (например, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 об/мин, предпочтительно приблизительно 50 об/мин) и в объеме вплоть до приблизительно 1100 мл (например, приблизительно 300 мл, приблизительно 500 мл, приблизительно 750 мл или приблизительно 1000 мл, предпочтительно приблизительно 1000 мл, исходя из различных способов тестирования) водного раствора, содержащего буфер на основе фосфата (например, водный раствор, содержащий хлористоводородную кислоту (от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2 N, предпочтительно приблизительно 0,1 N, например, водный раствор хлористоводородной кислоты) и трехосновный фосфат натрия (от приблизительно 10 до приблизительно 30 мМ, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мМ, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мМ, от приблизительно 15 до приблизительно 25 мМ, предпочтительно приблизительно 20 мМ) и при pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7 (например, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 или 7, предпочтительно 6,8), и при температуре от приблизительно 35 до приблизительно 40 (например, 35, 36, 37, 38, 39 или 40°C, предпочтительно приблизительно 37°C). В некоторых вариантах осуществления профиль высвобождения состава модифицированного высвобождения из дозированной единицы по настоящему определению определяют способом, который подвергает дозированную единицу воздействию приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C. В других вариантах осуществления профиль высвобождения состава модифицированного высвобождения из дозированной единицы определяют способом, который подвергает дозированную единицу воздействию приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C. В следующих вариантах осуществления дозированная единица содержит состав модифицированного высвобождения, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит состав модифицированного высвобождения, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C. В других вариантах осуществления дозированная единица содержит два состава модифицированного высвобождения: (i) состав модифицированного высвобождения, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C; и (ii) состав модифицированного высвобождения, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.

В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица имеет профиль немедленного высвобождения и профиль модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления пероральная дозированная единица имеет профиль немедленного высвобождения, определяемый как высвобождение не менее чем 90% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч, и профиль пролонгированного высвобождения, определяемый как высвобождение не менее чем приблизительно 90 мас.% флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере приблизительно 2 ч.

В некоторых вариантах осуществления состав немедленного высвобождения содержит от приблизительно 50 до приблизительно 800 мг флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления состав немедленного высвобождения со-

используют в рамках изобретения, относится к поверхности состава. В некоторых вариантах осуществления часть относится к по меньшей мере приблизительно 50 мас.%, например, по меньшей мере приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 98, приблизительно 99 или 100 мас.%, в расчете на массу состава. В некоторых вариантах осуществления состав немедленного высвобождения содержит слой состава модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления состав модифицированного высвобождения содержит слой состава немедленного высвобождения. Когда дозированная единица содержит два или более составов модифицированного высвобождения, в некоторых вариантах осуществления состав немедленного высвобождения покрыт первым составом модифицированного высвобождения, который затем покрыт вторым составом модифицированного высвобождения. В других вариантах осуществления состав немедленного высвобождения покрыт вторым составом модифицированного высвобождения, который затем покрыт первым составом модифицированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная единица содержит множество сфер, причем каждая сфера содержит сердцевину, которая имеет форму состава немедленного высвобождения, содержащего флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, покрытие сердцевины, которое представляет собой: (i) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, (ii) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, (iii) или комбинацию (i) и (ii).

Состав модифицированного высвобождения содержит средство, которое обеспечивает профиль модифицированного высвобождения, описанный выше. В некоторых вариантах осуществления состав модифицированного высвобождения содержит кишечнорастворимый полимер. Кишечнорастворимый полимер относится к полимеру, резистентному к деградации в желудочном соке (т.е. относительно нерастворимому при низких уровнях pH в желудке), но растворяется при более высоких уровнях pH, присутствующих в кишечнике. Примеры кишечнорастворимых полимеров включают, но не ограничиваются ими, целлюлозы ацетат фталат, целлюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, поливинилацетата фталат, такой как полимер Sureteric®, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты/метиловых эфиров метакриловой кислоты, например, такой как EUDRAGIT® L12,5, EUDRAGIT® L100 или EUDRAGIT® S12,5, S100, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, например, такой как полимер Acryl-EZE®, или сложные эфиры алеуритовой кислоты, такие как шеллак. Также можно использовать водные коллоидные дисперсии или редисперсии полимеров, например EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, препарат EUDRAGIT® 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical). В некоторых вариантах осуществления кишечнорастворимый полимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, например, такой как полимер Acryl-EZE®. В следующих вариантах осуществления кишечнорастворимый полимер представляет собой фталатный полимер, такой как полимер Sureteric®.

Описанные композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые считаются безопасными и эффективными и могут быть введены индивидуумам без возникновения нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий.

Иллюстративные эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, противомикробные средства, антиоксиданты, связующие вещества, разбавители, дезинтегрирующие средства, эмульгаторы, вкусовые добавки, вещества, способствующие скольжению, модифицирующие тоничность средства, смазывающие вещества, pH-модифицирующие средства, пластификаторы, консерванты, подсластители, стабилизаторы, суспендирующие вещества, повышающие вязкость средства или их комбинации.

Связующие вещества включают гуммиарабик, трагакантовую камедь, кукурузный крахмал, желатин, сахарозу, прежелатинизированный крахмал, крахмал, альгинат натрия, альгинат аммония кальция, метилцеллюлозу, производные натрий целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, силикат алюминия и полиакриламид.

Разрыхлители или дезинтегрирующие средства включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, шитую карбоксиметилцеллюлозу (AC-DI-SOL®), натрия крахмала гликолят (EXPLOTAB®), шитый поливинилпирролидон (PLASDONE XL®) и т.д.

Красители или окрашивающие средства включают синтетические и природные красители и их комбинации.

Разбавители или носители могут включать, среди прочих, воду, спирты, масла, гликоли, такие как полиэтиленгликоли. Примеры разбавителей включают, но не ограничиваются ими, арахисовое масло, миндальное масло, масло земляного ореха, пальмовое масло, пальмоядровое масло, масло мяты перечной, масло из семян черной смородины, масло из рисовых отрубей, соевое масло, масло канолы, кукурузное масло, кокосовое масло, хлопковое масло, касторовое масло, оливковое масло, масла магнолии

(нима), кунжутное масло, масло примулы, растительное масло, LIPEX® 108 (abitec), масло ростков пшеницы, рыбий жир, рапсовое масло, подсолнечное масло и сафлоровое масло, полиэтиленгликоли, лауриновые глицериды полиоксиэтилена 32 (ACCONON® M-44), полиоксиэтилен 8 каприловые/каприновые глицериды (ACCONON® MC-8), глицерилстеараты (IMWITOR®), полиоксиэтилированные олеиновые глицериды (LABRAFIL®), минеральное масло, моно- и диглицеридные эмульгаторы, такие как глицерилмоноолеат, глицерилмонокапрат, глицерилмонокаприлат, пропиленгликоль монокаприлат и пропиленгликоль монолаурат (CAPMUL®), диметилполисилоксаны, такие как симетикон, гликофурул, глицерин, этанолглицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоли (PEG)-400. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой воду или спирт.

Вкусовые добавки или вкусовые вещества можно использовать для маскировки неприятных запахов и вкусов составов наполнителей. Подходящие вкусовые добавки включают синтетические и природные вкусовые добавки.

Увлажнители можно использовать для подавления водной активности мягкого геля. Подходящие увлажнители включают глицерин и сорбит, которые часто являются компонентами композиции пластификаторов.

Замутнители используют для замутнения оболочки капсулы, когда инкапсулированные активные вещества являются чувствительными к действию света. Подходящие замутнители включают диоксид титана, оксид цинка, карбонат кальция и их комбинации.

Пластификаторы представляют собой химические вещества, добавляемые к желатину, чтобы материал стал более мягким и более эластичным. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, глицерин, растворы сорбита, которые представляют собой смеси сорбита и сорбитана, и другие многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль и мальтит, или их комбинации.

Консерванты включают алкиловые сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, такие как метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и гептиловый эфиры (в совокупности известные как "парабены") или их комбинации.

Солубилизаторы включают, среди прочих, лимонную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, виннокаменную кислоту, малеиновую кислоту, глутаровую кислоту, бикарбонат натрия, карбонат натрия.

Подсластители включают сахарозу, лактозу, декстрозу, маннит или сахарин.

Поверхностно-активные вещества включают ионные, неионные поверхностно-активные вещества и/или поверхностно-активные вещества на основе желчных солей, причем анионные поверхностно-активные вещества включают алкилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и производные сульфосукцинатов, такие как докюзат натрия, неионные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана и жирных кислот (полисорбаты), такие как TWEEN® 20, TWEEN® 80, TWEEN® 40, SPAN® 20, сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликолей, такие как GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 50/13, насыщенные полигликолированные (включая моно, ди или три)глицериды, моноглицериды средней цепи (6-10 атомов углерода), такие как глицерилмонокаприлат (IMWITOR® 308), глицерилмонокапроат (CAPMUL® MCM C-8), глицерилкаприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиоксиэтилен глицерилкаприлат и полиоксиэтилен глицерилкапроат (LABRASOL®), сложные эфиры жирных кислот средней цепи, такие как глицерилтрикапрат и глицерилтрикаприлат (MIGLYOL® 612), блок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида, блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, такие как полксамер 188 (PLURONIC® F-68), полксамер 237 (PLURONIC® F-87), полксамер 338 (PLURONIC® F-108), полксамер 407 (PLURONIC® F-127), полксамер 124 (PLURONIC® L-44), полиоксистерат-полиэтокселированную (40) стеариновую кислоту (MYRJ™ 52), этоксилированное касторовое масло-полиэтокселированное (60) гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® EL), этоксилированный гидроксистерат гидростеариновой кислоты полиэтиленгликоля 660 (SOLUTOL® HS 15), алкиловые эфиры полиоксиэтилена (12-18 атомов углерода), такие как полиокси 20 цетостеариловый эфир (ATLAS™ G-3713), полиокси 10 олеиловый эфир (BRIJ™ 96, BRIJ™ 97, Oleth 10), простой эфир полиэтиленгликоля (TRITON™ X-100, TRITON™ X-114, TRITON™ X-405, TRITON™ N-101) и лецитины, такие как фосфолипиды (димиристоил DL-альфа-фосфатидилхолин), поверхностно-активные вещества на основе желчных солей включают дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат натрия, холевую кислоту, таурохолат натрия и т.д.

Стабилизаторы включают антиоксиданты, буферы, кислоты и т.д. Примеры антиоксидантов могут включать, но не ограничиваться ими, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированныйгидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA), эдетаты (EDTA), монотиоглицерин, аскорбат натрия, сульфоксидат натрия формальдегида, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, триглицомат, витамин E или его производные, пропиленгаллат, их комбинации и т.п.

Повышающие вязкость средства включают желатин, глицерин, каррагенан, коллоидный диоксид кремния, гидрогенизированные растительное масло; повидон или пропиленгликоль альгинат.

В дополнение к флороглюцинолу или триметилфлороглюцинолу дозированные единицы могут содержать другие фармацевтически активные компоненты. В некоторых вариантах осуществления дозированные единицы также могут содержать, среди прочих, спазмолитические средства, такие как алверин цитрат, мебеверин, отолоний бромид, пинаверий бромид, дициломингидрохлорид, XIFASAN (рифаксимин), VIBERZI® (элюксадолин) или LOTRONEX® (алосетрон). Другие спазмолитические средства включают средства, описанные в Annahazi, "Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome", World J. Gastroenterol., May 28, 2014, 20(20): 6031-6043, которая включена в настоящем описании в качестве ссылки.

Другие слои/покрытия можно наносить в качестве верхнего слоя или между другими слоями/покрытиями. Таким образом, покрытия могут быть предоставлены для минимизации образования пыли в ходе обработки, улучшения внешнего вида, облегчения проглатывания, обеспечения глянца, изолирования, минимизации статических свойств и/или обеспечения цвета, среди прочих. Подходящая толщина покрытия может быть определена специалистами в данной области. Слои могут содержать фармацевтически инертные компоненты или фармацевтически активные компоненты, как определяют специалисты в данной области.

В некоторых вариантах осуществления предусматривается пероральная дозированная единица, и она содержит: (i) состав немедленного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч, при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N раствор HCl при приблизительно 37°C; и (ii) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 mM трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.

В других вариантах осуществления предусматривается пероральная дозированная единица, и она содержит: (i) множество сфер, причем каждая сфера содержит состав немедленного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через приблизительно 1 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl при приблизительно 37°C; и (ii) множество сфер, причем каждая сфера содержит состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 mM трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.

В следующих вариантах осуществления предусматривается пероральная дозированная единица, и она содержит множество сфер, причем каждая сфера содержит: (a) сердцевину, которая имеет форму состава немедленного высвобождения, содержащего флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава немедленного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через приблизительно 1 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl при приблизительно 37°C; и (b) покрытие сердцевины, которое представляет собой: (i) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается из дозированной единицы через по меньшей мере приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 mM трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C; или (ii) состав модифицированного высвобождения, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, где по

меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу состава модифицированного высвобождения высвобождается из дозированной единицы в течение через от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 mM трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C; или (iii) комбинацию (i) и (ii).

Дозированные единицы и составы, описанные в настоящем описании, могут использоваться для лечения спазматических состояний у индивидуума. Способы включают введение индивидууму пероральной дозированной единицы, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления спазматическое состояние представляет собой внезапное непроизвольное сокращение мышц части тела, такой как орган или мышца, индивидуума. В других вариантах осуществления спазматическое состояние представляет собой внезапное непроизвольное сокращение мышц бронхов, желудка, кишечника, мочеочника, желчного пузыря, почки или желчных протоков. В следующих вариантах осуществления спазматическое состояние представляет собой спазм мочевыводящих путей, желчные камни, желудочно-кишечное нарушение, синдром воспаленного кишечника, почечную колику или спастическое состояние желчных путей.

Если нет иных указаний, состав представляет собой дозированную форму. Неограничивающим примером дозированной формы является таблетка. Диспергирование и дезинтеграцию состава используют в качестве синонимов. Как используют в рамках изобретения, активный ингредиент, обозначаемый также как "активное вещество", представляет собой флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или комбинации флороглюцинола и триметилфлороглюцинола. Как используют в рамках изобретения, пролонгированное высвобождение и замедленное высвобождение используют в качестве синонимов.

Каждый из сфер и гранул представляет собой любой дискретный компонент дозированной формы, например, оболочка капсулы может быть заполнена множеством сфер и/или множеством гранул.

"Состав немедленного высвобождения" и "состав отсроченного высвобождения" указывают на начало высвобождения активного вещества относительно введения. "Состав немедленного высвобождения" указывает на высвобождение активного вещества из состава, начинающееся в течение относительно более короткого периода времени после введения, например, в течение нескольких минут или менее. "Состав отсроченного высвобождения" указывает на то, что высвобождение активного вещества из состава не начинается в пределах относительно более короткого периода времени после введения, а вместо этого является замедленным и начинается и запускается через относительно более длинный период времени после введения, например, более чем через один час.

"Состав быстрого высвобождения" и "состав медленного высвобождения" указывают на скорость высвобождения после начала. После начала доставки активного вещества активное вещество может высвобождаться относительно быстро или относительно медленно. Быстрое высвобождение указывает на то, что после начала максимальная или пиковая доза достигается в течение относительно более короткого периода времени. Медленное высвобождение указывает на то, что после начала максимальная или пиковая доза достигается в течение относительно более длительного периода времени. После достижения максимальной дозы, она может снижаться с любой скоростью, например, быстро, медленно или с постоянной скоростью.

"Состав замедленного высвобождения" и "состав непрерывного высвобождения" указывают на период продолжающегося высвобождения и означают, что доставка активного вещества продолжается или поддерживается в течение пролонгированного периода времени после начала, как правило, в течение более одного часа, независимо от формы профиля высвобождения дозы. Например, высвобождение активного вещества продолжается между максимальной и минимальной величиной большей нуля в течение некоторого относительно более длительного периода времени. Это высвобождение может происходить с постоянной дозой или с дозой, которая уменьшается с течением времени.

"Состав постоянного высвобождения" указывает на дозу, которая высвобождается. Постоянное высвобождение означает, что активное вещество доставляется в относительно постоянной дозе на протяжении умеренного или длительного периода времени. Этому соответствует профиль высвобождения дозы, который является относительно плоским или только немного наклоненным после начала, т.е. без в высокой степени отчетливых пиков и углублений. Таким образом, постоянное высвобождение обычно является длительным или непрерывным, однако длительное или непрерывное высвобождение может не быть постоянным.

"Состав импульсного высвобождения" указывает на то, что активное вещество доставляется в одной или нескольких дозах, которые колеблются между максимальной дозой и минимальной дозой на протяжении некоторого периода времени. Это может быть показано с помощью профиля высвобождения дозы, имеющего один или несколько отчетливых пиков или углублений. Однако два или более импульсных высвобождения могут обеспечивать перекрывающийся, полный или составной профиль высвобождения, который по-видимому или фактически является постоянным. Когда происходят два или более импульсных высвобождения, между импульсами может существовать или может не существовать период без высвобождения. Как правило, импульсное высвобождение приводит к высвобождению по существу

ву всего активного вещества в пределах приблизительно 60 мин или менее.

Состав пролонгированного высвобождения обеспечивает либо высвобождение активного вещества в пределах заданного диапазона доз в течение относительного более длительного периода времени, либо уровень лекарственного средства в плазме в пределах заданного диапазона доз в течение относительно более длительного периода без учета конкретного механизма или характера высвобождения, например, замедленного, импульсного или постоянного.

Профиль высвобождения для перорально введенного лекарственного средства указывает на способ и время, посредством которых состав высвобождается или доставляет активное вещество в желудок, кишечник и т.д. при введении. Известны различные способы для оценки высвобождения лекарственного средства и обеспечения профилей высвобождения, включая испытания *in vitro*, которые моделируют поведение *in vivo* состава и которые включают тестирование растворения USP в отношении твердых дозированных форм немедленного высвобождения и контролируемого высвобождения.

Профили высвобождения лекарственного средства отличаются от профилей в плазме. Профиль в плазме указывает на дозу или уровень активного вещества в кровотоке млекопитающего, например, пациента, которому вводят лекарственный состав. Когда активное вещество высвобождается из состава, например, в кишечник, может быть определено количество активного вещества, присутствующего в кровотоке, с течением времени.

Профиль высвобождения лекарственного средства может быть предназначен для обеспечения желаемого или заданного профиля в плазме, и профиль в плазме может имитировать профиль высвобождения. Например, в то время как можно ожидать, что замедленное высвобождение активного вещества обеспечивает поддержание дозы в плазме, можно ожидать, что импульсное высвобождение обеспечивает импульсный (пик и углубление) профиль в плазме, но это не обязательно так. Время полужизни ($T_{1/2}$) активного вещества в кровотоке (его скорость распада) может быть таким, что замедленный или непрерывный профиль в плазме может быть результатом импульсного профиля доставки. Также роль могут играть другие факторы, такие как биоабсорбция, биодоступность и эффект первого прохождения. Профиль в плазме, обеспечиваемый профилем высвобождения конкретного активного вещества, также может варьироваться от пациента к пациенту.

Показатели биодоступности известны в данной области и включают площадь под кривой концентрация в плазме-время (AUC), максимум концентрации (C_{max}) и время до C_{max} (T_{max}).

AUC определяется площадью под кривой концентрация в плазме-время и представляет собой количество лекарственного средства, всасываемое после введения однократной дозы лекарственного средства (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Gennaro Ed. 2000, p. 999).

C_{max} представляет собой максимальную концентрацию в плазме, достигаемую после перорального введения лекарственного средства (Remington, page 999). Пероральное введение лекарственного средства приводит к одной C_{max} , но может приводить к более чем одной пиковой концентрации в плазме, например, после введения состава с импульсной дозой.

T_{max} представляет собой количество времени, необходимое для достижения C_{max} после перорального введения лекарственного средства, и оно связано со скоростью всасывания активного вещества (Remington p. 999).

Покрытие контролируемого высвобождения охватывает покрытия, которые отсрочивают высвобождение, замедляют высвобождение, препятствуют высвобождению и/или иным образом пролонгируют высвобождение лекарственного средства из частицы, покрытой покрытием контролируемого высвобождения. Термин "контролируемое высвобождение" охватывает замедленное высвобождение, отсроченное высвобождение и спланированное по времени импульсное высвобождение. Таким образом покрытие контролируемого высвобождения охватывает покрытие с замедленным высвобождением, покрытие со спланированным по времени импульсным высвобождением и покрытием с периодом задержки.

Кишечно-растворимый полимер относится к чувствительному к pH полимеру, который является резистентным к желудочному соку (т.е. относительно нерастворимым при низких уровнях pH, встречающихся в желудке), и который растворяется при более высоких уровнях pH, которые встречаются в кишечнике.

Немедленное высвобождение в отношении фармацевтической композиции, которая может представлять собой дозированную форму или компонент дозированной формы, относится к фармацевтической композиции, которая высвобождает более чем или ровно приблизительно 50% активного вещества, в другом варианте осуществления более чем приблизительно 75% активного вещества, в другом варианте осуществления более чем приблизительно 90% активного вещества и в других вариантах осуществления более чем приблизительно 95% активного вещества в течение приблизительно одного часа после введения дозированной формы. Термин также может относиться к фармацевтическим композициям, в которых относительно быстрое высвобождение активного вещества происходит после периода задержки, в течение которого происходит малое высвобождение активного вещества или высвобождение активного вещества не происходит.

Сферы немедленного высвобождения (IR) или частицы немедленного высвобождения в широком значении относятся к сферам или частицам, содержащим активное вещество, которое демонстрирует свойства немедленного высвобождения в отношении активного вещества.

Сферы замедленного высвобождения (SR) или частицы замедленного высвобождения в широком значении относятся к сферам или частицам, содержащим покрытие SR, нанесенное на сердцевину, содержащую активное вещество.

Покрытие с периодом задержки или покрытие со спланированным по времени импульсным высвобождением (TPR) относится к покрытию с контролируемым высвобождением, в котором скомбинированы нерастворимые в воде и кишечнорастворимые полимеры; покрытие TPR само по себе обеспечивает импульс немедленного высвобождения активного вещества после заданного периода задержки. Сферы со спланированным по времени замедленным высвобождением (TSR), имеющие покрытие TPR, нанесенное на барьерное покрытие (покрытие SR), обеспечивают замедленный профиль высвобождения активного вещества после заданного периода задержки.

Сферы отсроченного высвобождения (DR) или частицы отсроченного высвобождения в широком значении относятся к сердцевине, содержащей активное вещество. Покрытие DR относится к покрытию контролируемого высвобождения, содержащему кишечнорастворимый полимер, необязательно в комбинации с пластификатором.

Сферы контролируемого высвобождения (CR) или частицы контролируемого высвобождения в широком значении относятся к сердцевине, содержащей активное вещество, имеющей внутреннее покрытие SR, за которым необязательно следует наружное покрытие DR или TPR, или внутреннее покрытие TPR, за которым следует наружное покрытие DR.

Период задержки относится к периоду времени, когда менее чем приблизительно 10% активного вещества высвобождается из фармацевтической композиции после приема композиции или дозированной формы, содержащей композицию, или после воздействия на композицию или дозированную форму, содержащую композицию, имитированной жидкости(ей) организма, например, при оценке с помощью устройства USP с использованием среды с двухстадийным растворением (первые 2 ч в 700 мл 0,1 N HCl при 37°C, а затем тестирование растворения при pH 6,8, достигаемом добавлением 200 мл модификатора pH).

"Нанесенный на", например, в отношении покрытия на подложке, относится к относительному расположению, например, покрытия относительно подложки, но оно не требует, чтобы покрытие находилось в прямом контакте с подложкой. Например, первое покрытие, "нанесенное на" подложку, может находиться в прямом контакте с подложкой, или один или несколько промежуточных материалов или покрытий могут быть расположены между первым покрытием и подложкой. Например, покрытие SR, нанесенное на сердцевину, содержащую активное вещество, может относиться к покрытию SR, нанесенному непосредственно на сердцевину, содержащую активное вещество, или кислотную кристаллическую или содержащую кислоту сердцевину, или может относиться к покрытию SR, нанесенному на защитное изолирующее покрытие, нанесенное на сердцевину, содержащую активное вещество.

Изолирующий слой или защитное изолирующее покрытие относится к защитной оболочке, нанесенной на частицу сердцевины, содержащую активное вещество, или функциональному полимерному покрытию, защищающему частицу от истирания и изнашивания в ходе обработки, и/или минимизирующему электростатический заряд в ходе переработки.

Перорально дезинтегрирующаяся таблетка или ODT относится к таблетке, которая быстро распадается в полости рта после введения без жевания; см., например, фиг. 17. Скорость распада может варьироваться, однако она выше, чем скорость дезинтеграции общепринятых твердых дозированных форм (например, таблетки или капсулы), которые предназначены для проглатывания непосредственно после введения, или выше, чем скорость дезинтеграции жевательных твердых дозированных форм при тестировании, например, с помощью способа тестирования USP <701>.

Термин "по существу дезинтегрируется" относится к уровню дезинтеграции, представляющему собой дезинтеграцию по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100%. Дезинтеграция отличается от растворения; дезинтеграция относится к распаду или утрате структурного сцепления, например, частиц, составляющих таблетку, в то время как растворение относится к солиubilизации твердого вещества в жидкости, например, солиubilизации лекарственного средства в растворителе или желудочных жидкостях.

Нерастворимый в воде полимер представляет собой полимер, который является нерастворимым или очень слабо растворимым в водной среде, независимо от pH, или на протяжении широкого диапазона pH (например, от pH 0 до pH 14). Полимер, который набухает, но не растворяется в водной среде, может быть нерастворимым в воде.

Нерастворимый в воде полимер представляет собой полимер, который является растворимым, т.е. растворяется в значительном количестве в водной среде независимо от pH.

Кишечнорастворимый полимер представляет собой полимер, который является растворимым, т.е. значительное количество растворяется в условиях кишечника, т.е. в водной среде в условиях от нейтральных до щелочных, и нерастворимым в кислых условиях (т.е. при низких значениях pH).

Реверсивный кишечный полимер или растворимый в желудке полимер относится к полимеру, который является растворимым в кислых условиях и нерастворимым в нейтральных и щелочных условиях.

Если нет иных указаний, количество различных покрытий или слоев (масса покрытия) выражают в качестве процентного увеличения массы частиц или сфер, обеспечиваемого сухим покрытием, относительно исходной массы частиц или сфер перед покрытием; например, масса покрытия 10% относится к сухому покрытию, которое увеличивает массу частицы на 10%.

Биоэквивалентность представляет собой отсутствие значимо отличающейся скорости и степени всасывания доступного активного ингредиента при введении в той же дозе в сходных условиях. Биоэквивалентность можно определять с помощью фармакокинетических параметров, например, AUC и C_{max} .

Одним вариантом осуществления является пероральный состав флороглюцинола, который содержит состав модифицированного высвобождения (MR). В этом варианте осуществления однократная дозированная форма содержит как дозированную форму немедленного высвобождения (IR), так и дозированную форму пролонгированного высвобождения (XR). Как используют в рамках изобретения, дозированная форма немедленного высвобождения высвобождает активное вещество непосредственно при введении. Как используют в рамках изобретения, дозированная форма пролонгированного высвобождения охватывает формы с отсроченным высвобождением, спланированным по времени высвобождением, контролируемым высвобождением или непрерывным высвобождением. Как используют в рамках изобретения дозированная форма пролонгированного высвобождения высвобождает активное вещество с заданной скоростью на протяжении некоторого периода времени для поддержания постоянной концентрации лекарственного средства в течение определенного периода времени с минимальными побочными эффектами. Составы пролонгированного высвобождения могут быть обеспечены посредством различных составов, как описано ниже с помощью иллюстративных, но не ограничивающих примеров, включая конъюгаты полимеров с активным веществом и липосомальные составы активного вещества.

Система доставки может содержать сердцевину, затравку или матрикс, которые могут быть нагружены или могут не быть нагружены активным веществом, и один или несколько слоев покрытия, содержащих активное вещество и/или содержащих слой, имеющий характеристики высвобождения, которые контролируют начало действия и характеристики высвобождения активного вещества. Сердцевину, затравку или матрикс можно изготавливать или получать из коммерческих источников. В качестве одного примера сердцевина может быть из сахара или микрокристаллической целлюлозы с гидрофильным матриксом, изготовленным, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), поли(этиленоксида), поли(винилового спирта), ксантановой смолы, карбомера, каррагенана, зооглана и т.д.

Слои покрытия могут обеспечивать немедленное высвобождение, отсроченное импульсное высвобождение или немедленное высвобождение. Немедленное высвобождение активного вещества из слоя немедленного высвобождения может быть достигнуто, например, с использованием очень тонкого слоя или покрытия, через которое желудочный сок может быстро проникать, способствуя быстрому выходу активного вещества; или которое включает активное вещество в смеси, которая включает поддерживающее связующее вещество или другой инертный материал, который быстро растворяется и высвобождает активное вещество в желудочный сок; или с использованием поддерживающего связующего вещества или другого инертного материала, который быстро распадается при контакте с желудочным соком, причем как материал, так и активное вещество быстро диспергируется в желудочном соке в виде мелких частиц. Такие быстро дезинтегрирующиеся и диспергирующиеся материалы включают, например, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу. Примером суспендирующего вещества и связующего вещества является гидроксипропилметилцеллюлоза.

Кишечнорастворимые покрытия для компонента с отсроченным импульсным высвобождением могут быть pH-зависимыми или pH-независимыми. Кишечнорастворимые покрытия для компонента с замедленным высвобождением являются pH-зависимыми. pH-зависимое покрытие активируется, высвобождая лекарственное средство, в известном диапазоне значений pH, который обычно совпадает с локальным pH окружающей среды, в которой является желательным отсроченное высвобождение. Иллюстративные pH-зависимые покрытия включают целлюлозы ацетат фталат, целлюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, поливинилацетат фталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловая кислота/метилловые эфиры метакриловой кислоты, например, такие как материалы известные под торговым названием EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100 или сходные соединения, используемые для получения кишечнорастворимых покрытий. Также можно использовать водные коллоидные полимерные дисперсии и редисперсии, например, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, препарат EUDRAGIT® 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

pH-независимое покрытие включает материалы, чувствительные к ферментативной активации посредством азоредуктаз в кишечных бактериях (т.е. азополимеры), или материалы, чувствительные к деградации полисахаридазами в толстом кишечнике (натуральные полисахариды). Неограничивающие примеры азополимеров включают сополимеры 2-гидроксиэтилметакрилата (HEMA) и метилметакрилата (MMA). Неограничивающие примеры природных полисахаридов включают амилозу, хитозан, хондроитин, декстран и ксилан.

Компонент замедленного высвобождения может включать покрытия замедленного высвобождения, матрицы замедленного высвобождения и осмотические системы замедленного высвобождения. Покрытия замедленного высвобождения можно получать с использованием нерастворимого в воде полимера, комбинации нерастворимых в воде полимеров или комбинации нерастворимых в воде и растворимых в воде полимеров. Для матрикса замедленного высвобождения могут использоваться общепринятые полимеры замедленного высвобождения, известные средним специалистам в данной области.

Иллюстративные покрытия замедленного высвобождения включают поливинилацетат, ацетат целлюлозы, целлюлозы ацетат бутират, целлюлозы ацетат пропионат, этилцеллюлозу, жирные кислоты и их сложные эфиры, алкилспирты, воски, зеин (проламин из кукурузы) и водные полимерные дисперсии, такие как EUDRAGIT® RS и RL30D, EUDRAGIT® NE30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, KOLLI-COAT® SR30D и латекс с ацетатом целлюлозы.

Гранулы или сферы можно получать из любых фармацевтически приемлемых материалов, исходя из совместимости с активным веществом и физико-химических свойств гранул или сфер.

Связующие вещества включают производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидон/винилацетат и т.д.

Разрыхлители включают кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, сшитую карбоксиметилцеллюлозу (AC-DI-SOL®), натрия крахмала гликолят (EXPLORAB®), сшитый поливинилпирролидон (PLASDONE XL®) и т.д.

Наполнители включают лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, декстран, крахмалы, сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.д.

Поверхностно-активные вещества включают лаурилсульфат натрия, сорбитан моноолеат, полиоксизтилен сорбитан моноолеат, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, линию PLURONIC® (BASF) и т.д.

Солубилизаторы включают лимонную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, виннокаменную кислоту, малеиновую кислоту, глутаровую кислоту, бикарбонат натрия, карбонат натрия и т.д.

Стабилизаторы включают антиоксиданты, буферы, кислоты и т.д. Примеры антиоксидантов могут включать, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA), эдетаты (EDTA), монотиоглицерин, аскорбат натрия, натрий формальдегид сульфоксилат, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, триглицомат, витамин E или его производные, пропилгаллат, их комбинации и т.п.

Следующая информация иллюстрирует иллюстративные, но не ограничивающие способы производства.

Сердцевину можно получать посредством экструзии-окатывания, гранулирования с большим усилием сдвига, наслоения в растворе или суспензии.

При экструзии-окатывании активное вещество и другие добавки гранулируют посредством добавления связующего раствора. Влажную массу пропускают через экструдер, оборудованный ситом определенного размера. Экструдат окатывают в окатывателе. Полученные гранулы сушат и просеивают.

При гранулировании с большим усилием сдвига активное вещество и другие добавки смешивают в сухом состоянии, а затем смесь смачивают добавлением связующего раствора в грануляторе/смесителе с большим усилием сдвига. Гранулы формируют после смачивания путем сочетанного действия смешения и помола. Полученные гранулы или шарики сушат и просеивают.

При наслоении в растворе или суспензии раствор или дисперсию лекарственного средства со связующим веществом или без него напыляют на затравки с определенным размером частиц в сушилке с псевдооживленным слоем или другом подходящем устройстве, таким образом, нанося активное вещество на поверхность затравок. Нагруженные активным веществом гранулы сушат.

Частицы сердцевин имеют диаметр в диапазоне приблизительно 50 мкм - 1500 мкм; предпочтительно 100 мкм - 800 мкм. Частицы сердцевин могут быть покрыты в устройстве с псевдооживленным слоем посредством чередующейся последовательности слоев покрытия. Сердцевину можно покрывать непосредственно слоем или слоями активного вещества и/или активное вещество можно включать в материал сердцевин. Разделяющий или защитный слой можно добавлять сверху содержащего активное вещество слоя и/или между слоями активного вещества. Разделяющий или защитный слой можно добавлять на поверхность нагруженной активным веществом сердцевин, а затем на него можно наносить кишечнорастворимый слой отсроченного импульсного или непрерывного высвобождения. Также к кишечнорастворимому слою с отсроченным импульсным или непрерывным высвобождением можно добавлять другой слой активного вещества для доставки первоначальной дозы. Слой защитного покрытия можно наносить непосредственно снаружи либо содержащей активное вещество сердцевин, либо сердцевин с наслоенным активным веществом, общепринятыми способами нанесения покрытия, исполь-

зумыми в данной области, такими как дражирование или нанесение покрытия в псевдооживленном слое, с использованием растворов полимеров в воде или подходящих органических растворителей, или водных дисперсий полимеров. Подходящие материалы для защитного слоя включают производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидон/винилацетат, водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30D, OPADRY®, ацетат целлюлозы, целлюлозы ацетат бутират, целлюлозы ацетат пропионат, этилцеллюлоза, жирные кислоты и их сложные эфиры, воски, зеин и водные дисперсии полимеров, такие как EUDRAGIT® RS и RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, и/или латекс с ацетатом целлюлозы, отдельно или в комбинации с гидрофильными полимерами, такими как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (KLUCEL®, Hercules Corp.), гидроксипропилметилцеллюлоза (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), поливинилпирролидон и т.д. Уровни покрытия находятся в диапазоне от приблизительно 1% мас./мас., до приблизительно 6% мас./мас., предпочтительно от приблизительно 2% мас./мас., до приблизительно 4% мас./мас.

Кишечнорастворимый слой с отсроченным импульсным высвобождением или непрерывным высвобождением наносят на сердцевину с изолирующим покрытием или без него, общепринятыми способами нанесения покрытия, известными в данной области, например, дражированием или нанесением покрытия в псевдооживленном слое, с использованием растворов полимеров в воде или подходящих органических растворителей, или с использованием водных дисперсий полимеров. Подходящие средства для нанесения покрытия известны в данной области, например, коммерчески доступные pH-чувствительные полимеры, так что активное вещество не высвобождается в кислой среде желудка (pH < 4,5), но высвобождается и становится доступным, когда pH-чувствительный слой растворяется при более высоком значении pH после определенного периода времени отсрочки или после того, как дозированная единица проходит через желудок.

Кишечнорастворимые полимеры для компонента отсроченного импульсного высвобождения и компонента замедленного высвобождения включают, например, целлюлозы ацетат фталат, целлюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, поливинилацетат фталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловая кислота/метиловые сложные эфиры метакриловой кислоты, например, такие как материалы, известные под торговым названием EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100 или сходные соединения, используемые для получения кишечнорастворимых покрытий. Также можно использовать водные коллоидные дисперсии или редисперсии полимеров, например EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, препарат EUDRAGIT® 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

Кишечнорастворимые полимеры с отсроченным импульсным высвобождением и замедленным высвобождением могут быть модифицированы путем смешения с другими известными продуктами для нанесения покрытия, которые не являются pH-чувствительными, например, нейтральными сложными эфирами метакриловой кислоты с небольшой частью хлорида триметиламмония этилметакрилата, коммерчески доступного в качестве EUDRAGIT® RS и EUDRAGIT® RL; дисперсией нейтральных сложных эфиров без каких-либо функциональных групп, коммерчески доступной в качестве EUDRAGIT® NE30D; и другими pH-независимыми продуктами для нанесения покрытия.

Модифицирующий компонент защитного слоя, используемого на кишечнорастворимом покрытии с отсроченным импульсным высвобождением или замедленным высвобождением, может включать проницаемый для воды барьерный слой (полупроницаемый полимер), который может быть последовательно нанесен после кишечнорастворимого покрытия для уменьшения скорости проникновения воды через слой кишечнорастворимого покрытия и, таким образом, увеличения времени задержки высвобождения активного вещества. Покрытие проводят, как описано ранее.

Необязательно можно наносить защитный или окрашенный верхний слой. OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) и соответствующие цветные и бесцветные категории от Colorcon могут защищать гранулы от клейкости и придавать продукту цвет. В одном варианте осуществления защитное или цветное покрытие находится в диапазоне от 1% мас./мас., до 6% мас./мас., предпочтительно от приблизительно 2% мас./мас. до приблизительно 3% мас./мас. Также можно использовать тальк.

В состав верхнего слоя могут быть включены компоненты, например, для облегчения или обеспечения еще более быстрого высвобождения. Такие компоненты включают, например, пластификаторы, в том числе ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебакат, триацетин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоли и т.д.; смазывающие вещества, в том числе тальк, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, диоксид титана, силикат магния и т.д.

Композиция может быть включена в твердые желатиновые капсулы, либо отдельно, либо с дополнительными эксципиентами. Композиция может быть включена в таблетку, например, путем включения в матрицу таблетки, который быстро рассредоточивает частицы после проглатывания. Для предупреждения разрушения частиц в процессе таблетирования требуется наполнитель/связующее вещество, например, микрокристаллическая целлюлоза (AVICEL®), полисахарид сои (EMCOSOY®), прежелатинизиро-

ванные крахмалы (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), и полиэтиленгликоли (CARBOWAX®), присутствующие в диапазоне от приблизительно 5% мас./мас., до приблизительно 75% мас./мас., с предпочтительным диапазоном от приблизительно 25% мас./мас., до приблизительно 50% мас./мас.

Экспципенты, как правило, включают, но не ограничиваются ими, один или несколько инертных наполнителей, включающих микрокристаллическую целлюлозу, полисахариды сои, дигидрат фосфата кальция, сульфат кальция, лактозу, сахарозу, сорбит и т.д.; один или несколько материалов, которые сообщают текучесть порошкам, включая высокодисперсный диоксид кремния, силикагель, стеарат магния, стеарат кальция и т.д.; одно или несколько смазывающих веществ для обеспечения надлежащего таблетирования, включая полиэтиленгликоль, лейцин, глицерилбегенат, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло и т.д., присутствующие в диапазоне от приблизительно 0,1% мас./мас., до приблизительно 10% мас./мас., с предпочтительным диапазоном от приблизительно 0,3% мас./мас. до приблизительно 3,0% мас./мас.

Разрыхлители добавляют для рассредоточения сфер после проглатывания таблеток. Разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу (AC-DI-SOL®), натрия крахмала гликолят (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), сшитый поливинилполипирролидон (Plasone-XL) и т.д., присутствующие в диапазоне от приблизительно 3% мас./мас., до приблизительно 15% мас./мас. с предпочтительным диапазоном от приблизительно 5% мас./мас. до приблизительно 10% мас./мас.

В одном варианте осуществления таблетки образованы из частиц, которые подаются в смеситель с AVICEL®, разрыхлителями и смазывающим веществом, перемешиваются в течение определенного периода времени (минуты) для получения однородной смеси, а затем смесь помещается в загрузочное отделение таблеточного пресса, которого затем прессует ее в таблетки. Используемая сила прессования является достаточной для образования таблетки, но не для разрушения сфер или покрытий.

Таблетка может быть сконструирована с тремя слоями, где компонент немедленного высвобождения примешан в сухом состоянии, и компоненты отсроченного импульсного высвобождения и замедленного высвобождения подвергнуты влажному гранулированию. Затем таблетка формируется посредством однослойного или трехслойного прессования. При растворении слоев каждый компонент высвобождается и действует в зависимости от составления: например, частицы немедленного высвобождения обеспечивают немедленное высвобождение, частицы отсроченного импульсного высвобождения обеспечивают отсроченное импульсное высвобождение, и частицы замедленного высвобождения обеспечивают замедленное высвобождение после периода задержки.

Полимерное пленочное покрытие можно наносить на активные частицы любым подходящим образом. В одном варианте осуществления полимерную пленку наносят в качестве однородного покрытия, имеющего гладкую структуру поверхности и относительно постоянную толщину, например, с использованием пневматических распылителей. Пневматические распылители могут иметь диаметр насадки от приблизительно 0,8 мм до приблизительно 2 мм, и могут функционировать при давлении воздуха от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 бар. Скорость распыления можно регулировать с использованием перистальтических насосов или емкостей высокого давления. Распыление может быть непрерывным с одновременной сушкой, так что частицы не становятся слишком увлажненными (чрезмерно влажными) и не агломерируют. Способы в псевдооживленном слое, например, AEROMATIC™, GLATT® с колонкой WURSTER HS™, являются пригодными для нанесения покрытия на мелкие частицы, и осуществляются в закрытом цилиндрическом устройстве, в которое снизу подается воздушный поток для оживления частиц и сушат пленки в ходе распыления. Для нанесения покрытия на мелкие частицы можно использовать модифицированные барабаны для нанесения покрытия (обычно цилиндрические горизонтально вращающиеся элементы с перфорированной стенкой).

Частицы, имеющие полимерное покрытие контролируемого высвобождения, кроме того, могут быть изготовлены в виде различных типов пероральных дозированных форм. В качестве одного примера частицы с обеспечивающим высвобождение покрытием можно прессовать, либо отдельно, либо в комбинации с эксципентами, адьювантами и/или другими активными ингредиентами, в пилюли, таблетки и т.д. В качестве другого примера частицы с обеспечивающим высвобождение покрытием можно загружать либо в мягкие желатиновые капсулы, либо в твердые желатиновые капсулы. В качестве другого примера частицы с обеспечивающим высвобождение покрытием можно упаковывать в мешочек с другими активными или неактивными ингредиентами и диспергировать в воде в форме суспензии.

Композиция для нанесения покрытия может включать незначительные количества эмульгаторов, смачивающих веществ и стабилизаторов, таких как простые эфиры изононилфенилполиоксиэтиленгликоля. Незначительные количества талька также могут быть включены в композицию покрытия, или затем могут быть нанесены для улучшения или повышения текучести покрытых частиц.

Подходящая толщина покрытия может находиться в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 15 мкм в зависимости от требуемых диффузионных свойств. Масса покрытия обычно составляет от 2 до 15% массы частиц флороглуцинола.

В другом варианте осуществления частицы с обеспечивающим высвобождение покрытием можно комбинировать с непокрытыми частицами для обеспечения перорально вводимого фармацевтического

состава, имеющего компоненты как с немедленным высвобождением, так и с замедленным высвобождением. Непокрытые частицы обычно могут иметь по существу те же характеристики, что и покрытые для обеспечения высвобождения частицы перед нанесением покрытия. Как и в случае частиц с обеспечивающим высвобождением покрытием, непокрытые частицы могут содержать незначительные количества эксципиентов, адъювантов и/или других активных ингредиентов.

Можно использовать другие обеспечивающие высвобождение покрытия, включая растворимые, нерастворимые, проницаемые, непроницаемые и биodeградирующие покрытия, вместо нерастворимых в воде, проницаемых для воды и набухающих в воде полимерных покрытий. Полимерное покрытие может состоять из одного или нескольких полимеров, включая сополимеры, терполимеры и другие полимеры, имеющие три или более различных мономерных единиц. Полимеры могут включать натуральные или синтетические полимеры. Натуральные полимеры, которые используют в покрытиях замедленного высвобождения, включают полипептиды, полисахариды и альгиновую кислоту. Синтетические полимеры включают водный раствор целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, простой эфир целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, нитроцеллюлозу, полимеры акриловой и метакриловой кислот и их сложных эфиров, полиамиды, поликарбонаты, полиалкилены, полиалкиленгликоль, полиалкиленоксиды, полиалкилентерефталаты, поливиниловые спирты, поливиниловые простые эфиры, поливиниловые сложные эфиры, поливинилгалогениды, поливинилпирролидон, полигликолиды, полисилоксаны и полиуретаны и их сополимеры.

Конкретные полимеры для применения в покрытии с замедленным высвобождением в составе с немедленным высвобождением/замедленным высвобождением включают метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы (низкой, средней или высокой молекулярной массы), целлюлозы ацетат пропионат, целлюлозы ацетат бутират, целлюлозы ацетат фталат, карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозы триацетат, натриевую соль сульфата целлюлозы, полиметилметакрилат, полиэтилметакрилат, полипропилметакрилат, полибутилметакрилат, полиизобутилметакрилат, полигексометакрилат, полиизодецилметакрилат, поли(лаурилметакрилат), поли(фенилметакрилат), полиметалакрилат, полиизопротилакрилат, полиизобутилакрилат, полиоктадецилакрилат, полиэтилен (низкой или высокой плотности), полипрополин, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиэтилен терефталат, поливиниловый спирт, поливинилизобутиловый эфир, поливинилацетат, поливинилхлорид и поливинилпирролидон. Примеры подходящих сополимеров включают сополимер бутилметакрилат/изобутилметакрилат, высокомолекулярный, сополимер метилвиниловый эфир/малеиновая кислота, сополимер метилвиниловый эфир/моноэтиловый эфир малеиновой кислоты, сополимер метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид и сополимер виниловый спирт/винилацетат. Примеры подходящих биodeградирующих полимеров включают полилактиды, полигликолиды, полиэтилен Terathatic и полиуретан. Примерами подходящего акрилата и метакрилата являются полиакриловые и метакриловые полимеры, такие как полимеры, продаваемые под торговым названием EUDRAGIT®.

Комбинация состава немедленного высвобождения/замедленного высвобождения может содержать по существу любое количество активного вещества в форме с немедленным высвобождением, которое является эффективным и нетоксичным, и любое количество активного вещества в форме с замедленным высвобождением, которое является терапевтически эффективным и нетоксичным на протяжении периода замедленного высвобождения при применении в комбинации с выбранным количеством активного вещества с немедленным высвобождением.

Непокрытые и покрытые частицы можно комбинировать в различных пероральных фармацевтических дозированных формах или составах, например, капсулах, таблетках, мешочках и т.д. Покрытые частицы замедленного высвобождения и непокрытые частицы можно комбинировать с различными эксципиентами, адъювантами и т.д. и/или другими активными веществами.

В одном варианте осуществления частицы активного вещества, которые покрыты нерастворимым в воде, проницаемым для воды и немного набухающим в воде полимерным покрытием, обеспечивают замедленное высвобождение с контролируемой диффузией активного вещества с высоко воспроизводимой предсказуемой скоростью. Эта скорость не зависит от физиологических вариаций параметров внутри и между индивидуумами, таких как pH. Частицы можно комбинировать с непокрытым активным веществом, которое может быть таким же или отличным от активного вещества с покрытием замедленного высвобождения. Полученный комбинированный состав с немедленным высвобождением/замедленным высвобождением обеспечивает более высокую воспроизводимость скоростей высвобождения лекарственных средств, чем другие дозированные формы с замедленным высвобождением, в которых используются общепринятые кишечнорастворимые композиции для нанесения покрытия замедленного высвобождения, в то же время обеспечивая как немедленное, так и замедленное высвобождение лекарственных средств.

Любой из описанных выше вариантов осуществления может быть составлен в виде различных типов перорально вводимых фармацевтических дозированных форм, причем типичными составами являются пилюли или таблетки. Таблетки предпочтительно имеют твердость от приблизительно 11 до приблизительно 19 SCU, и наиболее предпочтительно твердость приблизительно 15 SCU. Таблетки предпоч-

тительно имеют прочность на истирание, составляющую менее чем приблизительно 0,8% уменьшения массы через 6 мин.

В композициях замедленного высвобождения используют фармацевтически приемлемые эксципиенты и адьюванты, например, наполнители и разбавители, такие как лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сульфат кальция, сульфат дикальция, сульфат трикальция; крахмалы, такие как рисовый крахмал и микрокристаллическая целлюлоза; связующие вещества, включая гуммиарабик, трагакант, желатин, сахарозу, прежелатинизированный крахмал, крахмал, альгинат натрия, альгинат аммония кальция, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, силикат алюминия и полиакриламид; разрыхлители, включая сшитый поливинилпирролидон, производные крахмала, такие как карбоксиметилцеллюлоза и производные целлюлозы; смазывающие вещества; способствующие скольжению и антиадгезивные вещества, включая стеараты металлов, такие как стеарат магния, тальк, воски с высокой температурой плавления и Colordacylica.

В одном варианте осуществления комбинация разрыхлителей/связующих веществ включает сшитый поливинилпирролидон, такой как POLYPLASDONE® XL (GAF) или натрий кроскармеллозу, такую как AC-Di-SOL® (FMC Corporation); или микрокристаллическую целлюлозу в комбинации со сшитым поливинилпирролидоном или натрий кроскармеллозой.

Разрыхлители/связующие вещества используют в эффективных количествах, которые без труда определяют с использованием известных способов.

Активное вещество можно вводить в различных дозированных формах, например, твердых дозированных формах, таких как таблетки, покрытые таблетки, капсулы или жидкие дозированные формы, такие как сиропы или суспензии. Для формования таблетки может использоваться общепринятое таблетирующее устройство, например, Manesty Rotary Press, Stokes Rotary Press и т.д., при от приблизительно 15°C до приблизительно 30°C и при давлении от приблизительно 0,4 т до приблизительно 3,0 т.

Желательно таблетки предоставляют с покрытием, минимизирующим истирание в ходе обработки, и для улучшения внешнего вида и облегчения проглатывания, и в бутылке. Примеры демонстрируют возможные покрытия таблеток, и покрытие может иметь внешний слой из карнаубского воска для блеска.

Таблетка может иметь множество сердцевин активного вещества с различными свойствами растворения. Первоначальную и вторую дозу можно вводить на одной стадии дозирования. В одном варианте осуществления первоначальную и вторую дозы вводят на одной стадии дозирования, например, в одной твердой дозированной форме. Такая дозированная форма может представлять собой одну стадию дозирования с частью немедленного высвобождения, содержащей первоначальную дозу активного вещества, и частью немедленного высвобождения, содержащей вторую дозу активного вещества. Такая единая твердая дозированная форма может представлять собой многослойную таблетку, где первая доза немедленного высвобождения находится в одном слое, а вторая доза замедленного высвобождения находится во втором слое. Единая твердая дозированная форма также может представлять собой таблетку с множеством частиц, где первая доза немедленного высвобождения находится в одной части материала в форме частиц, а вторая доза замедленного высвобождения находится во второй части материала в форме частиц, и т.д.

Состав, например, таблетку, можно конструировать способом аддитивного производства, т.е. трехмерной печати, как известно в данной области, например, из WO 2014/144512, патента США № 6471992 и публикаций США № 2012/0207929 и 2003-0133975, в которых описаны напечатанные посредством трехмерной печати быстро распадающиеся дозированные формы. В этом варианте осуществления быстро распадающаяся твердая дозированная форма имеет напечатанный на трехмерном принтере матрикс, содержащий флороглюцинол, триметилфлороглюцинол, покрытый полимером флороглюцинол и/или покрытый полимером триметилфлороглюцинол, и по меньшей мере один эксципиент, причем матрикс образован путем нанесения жидкости для печати на порошок и связывания частиц порошка. Матрикс является пористым с четко определенной общей объемной плотностью, временем дезинтеграции (распада) в водной жидкости, временем растворения в водной жидкости и содержанием влаги. Матрикс обеспечивает равновесие увеличенной химической стабильности, достаточной твердости, низкой истираемости и чрезвычайно быстрого времени распада в небольшом объеме водной жидкости.

Увеличение содержания множества различных типов растворимых в воде эксципиентов в этом варианте осуществления обычно приводит к увеличению твердости и увеличению времени распада. Однако увеличение содержания глицерина повышает твердость, но снижает время распада. Таким образом, в одном варианте осуществления жидкость для печати содержит глицерин и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый растворитель. Основные стадии способа являются следующими: (а) нанесение инкрементального слоя содержащего активное вещество порошка на поверхность, (б) нанесение достаточного количества жидкости для печати, содержащей глицерин и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый растворитель, на инкрементальный слой, для связывания частиц в порошке, а затем повторение стадий (а) и (б) для формирования таблетки или другого состава.

При введении дозированная форма претерпевает очень быструю дезинтеграцию/распад ее твердого матрикса. Активное вещество и эксципиенты в матриксе претерпевают быстрый распад, когда их поме-

шают в небольшой объем водной жидкости, такой как вода, слюна, сок, молоко, напиток, жидкость организма, содовая вода и т.д. Как правило, распад перекрывается с растворением, и матрикс имеет трехмерную форму, которая распадается в течение требуемого периода времени при контакте по меньшей мере с небольшим объемом водной жидкости.

Инкрементальный слой насыпного порошка заданной толщины распределяется на предшествующий слой порошка и жидкость для печати наносится на инкрементальный слой в виде капель в соответствии с заданным уровнем насыщения, интервалом печати и скоростью потока жидкости для печати для связывания частиц. Это двухстадийный процесс продолжается до тех пор, пока не образуется матрикс с желаемым количеством напечатанных инкрементальных слоев.

Описанный состав также может содержать другие терапевтические активные вещества. Активные вещества в дополнение к флороглюцинолу и/или триметилфлороглюцинолу могут быть составлены в одной и той же дозированной форме или могут быть составлены по отдельности, а другое активное вещество(а) можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке. Дозы могут находиться в тех же диапазонах, что для каждого активного вещества отдельно или, когда возникают синергические эффекты, одно или несколько из комбинированных активных веществ могут иметь более низкую дозу.

Один вариант осуществления изобретения относится к пероральному составу триметилфлороглюцинола, который содержит в одной дозированной форме как форму немедленного высвобождения, так и форму пролонгированного высвобождения. Один вариант осуществления изобретения относится к пероральному составу флороглюцинола-триметилфлороглюцинола, который содержит в одной дозированной форме как форму немедленного высвобождения, так и форму пролонгированного высвобождения. В одном варианте осуществления форма немедленного высвобождения представляет собой флороглюцинол и форма пролонгированного высвобождения представляет собой триметилфлороглюцинол. В одном варианте осуществления форма немедленного высвобождения представляет собой триметилфлороглюцинол и форма пролонгированного высвобождения представляет собой флороглюцинол.

Дозированная форма флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола, в которой скомбинированы как состав немедленного высвобождения в дозе 80 мг, в диапазоне от 10 мг до 160 мг, так и состав пролонгированного высвобождения в дозе 160 мг, в диапазоне от 20 мг до 480 мг, обеспечивает доставку вещества пациенту непрерывно на протяжении периода приблизительно 12 ч. Такой дозированный состав обеспечивает действие для контроля спазма кишечника и/или мочевыводящих путей на протяжении 12 ч посредством одной дозировки у пациента, обеспечивая удобство для пациента и пролонгированную терапию, например, пациент может благоприятно перенести полную ночь сна, полный рабочий день, полный досуговый день и т.д. без симптомов.

Варианты осуществления состава по изобретению включают следующие: 100% флороглюцинол, 100% триметилфлороглюцинол, комбинации флороглюцинол:триметилфлороглюцинол в любых соотношениях, включая, но не ограничиваясь ими 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 или 10:90. Состав по изобретению содержит часть или компонент немедленного высвобождения (IR) композиции и часть или компонент пролонгированного высвобождения (XR), или их комбинации. Часть немедленного высвобождения доставляет 100% дозы немедленного высвобождения в течение менее приблизительно часа, и часть пролонгированного высвобождения доставляет дозу пролонгированного высвобождения на протяжении 12 ч. Любое количество или процент флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола, включая либо отсутствие флороглюцинола и полностью триметилфлороглюцинол, либо полностью флороглюцинол и отсутствие триметилфлороглюцинола, может находиться как в части немедленного высвобождения, так и в части пролонгированного высвобождения, таким образом, состав по изобретению не ограничен. В одном варианте осуществления как флороглюцинол, так и триметилфлороглюцинол могут быть как в части немедленного высвобождения, так и в части пролонгированного высвобождения. В этом варианте осуществления как флороглюцинол, так и триметилфлороглюцинол могут быть в одном составе или в различных составах.

Типичный профиль растворения, также называемый профилем высвобождения, флороглюцинола или триметилфлороглюцинола представлен на фиг. 1. Процентное высвобождение лекарственного средства достигает 100% в течение одного часа или менее из части немедленного высвобождения системы доставки, и приблизительно 100% в течение 12 ч или менее из части пролонгированного высвобождения системы доставки. На фиг. 2 приведена схема имитированной концентрации флороглюцинола в плазме, где концентрация лекарственного средства в плазме из части немедленного высвобождения достигает пика при приблизительно двукратной концентрации в то же время, когда лекарственное средство из части пролонгированного высвобождения достигает плато на уровне половины от уровня части немедленного высвобождения.

Для контроля спастических состояний мочевыводящих путей, включая почечную колику, пероральная доза флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола может составлять 80 мг шесть раз в сутки. Для контроля спастических состояний желчных путей с умеренной болью в животе пероральная доза флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола может составлять 80 мг шесть раз в сутки.

В одном варианте осуществления для пациентов с IBS можно использовать пероральную дозу 62,2 мг флороглюцинола и 80 мг триметилфлороглюцинола три раза в сутки. Максимальная доза составляет 80 мг шесть раз в сутки.

В одном варианте осуществления активное вещество можно вводить парентерально. Парентерально вводимое количество флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола может составлять 40 мг два раза в сутки или 40 мг три раза в сутки. Может быть пригодным парентеральное введение медицинским специалистом в условиях больницы.

В одном варианте осуществления активное вещество можно вводить ректально. Ректально вводимое количество активного вещества для контроля спастических состояний мочевыводящих путей и желчных путей может составлять 150 мг три раза в сутки. Ректальное введение может быть осуществлено посредством состава суппозитория. В одном варианте осуществления состав вводят ректально, например, посредством суппозитория. В одном варианте осуществления состав вводят парентерально, например, посредством внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции.

Композиция может иметь различные формы или системы доставки. Можно использовать следующие составы, которые являются только иллюстративными и не ограничивающими. Пероральные составы включают таблетку, капсулу, саше, мягкий гель, жидкость, гель, полоску, пленку, порошок, гранулу, сердцевину с покрытием импульсного высвобождения, форму с отсроченным пролонгированным высвобождением, окаймленную лекарственную форму, форму замедленного высвобождения, таблетку-капсулу, каплету с гранулами, многослойную таблетку и т.д., включая их комбинации, например, таблетку-капсулу, каплету с гранулами, многослойную таблетку и т.д. с активным веществом и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Состав в форме таблеток известен специалисту в данной области. Таблетка может иметь любую форму или размер, удобные для перорального введения, например, округлую, овальную и т.д. В одном варианте осуществления таблетка содержит 100% либо флороглюцинола, либо триметилфлороглюцинола, или смеси, как описано ранее, и может быть предназначена либо для немедленного высвобождения (IR), либо для пролонгированного высвобождения (XR), либо их комбинации. Таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, содержащую слои IR и XR рядом (фиг. 3); трехслойную таблетку, содержащую слои как IR, так и XR, разделенные фармацевтически приемлемым буферным слоем (фиг. 4); или таблетку XR, содержащую активное вещество в матричном слое и покрытую слоем IR с активным веществом (фиг. 5).

Композиция также может быть предоставлена в других формах доставки, например, в форме капсулы, содержащей таблетку IR, пробку и таблетку XR в осмотической системе доставки лекарственного средства для контролируемой доставки композиции на протяжении 12 ч (фиг. 6); капсулы, содержащей сферы IR и сферы XR, смешанные в соответствующих соотношениях (фиг. 7); капсулы, содержащей минитаблетки IR, смешанные с минитаблетками XR (фиг. 8); капсулы, содержащей гранулы IR и гранулы XR, покрытые полимерами пролонгированного высвобождения (фиг. 9); капсулы, содержащей сферы XR, которые покрыты слоем IR (фиг. 10) и т.д. Другие формы доставки активного вещества могут представлять собой прессованную таблетку, содержащую гранулы IR и покрытые сферы XR, которые заключены в таблетку (фиг. 11); прессованную таблетку, содержащую таблетку XR, заключенную в таблетку IR (фиг. 12); или таблетку XR, суспендированную в жидком растворе лекарственного средства немедленного высвобождения в капсуле (фиг. 13).

Другой формой доставки является саше. Саше может содержать смесь гранул или сфер IR и XR (фиг. 14) или может содержать смесь шипучих гранул IR и покрытых гранул XR (фиг. 15).

Другие системы немедленного, пролонгированного или замедленного, модифицированного и отсроченного высвобождения описаны в каждой из приведенных ниже ссылок, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме: публикации США № 2005/0095295, 2005/0106247 и 2007/0264323 и патенты США № 6126969 и 8211465. В качестве одного примера, в публикации США № 2005/0106247 описано лекарственное средство (циклобензаприна гидрохлорид) в частицах пролонгированного высвобождения, таких как сферы, шарики, гранулы, и т.д., имеющие покрытие пролонгированного высвобождения, содержащие нерастворимый в воде полимер, и/или растворимый в воде полимер, и некоторые из частиц содержатся в желатиновой капсуле. В качестве другого примера в публикации США № 2007/0264323 описаны системы доставки лекарственного средства (ADDERALL®), такие как сферы в капсулах, таблетках или саше, включающие слои покрытия, компоненты отсроченного импульсного высвобождения, составы немедленного высвобождения, составы промежуточной скорости высвобождения, составы замедленного высвобождения и капсулы контролируемого высвобождения. В патенте США № 6126969 описаны системы доставки лекарственного средства (ацетаминофен), такие как комбинация покрытых и непокрытых частиц лекарственного средства для дозированной формы немедленного высвобождения/замедленного высвобождения. В патенте США № 8211465 описаны дозированные формы для первоначального высвобождения лекарственного средства (NSAID, такое как ибупрофен) и второго замедленного высвобождения того же лекарственного средства. Осмотическая система доставки описана в Patra et al. *Osmotic Drug Delivery Systems: Basis and Design Approaches, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 7 (2013) 1-12.

Активная сердцевина дозированной формы может представлять собой инертную частицу или щелочной буферный кристалл, покрытый содержащим лекарственное средство пленкообразующим составом. В одном варианте осуществления растворимая в воде пленкообразующая композиция образует рас-

творимую/диспергирующуюся в воде частицу. Альтернативно активное вещество можно получать путем гранулирования и помола и/или путем экструзии и окатывания полимерной композиции, содержащей активное вещество. Количество активного вещества в сердцевине зависит от требуемой дозы, и, как правило, оно варьируется приблизительно от 5 мас.% до 60 мас.%. Полимерное покрытие сердцевины с активным веществом обычно составляет приблизительно от 4% до 20% в расчете на массу покрытой частицы в зависимости от типа требуемого профиля высвобождения и/или выбранных полимеров и растворителей покрытия. Специалисты в данной области способны выбрать подходящее количество активного вещества для нанесения на или включения в сердцевину для обеспечения требуемой дозировки. В одном варианте осуществления неактивная сердцевина может представлять собой сахарную сферу или буферный кристалл, или инкапсулированный буферный кристалл, такой как карбонат кальция, бикарбонат натрия, фумаровая кислота, виннокаменная кислота и т.д., которые изменяют микроокружение активного вещества, облегчая его высвобождение.

Содержащая лекарственное средство частица может быть покрыта покрытием пролонгированного высвобождения (XR), содержащим нерастворимый в воде полимер или комбинацию нерастворимого в воде полимера и растворимого в воде полимера с получением сфер XR. В некоторых вариантах осуществления нерастворимый в воде полимер и растворимый в воде полимер могут присутствовать в соотношении масс от 100:0 до 65:35, или приблизительно от 95:5 до 70:30, или приблизительно от 85:15 до 75:25. Покрытие пролонгированного высвобождения наносят в количестве, необходимом для обеспечения требуемого профиля высвобождения. В некоторых вариантах осуществления покрытие пролонгированного высвобождения составляет приблизительно от 1% до 15% от массы покрытых сфер, или приблизительно от 7% до 12% от массы покрытых сфер.

Дозированная форма модифицированного высвобождения, включающая смесь двух совокупностей гранул, может быть изготовлена следующим образом. Содержащую лекарственное средство сердцевину получают путем покрытия инертной частицы, такой как затравка Non-pareil, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, активным полимерным связующим веществом, или путем гранулирования и помола, или путем экструзии/окатывания с получением гранул IR. Гранулу IR покрывают пластифицированным нерастворимым в воде полимером, таким как этилцеллюлоза, отдельно или в комбинации с растворимым полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, с образованием гранулы XR. Сферы XR твердых желатиновых капсул, отдельно или в комбинации со сферами IR, заполняют в требуемом соотношении с получением капсул модифицированного высвобождения (MR), обеспечивающих требуемый профиль высвобождения.

Было описано, что сферы IR с использованием следующей методики растворения высвобождают по меньшей мере приблизительно 70%, более конкретно по меньшей мере приблизительно 90%, активного вещества в течение 30 мин.

Устройство USP 2 (лопасти при 50 об/мин) используют со следующей средой для растворения: 900 мл 0,1 N HCl (или подходящей среды для растворения) при 37°C, причем высвобождение активного вещества определяют посредством ВЭЖХ.

Для получения содержащих активное вещество частиц сердцевины можно использовать водный или фармацевтически приемлемый растворитель. Тип пленкообразующего связующего вещества, которое используют для связывания лекарственного средства с инертной сахарной сферой, не является критически важным, однако обычно используют растворимые в воде, растворимые в спирте или растворимые в ацетоне/воде связующие вещества. Связующие вещества, такие как поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, можно использовать в концентрациях от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 5 мас.%, причем также используют другие концентрации. Активное вещество может присутствовать в этом составе покрытия в форме раствора или может быть диспергировано с содержанием твердого вещества вплоть до приблизительно 35 мас.% в зависимости от вязкости состава покрытия.

Активное вещество, необязательно связующее вещество PVP, контролирующей скорость растворения полимер, если его используют, и необязательно другие фармацевтически приемлемые эксципиенты смешивают в планетарном смесителе или грануляторе с высоким усилием сдвига, таким как FIELDER®, и гранулируют путем добавления/напыления гранулирующей жидкости, такой как вода или спирт. Влажную массу можно экструдировать и подвергать окатыванию с получением сферических частиц (сфер) с использованием экструдера/окатывателя. В этих вариантах осуществления нагрузка активным веществом может составлять вплоть до 90 мас.% в расчете на общую массу подвергнутой экструзии/окатыванию сердцевины.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры нерастворимых в воде полимеров, пригодных для покрытия XR, включают порошок или водную дисперсию этилцеллюлозы (например, AQUACOAT® ECD-30), ацетат целлюлозы, поливинилацетат (KOLLICOAT® SR 30 D, BASF), нейтральные сополимеры на основе этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с четвертичными группами аммония, такие как EUDRAGIT® NE, RS и RS30D, RL или RL30D и

т.д. Иллюстративные, но не ограничивающие растворимые в воде полимеры включают низкомолекулярную гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон и/или полиэтиленгликоль (PEG) с молекулярной массой > 3000. Покрытие пролонгированного высвобождения обычно наносят с толщиной в диапазоне приблизительно от 1 мас.% до 15 мас.% в зависимости от растворимости активного вещества в воде или используемого состава с покрытием на основе суспензии в латексе.

Композиции покрытия, используемые для получения мембран, обычно являются пластифицированными. Иллюстративные, но не ограничивающие пластификаторы включают триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетил три-н-бутилцитрат диэтилфталат, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, касторовое масло, дибутилсебакат и/или ацетилированные моноглицериды и т.д. Пластификатор может содержать от приблизительно 3 мас.% до приблизительно 30 мас.%, более конкретно от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 25 мас.% полимера в расчете на массу. Тип пластификатора и его содержание зависит от полимера или полимеров и природы системы покрытия (например, водная или на основе растворителей, на основе раствора или дисперсии, и общее содержание твердых веществ).

Частица может быть подвергнута первоначальной обработке путем нанесения тонкой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC; OPADRY® Clear) перед нанесением мембранного покрытия пролонгированного высвобождения для разделения различных слоев мембраны. Обычно используют HPMC, но также можно использовать другие первичные покрытия, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC).

Мембранное покрытие можно наносить на сердцевину с использованием любых способов нанесения покрытия, используемых в фармацевтической промышленности. В одном варианте осуществления используют нанесение покрытия в псевдооживленном слое.

Можно использовать многодозовые формы, т.е. продукты в форме дозированных форм из множества частиц (шарики, сферы, гранулы, минитаблетки и т.д.) или в других формах, пригодных для перорального введения. Как используют в рамках изобретения, эти термины используют взаимозаменяемо для обозначения дозированных форм с множеством частиц.

Дозированную форму пролонгированного высвобождения, которая включает смесь двух или более совокупностей гранул, можно получать следующим образом. Инертную частицу, такую как затравку Non-pareil, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, покрывают активным веществом и полимерным связующим веществом с получением частицы с активным веществом, т.е. сферы немедленного высвобождения (IR), которая может находиться в единичной дозированной форме, выступающей в качестве болюсной дозы. Активную частицу покрывают раствором или суспензией нерастворимого в воде полимера или смесью растворимых в воде и нерастворимых в воде полимеров с получением частиц с активным веществом, покрытых покрытием пролонгированного высвобождения (XR). Сферы XR твердых желатиновых капсул и необязательно в комбинации со сферами IR в соотношении в диапазоне от 95:5 до 70:30 (сферы XR: сферы IR), заполняют с получением капсулы модифицированного высвобождения (MR), демонстрирующей заданный профиль высвобождения активного вещества.

В одном варианте осуществления дозированная форма имеет часть немедленного высвобождения активного вещества, диспергированную в масляной или липидной системе, и другую часть, которая составлена в восковом матриксе или в виде частиц активного вещества, покрытых гидрофильными носителями. По меньшей мере 15%-50% активного вещества находится в части немедленного высвобождения и находится в дозированной форме, пригодной для немедленного высвобождения. Остальная часть таблетки-капсулы по массе может включать состав замедленного высвобождения активного вещества или часть состава замедленного высвобождения активного вещества. Активное вещество может быть составлено в системе доставки на липидной основе. Инкапсулирование или солюбилизация липидных эксципиентов могут приводить к увеличенной солюбилизации и всасыванию, что приводит к увеличенной биодоступности.

Липидные эксципиенты являются коммерчески доступными. Поскольку липиды влияют на всасывание, необходимо знать характеристики липидных эксципиентов. Факторы, которые определяют выбор эксципиентов для составов на основе липидов, включают смешиваемость, растворяющую способность, способность к самодиспергированию и способность обеспечивать самодиспергирование состава, усвояемость и судьбу расщепленных продуктов, способность вызывать раздражение, токсичность, чистоту, химическую стабильность, совместимость с капсулами, температуру плавления, стоимость и т.д.

Пищевые масла, состоящие из триглицеридов средней и длинной цепи вместе с различными растворителями и поверхностно-активными веществами часто используют для получения состава на основе липидов. Многие липиды являются амфифильными, т.е. они имеют липофильную часть (жирные кислоты) и гидрофильную часть. Температура плавления возрастает по мере увеличения длины цепи жирной кислоты, однако температура плавления уменьшается с увеличением степени ненасыщенности жирной кислоты, которое также повышает чувствительность к окислению. Солюбилизаторы, используемые в составах на основе липидов, приведены в таблице ниже.

Солюбилизирующие эксципиенты, используемые в коммерчески доступных пероральных составах на липидной основе:		
Нерастворимые в воде эксципиенты	Триглицериды	Поверхностно-активные вещества
Пчелиный воск	Триглицериды длинной цепи	Полисорбат 20 (TWEEN® 20)
Олеиновая кислота	Гидрогенизированное соевое масло	Полисорбат 80 (TWEEN® 80)
Жирные кислоты соли	Гидрогенизированное растительное масло	Сорбитанмонолаурат (SPAN® 20)
D- α -токоферол (витамин E)	Кукурузное масло	D- α -токоферол PEG 1000 сукцинат (TPGS)
Моно-ди-триглицериды кукурузного масла	Оливковое масло	Глицерилмоноолеат
Моно и диглицериды средней цепи (C8/C10)	Соевое масло	Диглицериды полиоксил 35 касторового масла (CREMOPHOR® EL),
Сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот	Арахисовое масло	Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® RH40)
	Кунжутное масло	Полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® RH60)
	Триглицериды средней цепи	Олеиновые глицериды PEG 300 (LABRAFIL® M-1944CS)
	Каприновые/каприновые	Линолевые глицериды PEG 300 (LABRAFIL® M-2125CS)
	Триглицериды, полученные из кокосового масла или пальмоядрового масла	Каприловые/каприновые глицериды PEG 400 (LABRASOL®)
		Лауриловые глицериды PEG 1500 (GELUCIRE® 44/14)

Триглицериды растительных масел являются наиболее распространенными липидными эксципиентами. Они полностью расщепляются и всасываются, устраняя проблемы безопасности. Триглицериды представляют собой триглицериды длинной цепи (LCT), триглицериды средней цепи (MCT) и триглицериды короткой цепи (SCT). Их растворяющая способность в отношении активного вещества в основном является следствием эффективной концентрации сложноэфирных групп. MCT имеют более высокую растворяющую способность, чем LCT, и они в меньшей степени склонны к окислению. Масла из различных растительных источников имеют различные соотношения жирных кислот. Композиция жирных кислот в различных липидных эксципиентах представлена ниже.

Композиция жирных кислот, присутствующих в эксципиентах на основе липидов		
(количество атомов углерода)	Общее название	Температура плавления (°C)
8	каприловая кислота	16,5
10	каприновая кислота	31,6
12	лауриновая кислота	44,8
14	миристиновая кислота	54,4
16	пальмитиновая кислота	62,9
18	стеариновая кислота	70,1
18	олеиновая кислота	16,0
18	линолеиновая кислота	-5,0
18	γ-линолеиновая кислота	-11,0
18	рицинолеиновая кислота	6,0
20	арахиновая кислота	76,1
22	бегеновая кислота	80,0

D-α-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS) происходит из растительных токоферолов. Он является растворимым в воде и действует в качестве усилителя всасывания для слабо растворимых в воде лекарственных средств. Чистые триглицериды присутствуют в рафинированных растительных маслах.

Смешанные глицериды получают путем частичного гидролиза растительных масел. Исходный материал триглицеридов и степень гидролиза определяют химический состав полученных смешанных глицеридов. Смешанные глицериды средней цепи не чувствительны к окислению, имеют большую растворяющую способность и способствуют эмульгированию. Эти полярные масляные эксципиенты также повышают растворяющую способность и способность состава к диспергированию. Примеры полярных масел включают сорбитана триолеат (SPAN® 85) и олеиновую кислоту.

Соразтворители, например, этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (PEG)-400 и т.д. увеличивают растворяющую способность состава для активных веществ и способствуют диспергированию систем, которые содержат высокую долю растворимых в воде поверхностно-активных веществ. Практические ограничения, связанные с соразтворителями, включают преципитацию солюбилизированного активного вещества из растворителя вследствие снижения растворяющей способности после разбавления, неспособность некоторых соразтворителей смешиваться с маслами и несовместимость низкомолекулярных растворителей с оболочками капсул.

Не растворимые в воде поверхностно-активные вещества представляют собой липидные эксципиенты с промежуточным гидрофильно-липофильным балансом (HLB 8-12), которые адсорбируются на поверхностях масло-вода. В зависимости от степени этоксилирования, они имеют ограниченную раство-

римость в воде. Они могут образовывать эмульсии, если их подвергнуть усилию сдвига, и могут упоминаться как "диспергирующиеся" в воде. Они могут образовывать мицеллы, но не могут самоэмульгироваться вследствие их недостаточно гидрофильной природы. Сложные эфиры олеатов, такие как полиоксиэтилен (20) сорбитан триолеат (TWEEN®-85) и полиоксиэтилен (20) глицерилтриолеат (TAGOT®-TO) являются примерами не растворимых в воде поверхностно-активных веществ с HLB 11-11,5. Однако смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 со средним HLB 11 не является сходной с TWEEN®-85 по функции. Смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 имеет как растворимые в воде, так и не растворимые в воде молекулы, однако TWEEN®-85 преимущественно имеет не растворимые в воде молекулы.

Растворимые в воде поверхностно-активные вещества являются наиболее распространенными поверхностно-активными веществами для составления самоэмульгирующихся систем для доставки лекарственных средств. Материалы с $HLB \geq 12$ могут образовывать мицеллярные растворы при низких концентрациях путем растворения в чистой воде выше их критической мицеллярной концентрации (СМК). Растворимые в воде поверхностно-активные вещества синтезируют на основе PEG с гидролизованными растительными маслами, или альтернативно можно получать спирты для реакции с этиленоксидом для получения этоксилата алкилового эфира, широко используемого поверхностно-активного вещества (например, этоксилат цетостеарилового спирта или CETOMACROGOL™). Реакция сложных эфиров сорбитана с оксидом этилена дает полисорбаты, преимущественно этоксилаты простых эфиров.

CREMOPHOR® RH40 и RH60 (этокселированное гидрогенизированное касторовое масло) являются примерами этого типа, получаемыми путем гидрогенизации материалов из растительных масел. Также широко используют CREMOPHOR® EL (этокселированное касторовое масло), которое не является гидрогенизированным. CREMOPHOR® усиливает всасывание путем ингибирования выкачивающих насосов; в то время как механизм ингибирования не определен, он может представлять собой неспецифическое конформационное изменение вследствие проникновения молекул поверхностно-активного вещества в мембрану, адсорбции на поверхности выкачивающих насосов или взаимодействия молекул с внутриклеточными доменами выкачивающего насоса.

Для защиты состава от окисления можно добавлять добавки. Их примеры включают растворимые в липидах антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, α -токоферол, β -каротин, пропилгаллат, бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксианизол (BHA) и т.д.

Поведение липидов в ходе составления оценивают, поскольку липидные эксципиенты имеют различный химический состав, что может приводить к широким диапазонам температур плавления. Температурные свойства липидов, например, температуру кристаллизации, температуру плавления, температуру перехода в стеклообразное состояние и содержание твердых веществ в эксципиенте в зависимости от температуры, оценивают с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Организацию липидов в ходе нагревания или охлаждения оценивают посредством высокотемпературной микроскопии. Кристалличность липидного эксципиента подтверждают посредством рентгенодифракции (XRD).

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография (GC) могут определять точный состав простых эфиров, сложных эфиров и распределение жирных кислот. Другие химические показатели включают молекулярную массу жирных кислот, определяемую по их величине сапонификации, насыщенность углеводородных цепей, определяемую посредством анализа на основе йода, окислительные изменения, определяемые путем количественного определения пероксидов, свободные жирные кислоты, определяемые на основе содержания кислот, и свободные гидроксильные группы, определяемые путем определения содержания гидроксильных групп.

Требуемое FDA испытание растворения не коррелирует с поведением составов на основе липидов *in vivo*. Липиды желудочно-кишечного тракта подвергаются процессам расщепления в присутствии липаз (желудочных и панкреатических), которые также влияют на свойства эмульгирования и диспергирования липидных эксципиентов, что приводит к измененной способности к солубилизации *in vivo*. Таким образом, при выборе составов на основе липидов необходимо учитывать способность липидных эксципиентов быть расщепленными. Испытание растворения в сходной с биологической среде может оценивать такие эффекты и прогнозировать поведение *in vivo*. Эффективность самоэмульгирующихся составов можно определять посредством тестирования дисперсности (способность к эмульгированию и размер частиц). Для определения размера частиц можно использовать фотокорреляционную спектроскопию (PCS) или дифракцию лазерного излучения, а визуальное исследование может помочь спрогнозировать способность к эмульгированию.

Эксципиенты на основе липидов усиливают пероральное всасывание лекарственных средств путем влияния на различные физиологические процессы, например, стимуляции тока желчи и секреции панкреатического сока, пролонгирования опорожнения желудка, повышения текучести мембраны, раскрытия плотных контактов, стимуляции лимфатического транспорта лекарственных средств, таким образом, избегая метаболизма первого прохождения, и ингибирования выводящих переносчиков. Для оценки этих эффектов доступны различные модели *in vitro*, включая кишечные микросомы, клетки Caco-2, вывернутый кишечный мешок с использованием камеры и анализы перфузии *in situ*.

Можно использовать липосомы; организация этих сферических двухслойных структур напоминают клеточную мембрану, и они в основном представляют собой амфифильные фосфолипиды (гидрофильная головка и гидрофобный хвост из жирной кислоты). В гидратированном состоянии эти фосфолипиды образуют сферические двухслойные структуры, ориентированные их гидрофобными хвостами внутрь структуры и гидрофильными головками наружу структуры. Гидрофильные вещества могут быть заключены в водные внутренние пространства глобул, в то время гидрофобное активное вещество может быть заключено во внутренние слои жирных кислот.

Можно использовать твердые липидные наночастицы (SLN). SLN могут повышать биодоступность вместе с контролируемой и специфической доставкой лекарственного средства в заданную область, так что они являются потенциальными носителями для пероральной лимфатической доставки. SLN, как правило, представляют собой сферические частицы размером в диапазоне от 10 нм до 1000 нм с твердым липидным матриксом сердцевины (стабилизированным поверхностно-активными веществами), который может солюбилизовать липофильные молекулы. Обычно используемые липиды включают моноглицериды, такие как глицерин моностеарат, диглицериды, такие как глицерин бегенат, триглицериды, такие как тристеарин, жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, стероиды, такие как холестерин, и воски, такие как цетилпальмитат. Пероральная биодоступность одного лекарственного средства была увеличена путем составления полимера N-карбоксиметилхитозана, который покрывал SLN, нагруженные лекарственным средством, с использованием поверхностно-активных веществ на основе моноглицеридного липида и лецитина сои и полоксамера 188 (Venishetty et al.).

При отверждении распылением, также называемом охлаждением распылением, расплавленный липид распыляют на охлаждающую камеру и при контакте с воздухом он застывает в сферические твердые частицы. Твердые частицы собирают со дна камеры и заполняют в твердые желатиновые капсулы или прессуют в таблетки. Ультразвуковые распылители образуют твердые частицы в процессе охлаждения распылением. Учитываемыми параметрами являются температура плавления эксципиента, вязкость состава и температура охлаждающего воздуха внутри камеры для обеспечения мгновенного застывания капель. Описано, что гранулы лекарственного средства получают путем гранулирования из расплава с использованием PEG 4000 или полоксамера 188 в качестве плавкого связующего вещества и моногидрата лактозы в качестве наполнителя. Описывались микрочастицы с узким распределением размеров, когда в качестве эксципиента использовались стеароилполиоксиглицериды (GELUCIRE® 50/13) и значительно повышали растворимость слабо растворимых в воде лекарственных средств (Cavallari et al. *Thermal and Fractal Analysis of Diclofenac/Gelucire 50/13 Microparticles Obtained by Ultrasound-Assisted Atomization*, J. Pharm. Sci. 94 (2005) 1124-340).

Гранулирование из расплава, также называемое пеллетированием, преобразует порошковую смесь активного вещества в гранулы или шарики. Плавкое связующее вещество (в расплавленном состоянии) распыляют на порошковую смесь при перемешивании с высоким усилием сдвига (способ "напыления"), или плавкое связующее вещество смешивают с порошковой смесью, и оно плавится вследствие трения частиц (твердых/полутвердых) в ходе перемешивания с высоким усилием сдвига. Расплавленное связующее вещество формирует жидкие мостики между частицами порошка и образует мелкие гранулы, которые преобразуются в сферонизированные шарики в контролируемых условиях. В зависимости от тонкости порошка, можно использовать 15%-25% связующего вещества на основе липидов. Параметрами, учитываемыми в ходе процесса, являются размер частиц связующего вещества, время смешения, скорость лопастного колеса и вязкость связующего вещества в расплавленном состоянии. Скорость растворения лекарственного средства увеличивали путем составления агломератов расплава, содержащих твердые дисперсии лекарственного средства (Seo et al.). Моногидрат лактозы подвергали агломерации из расплава с плавким связующим веществом, например, PEG 3000 GELUCIRE® 50/13 в смесителе с высоким усилием сдвига. Полиоксиглицериды, частичные глицериды или полисорбаты, и лецитины являются иллюстративными липидными компонентами, используемыми в способе гранулирования из расплава для формирования самоэмульгирующихся систем.

В некоторых вариантах осуществления таблетки матрикса с замедленным высвобождением можно составлять с использованием гидрофобных носителей или плавких связующих веществ, таких как стеариновая кислота, карнаубский воск и пчелиный воск, способами гранулирования из расплава, делающих носители гидрофобными для замедленной доставки.

В любых из следующих примеров можно использовать как флороглюцинол, так и триметилфлороглюцинол, при условии, что присутствует один из флороглюцинола или триметилфлороглюцинола, называемый активным веществом или API.

Растворимость активного вещества (флороглюцинола) в различных эксципиентах		
№	Носитель	Растворимость (мг/г)
1	KOLLIPHOR® RH 40	45,5
2	PECEOL™	37,2
3	IMWITOR® 742	82,1
4	PEG 400	82,7
5	TWEEN® 80	43,3
6	LAUROGLYCOL™ 90	71,2
7	Пропиленгликоль	81,8
8	KOLLIPHOR® EL	26,3
9	LABRAFIL® M1944CS	N/A
10	Триглицериды средней цепи	6,3
11	Олеиновая кислота	0,1
12	TWEEN® 20	32,4
13	LABRASOL®	82,9
14	PLUROL® Oleique	25,3
15	Кукурузное масло	1,5
16	Соевое масло	1,7
17	CAPMUL® MCM	83,0
18	LABRAFAC™ PG	10,1
19	MAISINE® 35-1	30,7

Состав на основе липидов представляет собой состав, включающий липид в эксципiente; иллюстративные составы на основе липидов представлены ниже.

	F1	F2	F3	F4	F5 (P a c t i v e i n g r e d i e n t s)
Флороглюцинол	80 мг				
PEG 400					820 мг

					Г
Соевое масло	45 мг	45 мг	45 мг	45 мг	
Олеиновая кислота	117 мг	117 мг	117 мг	117 мг	
Триглицериды средней цепи	55,8 мг	55,8 мг	55,8 мг	55,8 мг	
Масло канола	35,76 мг	35,76 мг	35,76 мг	35,76 мг	
Желтый пчелиный воск	9,99 мг				
GELUCIRE® 43/01		9,99 мг			
COMPRITOL® АТО 888			9,99 мг		
LABRASOL®				9,99 мг	
Масса содержащегося	343,55 мг	343,55 мг	343,55 мг	343,55 мг	900 мг

	Композиция	Количество (г)
1.	Флороглюцинол и/или триметилфлороглюцинол	2,38
	РЕСЕОЛ™	16,37
	СРЕМОРНОР® RH40	20,77
	АССНОНОН® МС8	10,42
	Аскорбилпальмитат	0,6
	Итого	50,54
2.	Флороглюцинол и/или триметилфлороглюцинол	3,33
	САРМУЛ® МСМ	41,25
	TWEEN® 20	4,58
	Аскорбилпальмитат	0,1
	Итого	49,26
3.	Флороглюцинол и/или триметилфлороглюцинол	3,48
	САРМУЛ® МСМ	19,57

	PEG 400	10,87
	ACCONON® MC8	15,22
	Аскорбилпальмитат	0,1
	Итого	49,24
4.	Флороглюцинол и/или триметилфлороглюцинол	3,08
	PEG 400	37,61
	Полиэтиленоксид 301	9,23
	Бутилированный гидроксианизол (ВНА)	0,06
	Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	0,02
	Итого	50,0

В любом из следующих вариантов осуществления можно использовать либо флороглюцинол и/либо триметилфлороглюцинол при условии, что присутствует один из флороглюцинола или триметилфлороглюцинола, упоминаемый в качестве активного вещества.

В одном варианте осуществления используют форму с импульсным высвобождением. Форма с импульсным высвобождением включает сердцевину с активным веществом, имеющую одно или несколько покрытий, и она называется составом с сердцевиной с покрытием. Покрытую сердцевину также можно использовать в комбинации с количеством активного вещества, пригодным для немедленного высвобождения.

В одном варианте осуществления количество активного вещества, составленного для немедленного высвобождения, в комбинации по меньшей мере со вторым количеством активного вещества, либо флороглюцинола и/либо триметилфлороглюцинола, составленные так, что второе количество имеет задержку перед началом высвобождения, и высвобождение второй части является или может быть пролонгированным, называют составом "отсроченного пролонгированного высвобождения". Каждый из этих дозированных составов с импульсным высвобождением далее описан с приведением всех процентов по массе, если нет иных указаний.

Покрытый состав сердцевины представляет собой активную сердцевину дозировки, которая включает инертную частицу, такую как коммерчески доступная сахарная сфера Nonpareil. Количество активного вещества в сердцевине варьируется в зависимости от требуемой дозировки, подлежащей доставке. В одном варианте осуществления сердцевина содержит от приблизительно 5% активного вещества до приблизительно 90% активного вещества. В одном варианте осуществления сердцевина содержит от приблизительно 5% активного вещества до приблизительно 60% активного вещества. Количество активного вещества основано на общей массе сердцевины. Специалисты в данной области способны выбрать надлежащее количество активного вещества для покрытия и включения в сердцевину для получения требуемой дозированной формы. Как правило, покрытая сердцевина может включать приблизительно 80 мг, 160 мг, вплоть до приблизительно 480 мг активного вещества. Для покрытия частиц сердцевины можно использовать водный или фармацевтически приемлемый растворитель. Для связывания активного вещества с инертной частицей можно использовать любой тип фармацевтически приемлемого инертного связующего вещества. Можно использовать растворимые в воде связующие вещества. Можно использовать растворимые в спирте связующие вещества. Связующие вещества, такие как поливинилпирролидон (PVP), карбоксиалкилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC или гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза и т.д. можно использовать путем диспергирования их в воде в концентрации приблизительно от 0,5 мас.% до 5 мас.%. Активное вещество может находиться в этом составе покрытия в форме раствора или в форме суспензии. Концентрация активного вещества может варьироваться от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 20 мас.% в зависимости от вязкости состава покрытия.

В одном варианте осуществления сердцевину с активным веществом получают путем гранулирования или путем экструзии и окатывания. Активное вещество, связующее вещество, такое как PVP, необязательный контролирующий скорость полимер, такой как HPMC высокой вязкости (гипромеллоза), и необязательно другие фармацевтически приемлемые эксципиенты смешивают в грануляторе с высоким усилием сдвига (например, гранулятор FIELDER®), или грануляторе с псевдооживленным слоем (напри-

мер, гранулятор GLATT® GPCG), гранулируют для получения агломератов путем добавления/распыления гранулирующей жидкости, такой как вода или спирт, и сушат. Влажную массу экструдуют и окатывают с получением сферических частиц (сферы) с использованием экструдера. В этих вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством может составлять 90 мас.% в расчете на общую массу экструдированной или гранулированной сердцевины.

В одном варианте осуществления один слой мембранного покрытия на частице, содержащей активное вещество, включает пластифицированный кишечнорастворимый полимер, а другой слой включает смесь не растворимого в воде полимера и пластифицированного диспергируемого в воде/кишечнорастворимого полимера. Не растворимый в воде полимер и диспергирующийся в воде полимер присутствуют в соотношении по массе приблизительно от 10:1 до 1:1, или приблизительно от 4:1 до 1:1. Общая масса покрытий составляет приблизительно от 15 мас.% до 80 мас.%, или от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на общую массу дозированной формы в форме множества частиц.

Промежуточная содержащая кислоту мембрана является необязательной. Если она включена, промежуточная содержащая кислоту мембрана может включать органическую кислоту, например, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, виннокаменную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту и т.д.; и связующее вещество, например, PVP. Обычно используют растворимые в воде полимеры или растворимые в спирте полимеры. Масса этой содержащей кислоту мембраны составляет от приблизительно 5% до приблизительно 20% в расчете на общую массу покрытых сфер. Кислота в содержащей кислоту мембране замедляет растворение кишечнорастворимого полимера во внутреннем слое, тем самым увеличивая время задержки, а также снижая скорость высвобождения активного вещества из покрытой гранулы. Композицию наружного слоя полимерной мембраны и индивидуальные массы внутреннего, промежуточного и наружного мембранного слоев далее оптимизируют для достижения профилей импульсного высвобождения активного вещества на основе спрогнозированных корреляций *in vitro/in vivo*. Таким образом, дозированный состав импульсного высвобождения оптимизируют для высвобождения количества активного вещества после заданного периода времени и/или в конкретный момент времени в пищеварительном тракте индивидуума, которому вводят состав.

Примеры кишечнорастворимых полимеров включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения или композицию, либо отдельно, либо в комбинации: сложные эфиры целлюлозы и ее производных (целлюлозы ацетат фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат), поливинилацетат фталат, pH-чувствительные сополимеры метакриловая кислота-метакрилат, и шеллак. Эти полимеры можно использовать в виде сухого порошка или водной дисперсии. Соплимеры метакриловой кислоты EUDRAGIT® L100, S100, L30D (Rohm Pharma), целлюлозы ацетат фталат CELLACEFATE® (Eastman Chemical Co.), водная дисперсия целлюлозы ацетата фталата AQUATERIC® (FMC Corp.) и водная дисперсия гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината AQQAT® (Shin Etsu K.K.) являются доступными.

Примеры не растворимых в воде полимеров включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения или композицию, либо отдельно, либо в комбинации: производные целлюлозы (например, этилцеллюлоза), поливинилацетат (KOLLICOAT® SR 30 D, BASF), нейтральные сополимеры на основе этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с четвертичными группами аммония, такими как EUDRAGIT® NE, RS или RS30D, RL или RL30D и т.д.

Мембранные покрытия можно наносить на сердцевину с использованием любого способа нанесения фармацевтического покрытия, известного в данной области. Например, можно использовать нанесение покрытия в псевдооживленном слое.

Дозированный состав импульсного высвобождения можно получать путем: (i) покрытия инертной частицы, например, затравки Non-pareil (сахарная сфера) активным веществом и полимерным связующим веществом, или получения частицы, содержащей активное вещество, путем гранулирования и/или экструзии/окатывания с получением активной частицы; (ii) покрытия частицы с активным веществом пластифицированным кишечнорастворимым покрытием, формируя частицу с активным веществом, покрытую пластифицированным кишечно-растворимым покрытием; и (iii) покрытия частицы с активным веществом, покрытой пластифицированным кишечно-растворимым покрытием, смесью не растворимого в воде полимера и кишечнорастворимого полимера. Характеристики высвобождения можно модулировать путем перестановки частей (ii) и (iii). Органическую кислоту, как описано ранее, можно добавлять к мембране между частями (ii) и (iii) для дальнейшего модулирования времени задержки и профиля высвобождения активного вещества из частицы.

В одном варианте осуществления в составе может использоваться одна форма частиц для обеспечения контролируемого по времени импульсного высвобождения активного вещества через несколько часов после перорального введения или для нацеливания на определенные области всасывания. В одном варианте осуществления дозированные формы, включающие содержащие активное вещество частицы с несколькими слоями покрытия, комбинируют в составной дозированной состав с некоторым количеством активного вещества для немедленного высвобождения, например, в желатиновой, либо в твердой

желатиновой, либо в мягкой желатиновой, капсуле. Этот вариант осуществления обеспечивает составную дозированную форму, имеющую как часть немедленного высвобождения активного вещества, так и часть контролируемого по времени импульсного высвобождения активного вещества.

Каждый из необязательной части немедленного высвобождения и активного вещества покрытой сердцевинки могут включать приблизительно 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг и т.д. активного вещества, дозированная форма в виде покрытой сердцевинки по настоящему изобретению может содержать приблизительно от 10 до 800 мг активного вещества.

В одном варианте осуществления используют форму отсроченного пролонгированного высвобождения.

В одном варианте осуществления дозированная форма может обеспечивать по меньшей мере бимодальный профиль активного вещества в крови, например, профиль, представленный на фиг. 2. В этом варианте осуществления дозированная форма содержит по меньшей мере первое количество активного вещества для немедленного высвобождения и второе количество активного вещества для отсроченного пролонгированного высвобождения. Например, первая часть активного вещества высвобождается немедленно в ходе первого часа после введения из дозированной формы по изобретению. Существует период времени, когда активное вещество по существу не высвобождается и/или не способно проникать в кровотоки, и/или является биодоступным из второй части введенного активного вещества. Затем после другого периода времени, например, нескольких часов, высвобождается дополнительное активное вещество, и высвобождение этой второй части происходит на протяжении пролонгированного периода времени, например, в течение вплоть до 12 ч после первоначального введения или даже дольше. Это высвобождение второй части обычно происходит после периода задержки, в ходе которого активное вещество не высвобождается, так что такие дозированные формы, которые демонстрируют задержку перед началом высвобождения некоторого количества активного вещества, называют дозированными формами с отсроченным пролонгированным высвобождением. Такую дозированную форму можно вводить отдельно или ее можно вводить в комбинации с другими дозированными формами.

Является желательным, чтобы уровень активного вещества в крови возрастал, при этом концентрация в крови соответствовала количеству вещества, которое является биодоступной после немедленного высвобождения в течение первого часа после введения. После некоторого периода времени уровни активного вещества в крови снижаются до уровней, являющихся меньшими, чем желательные или терапевтические уровни. Вторая часть может поступать в кровоток после высвобождения из части немедленного высвобождения активного вещества. В некоторых вариантах осуществления после начала снижения уровней активного вещества в крови, желательно, чтобы количество состава возросло и/или поддерживало уровни в крови на уровне или приблизительно на уровне желаемой концентрации без необходимости введения второй дозы активного вещества.

Приведенный ниже пример иллюстрирует один вариант осуществления. Первая часть немедленного высвобождения активного вещества имеет первоначальный фармакокинетический профиль. Наполнители, эксципиенты и т.д. могут соответствовать конечному проценту по массе.

Составы для отсроченного замедленного или пролонгированного высвобождения являются следующими. Каждая композиция замедленного высвобождения включает количество активного вещества, составленное для высвобождения активного вещества на протяжении периода от 4 ч до 12 ч, как правило, от 6 до 12 ч.

Полиспирты, такие как маннит, коагулянты, такие как POLYOX®, коагулянты и смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, добавляют для обеспечения гранулирования, которое может обеспечить отсроченное и пролонгированное высвобождение активного состава. Каплеты, таблетки или другие дозированные формы состава замедленного высвобождения получают с использованием методик, известных в данной области, включая методики инкапсулирования. Такие дозированные формы, ни больше ни меньше, обычно демонстрируют профили замедленного высвобождения в крови, т.е. дозированные формы обычно сразу высвобождают активное вещество после проглатывания и продолжают высвобождать активное вещество с течением времени. Эти композиции также могут быть составлены в дозированную форму и могут демонстрировать профили пролонгированного высвобождения, высвобождая активное вещество на протяжении периода от нескольких часов вплоть до 12 ч после проглатывания.

В одном варианте осуществления дозированные формы, образованные из композиций, необязательно могут представлять собой основу, покрытую для изолирования таблеток для последующей переработки. Герметики включают, например, НРМС, (поли)этиленгликоль (ПЭГ) и т.д.

В одном варианте осуществления дозированная форма имеет полосатую структуру, где одна или несколько полос образованы одним или несколькими полимерными материалами, как описано ниже и представлено на фиг. 16. Используют одну или несколько кольцевых или других типов полос полимерного материала, например, относительно нерастворимого полимерного материала, который только минимально размывается или деградируется или не размывается или не деградируется в ходе периода распределения. Типичные нерастворимые полимеры включают не растворимые в воде полимеры, описанные выше. Количество полос, положение или расстояние между полосами и толщина полос могут контролировать скорость высвобождения активного вещества. Например, если используют множество по-

лос, расстояние между полосами может составлять 0,5 мм, 1,0 мм, 1,5 мм, 2,0 мм, 2,5 мм или 3,0 мм. Например, каждая полоса может иметь ширину 0,5 мм, 1,0 мм, 1,5 мм, или 2,0 мм и имеет толщину приблизительно от 0,1 мкм до 100 мкм, или от 0,1 мкм до 50 мкм, или от 0,1 мкм до 20 мкм. Как показано на фиг. 16, в одном варианте осуществления каплета имеет кольцевые полимерные полосы, причем каждая из полос 20 и 30 имеет ширину приблизительно 1 мм и расстояние 40 между ними составляет приблизительно 2 мм. Состав с полосатой структурой замедляет высвобождение активного вещества и продлевает период времени, на протяжении которого активное вещество может высвобождаться и/или поступать в кровоток, т.е. становится биодоступным. В некоторых вариантах осуществления полоса(ы) замедляет начало высвобождения активного вещества, так что существует время задержки, также называемое задержкой начала высвобождения или отсроченным высвобождением, в ходе которого активное вещество не высвобождается. Задержка начала высвобождения может составлять от 0 ч до 4 ч, или может составлять от 0 ч до 3 ч, или она может составлять от 0,5 ч до 4 ч, или она может составлять от 1 ч до 2 ч после введения.

В одном варианте осуществления дозированная форма с полосатой структурой необязательно может быть покрыта подходящим кишечнорастворимым покрытием, известным в данной области, например, EUDRAGIT® L30D-55 и PEG, и/или полимерами, примеры которых представлены в таблице ниже.

Полимер	Тип	Уровень (%)
EUDRAGIT®	Полимеры акрилат-метакрилат	
RSPO	Нерастворимый, с высокой проницаемостью	10
RLPO	Нерастворимый, с низкой проницаемостью	10, 15, 30
NE30D-суспензия*	Нерастворимая, проницаемая	20
CARBOPOL®	Сшитые полимеры полиакриловой кислоты	
971P	Слабое сшивание, медленное высвобождение в SGF	10, 15
934P	Высокое сшивание, высвобождение на протяжении всего ЖКТ	10
974P	Жесткое сшивание, быстрое высвобождение лекарственного средства в SGF	10, 20
МЕТНОСЕЛ™	Растворимый в воде НРМС	
K4M*	Вязкость : 4000 миллипаскаль-секунда	15, 18, 30
МЕТНОСЕЛ™:AVICEL®	Растворимый в воде: нерастворимый МСС	10, 14, 14,5, 15, 16,5, 18, 30

K4M	Вязкость : 4000 миллипаскаль-секунда	5
K100M	Вязкость : 100000 миллипаскаль-секунда	10
K15M	Вязкость : 15000 миллипаскаль-секунда	7, 10, 12
K4M*		
POLYOX™	Растворимый в воде полимер поли (этиленоксид)	
Коагулянт	ММ: 5000000	5, 8, 9, 9,5, 10, 20
WSRN301	ММ: 4000000	10, 12,5, 15, 20
WSRN60K	ММ: 2000000	20, 30, 40
KELTONE®	Альгинат	
HVCR	С высокой вязкостью	10
Этилцеллюлоза	Не растворимая в воде этилцеллюлоза	
ETHOCEL™ 100FP	С размером частиц 40 микрометров	5-15
KOLLIDON® SR	80% поливинилацетат и 19% повидон, частично растворимый в воде	20

* может быть добавлен посредством влажного гранулирования.

Кишечнорастворимое покрытие также может включать другие эксципиенты или наполнители, например, тальк, лактозу, дикальций фосфат, смазывающие вещества, такие как стеарат магния и т.д.

Дозированная форма с полосатой структурой может быть покрыта на уровне приблизительно от 2 мкг/см² до 10 мкг/см², как правило, приблизительно 7 мкг/см². Кишечнорастворимое покрытие замедляет начало действия активного вещества, так что существует период времени после введения дозированной формы, в ходе которого активное вещество не высвобождается. Как правило, после нанесения кишечного покрытия задержка начала высвобождения активного вещества из покрытой дозированной формы с полосатой структурой (например, покрытая кишечнорастворимым покрытием каплетта) может составлять от 0,5 ч до 4 ч, как правило, от 1 ч до 2 ч.

В одном варианте осуществления дозу немедленного высвобождения активного вещества, описанную выше, комбинируют с покрытой кишечнорастворимым покрытием каплеттой с полосатой структурой с использованием способов, известных в данной области, с получением единой составной дозированной формы, например, в одной желатиновой капсуле. Состав может быть приспособлен для обеспечения определенного требуемого профиля в крови.

В некоторых вариантах осуществления композиции включают по меньшей мере состав немедленного высвобождения и состав замедленного высвобождения, описанный ниже. Составы замедленного высвобождения обычно не демонстрируют отсроченное начало высвобождения активного вещества. Состав замедленного высвобождения обычно не демонстрирует значительный период времени, в ходе которого лекарственное средство не является биодоступным из дозированной формы после введения.

В одном варианте осуществления таблетка-капсула представляет собой капсулу, содержащую первую часть активного вещества в форме таблетки, которая составлена для немедленного высвобождения при проглатывании или введения, и по меньшей мере вторую часть активного вещества в форме таблетки, которая составлена для замедленного высвобождения, т.е. вторая часть продолжает высвобождать некоторое активное вещество в течение вплоть до 6-12 ч после проглатывания. По меньшей мере 15%-50% активного вещества представляет собой состав немедленного высвобождения, и имеет форму таблетки, и является пригодной для немедленного высвобождения. Остальная часть таблетки-капсулы по

массе может включать состав немедленного высвобождения активного вещества или часть замедленного высвобождения активного вещества. Таблетку, содержащую состав немедленного высвобождения активного вещества, и таблетку, содержащую состав замедленного высвобождения активного вещества, можно комбинировать в одну дозированную форму, например, желатиновую капсулу, с использованием способов, известных в данной области.

В одном варианте осуществления полученная гранулированием каплетка представляет собой капсулу или каплетку, содержащую первую часть гранулята активного вещества, которая составлена для немедленного высвобождения, и по меньшей мере вторую часть активного вещества, которая находится в форме таблетки, которая составлена для замедленного высвобождения. По меньшей мере 15%-50% активного вещества представляет собой состав немедленного высвобождения и может иметь форму гранул в противоположность таблетке. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 80% капсулы с гранулятом включает композицию активного вещества для немедленного высвобождения в форме гранул, обычно содержащихся в отдельной каплетке. Остальная часть каплетки с гранулятом по массе может включать состав замедленного высвобождения активного вещества, или каплетка с гранулятом может включать часть с замедленным высвобождением состава активного вещества. Каплетку, содержащую состав немедленного высвобождения активного вещества, и каплетку, содержащую состав замедленного высвобождения активного вещества, можно комбинировать в одной дозированной форме, например, желатиновой капсуле, с использованием способов, известных в данной области.

В одном варианте осуществления многослойная таблетка содержит таблетку, имеющую два или более слоев активного вещества, которые составлены для немедленного высвобождения, и слой активного вещества, который составлен для замедленного высвобождения. Многослойная таблетка содержит количество активного вещества для немедленного высвобождения при проглатывании и по меньшей мере вторую часть активного вещества, которая может замедленным образом обеспечить количество активного вещества в течение вплоть до 6 ч-12 ч после проглатывания многослойной таблетки. По меньшей мере 15%-50% активного вещества представляют собой состав немедленного высвобождения. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 80% многослойной таблетки составляет композиция активного вещества для немедленного высвобождения. Остальная часть многослойной таблетки по массе может включать состав замедленного высвобождения активного вещества или может включать часть состава замедленного высвобождения активного вещества. Составы можно комбинировать традиционным образом, например, в таблеточном прессе, так что после переработки конечная таблетированная дозированная форма имеет два или более слоев: по меньшей мере первый слой, содержащий состав немедленного высвобождения активного вещества, и второй слой, содержащий состав замедленного высвобождения активного вещества.

В одном варианте осуществления 100% активного вещества находится в дозированной форме немедленного высвобождения, и оно не комбинировано с дозированной формой, подходящей для замедленного высвобождения. Активное вещество может быть диспергировано в составе на основе липидов, например, в масляной или липидной системе, как описано выше.

В одном варианте осуществления активное вещество составляет по меньшей мере от 20% до 30%, от 30% до 60%, или 70 мас.% композиции с замедленным высвобождением, причем остальную массу композиции составляют эксципиенты, например, наполнители, смазывающие вещества, полимеры и т.д. В одном варианте осуществления полимер может присутствовать в количестве от 5% до 20 мас.% композиции с замедленным высвобождением, и в одном варианте осуществления он может присутствовать в количестве от 7% до 10 мас.% композиции с замедленным высвобождением, и в одном варианте осуществления он может присутствовать в количестве от 10% до 16,5 мас.% композиции с замедленным высвобождением. В одном варианте осуществления полимер представляет собой целлюлозный полимер, например МЕТНОСЕЛ™ К4М, и он присутствует в количестве приблизительно 10 мас.%. Состав замедленного высвобождения можно получать путем прямого прессования или влажного гранулирования.

Состав можно прессовать в таблетки или его можно включать непосредственно в пищу. Такие композиции должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процент в композициях и препаратах может варьироваться, например, от приблизительно 2% до приблизительно 60% массы единицы.

Эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из фармацевтически приемлемого инертного разбавителя; усвояемого пищевого носителя; разрыхлителя для облегчения дезинтеграции, например, модифицированных производных целлюлозы, модифицированных производных крахмала и т.д., учитывая, что специалисту в данной области понятно, что другие ингредиенты, включая связующие вещества и смазывающие вещества, также могут влиять на профиль растворения дозированной формы; твердой или мягкой желатиновой капсулы; дикальций фосфата; связующего вещества, такого как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; разрыхлителя, такого как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.д.; смазывающего вещества, такого как стеарат магния; подсластителя, такого как сахароза, лактоза или сахарин; вкусовой добавки, такой как мята перечная, масло винтергрена, добавка со вкусом вишни; одного или нескольких поверхностно-активных веществ, таких как ионные, неионные поверхностно-активные вещества и/или поверхностно-

активные вещества на основе желчных солей, причем анионные поверхностно-активные вещества включают алкилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и производные сульфосукцината, такие как докюзат натрий, неионные поверхностно-активные вещества, включая сложные эфиры полиоксиэтилена сорбитана и жирных кислот (полисорбаты), такие как TWEEN® 20, TWEEN® 80, TWEEN® 40, SPAN® 20, сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, такие как GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 50/13, насыщенные полигликолизированные (включая моно, ди или три)глицериды, моноглицериды средней цепи (6-10 атомов углерода), такие как глицерилмонокаприлат (IMWITOR® 308), глицерилмонокапроат (CAPMUL® MCM C-8), глицерилкаприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиоксиэтилен глицерилкаприлат и полиоксиэтилен глицерилкапроат (LABRASOL®), сложные эфиры жирных кислот средней цепи, такие как глицерилтрикапрат и глицерилтрикаприлат (MIGLYOL® 612), блок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида, блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, такие как полксамер 188 (PLURONIC® F-68), полксамер 237 (PLURONIC® F-87), полксамер 338 (PLURONIC® F-108), полксамер 407 (PLURONIC® F-127), полксамер 124 (PLURONIC® L-44), полиоксистеарат-полиэтокселированная (40) стеариновая кислота (MYRJ™ 52), этоксилированное касторовое масло-полиэтокселированное (60) гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® EL), этоксилированная гидростеариновая кислота полиэтиленгликоль 660 гидроксистеарат (SOLUTOL® HS 15), полиоксиэтилен алкиловые эфиры (12-18 атомов углерода), такие как полиокси 20 цетостеариловый эфир (ATLAS™ G-3713), полиокси 10 олеиловый эфир (BRIJ™ 96, BRIJ™ 97, Oleth 10), поверхностно активные вещества на основе простого эфира полиэтиленгликоля (TRITON™ X-100, TRITON™ X-114, TRITON™ X-405, TRITON™ N-101) и лецитинов, таких как фосфолипиды (димиристоил DL-альфа-фосфатидилхолин), поверхностно-активные вещества на основе желчных солей, включая дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат натрия, холевую кислоту, таурохолат натрия и т.д. Дозированная форма капсулы также может содержать жидкий носитель. Другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для иной модификации физической формы дозированной формы, например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком и/или сахаром. Сироп или эликсир может содержать активное вещество, сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и вкусовую добавку.

В некоторых вариантах осуществления в состав могут быть включены другие активные вещества.

В одном варианте осуществления дозированные формы представляют собой заполненную жидкостью мягкую желатиновую капсулу, содержащую эксципиенты, которые включают липиды, поверхностно-активные вещества и растворители. Капсулы могут содержать составы для немедленного высвобождения, отсроченного высвобождения, замедленного высвобождения или контролируемого высвобождения.

Состав может содержать эксципиенты, такие как одна или несколько жирных кислот. Способ волекает растворение, плавление или суспендирование низко растворимого в воде активного вещества в одной или нескольких жирных кислотах, конъюгированных жирных кислотах, (полу-)твердых поверхностно-активных веществах, имеющих высокую величину HLB, и/или гидрофильных полимерах. Подходящие жирные кислоты включают C₁₀-C₁₈ жирные кислоты, предпочтительно C₁₆-C₁₈ жирные кислоты. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают C₁₀-C₁₈ жирные кислоты, предпочтительно C₁₆-C₁₈ жирные кислоты, конъюгированные с глицерином (например, моноглицериды), моносахариды и/или полиэтиленгликоль (PEG). Подходящие гидрофильные полимеры включают полксамеры и полксамины.

Подходящие жирные кислоты включают C₁₀-C₁₈ жирные кислоты, более предпочтительно C₁₆-C₁₈ жирные кислоты. Иллюстративные жирные кислоты включают, но не ограничиваются ими, додекановую (лауриновую) кислоту, тетрадекановую (миристиновую) кислоту, гексадекановую (пальмитиновую) кислоту, гептадекановую (маргариновую) кислоту, октадекановую (стеариновую) кислоту, эйкозановую (арахиновую) кислоту, докозановую (бегеновую) кислоту, тетракозановую (лигноцериновую) кислоту, гексакозановую (церотиновую) кислоту, гептакозановую (карбоцериновую) кислоту, октакозановую (монтановую) кислоту, триаконтановую (мелиссиновую) кислоту, дотриаконтановую (лацеровую) кислоту, тритриаконтановую (церомелиссиновую) кислоту, тетратриаконтановую (геддовую) кислоту и пентатриаконтановую (церопластиновую) кислоту. Жирные кислоты могут представлять собой насыщенные жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, или их комбинации.

Масла, например, растительные масла, такие как соевое масло, можно использовать отдельно или в комбинации с материалами покрытия, приведенными выше. Соевое масло содержит 14,4% насыщенных жирных кислот, 23,3% мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота, и 57,9% полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолеиновая кислота и альфа-линолеиновая кислота.

В одном варианте осуществления жирная кислота ковалентно связана с глицерином, моносахаридом, таким как сорбит или сорбитан, полиалкиленоксидом, таким как полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, или их комбинациями. Эти материалы называют конъюгированными жирными кислотами. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, такие как сложные эфиры, коммерчески доступные под торговым

названием GELUCIRE®, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, такие как сорбитан моностеарат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, указанных выше, такие как глицерин бегенат и глицерил-моностеарат и их комбинации.

Диапазон концентраций жирных кислот составляет от приблизительно 1 до приблизительно 20 мас.% композиции, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 15 мас.% композиции (микрочастицы и носитель).

Не растворимое в воде активное вещество может быть покрыто одним или несколькими поверхностно-активными веществами, отдельно или в комбинации с одной или несколькими жирными кислотами или конъюгированными жирными кислотами, и/или одним или несколькими гидрофильными полимерами. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество имеет величину HLB более чем приблизительно 10, более чем приблизительно 12, более чем приблизительно 14 или более чем приблизительно 16 (по шкале 1-18). Поверхностно-активные вещества, имеющие требуемую величину HLB, известны в данной области. Поверхностно-активное вещество может быть анионным, катионным или неионным. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество.

Примеры таких поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, полисорбат 20, 40 и 80 (выпускаемый в продажу под названием TWEEN®), полиоксиэтилен моностеарат, некоторые сложные эфиры Сахаров, такие как монолаурат сахарозы, этоксилированные нонилфенолы, альфа олефин сульфонаты, этоксилированные таллоу амины, блок-сополимеры этиленоксид/пропиленоксид, этоксилированные амины сои, жирные кислоты и спирты, полиэтоксилированное касторовое масло, полисорбаты, алкиловые эфиры полиоксиэтилена и полиоксиэтилен стеараты.

В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество с высоким HLB, содержащее цепь жирной кислоты. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, полиэтоксилированное касторовое масло, полисорбаты, алкиловые эфиры полиоксиэтилена и полиоксиэтилен стеараты.

Производные полиоксиэтилен касторового масла содержат в основном рицинолеилглицерин, этоксилированный 30-50 молекулами этиленоксида. Полисорбаты или сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана и жирных кислот представляют собой серию частичных сложных эфиров жирных кислот сорбита и его ангидридов, сополимеризованных с приблизительно 20, 5 или 4 моль этиленоксида на каждый моль сорбита и его ангидридов. Полученный продукт представляет собой смесь молекул, имеющих широкий диапазон молекулярной массы. Алкиловые эфиры полиоксиэтилена представляют собой серию простых эфиров полиоксиэтиленгликоля и линейных жирных спиртов (n-спирты), таких как лауриловый, миристиловый, цетиловый и стеариловый спирт. Полиоксиэтилен стеараты получают полиэтоксилированием стеариновой кислоты.

Без связи с какой-либо теорией, полагают, что гидрофильная часть поверхностно-активного вещества повышает совместимость активного вещества с водной средой для растворения *in vitro* или *in vivo* и что боковая цепь жирной кислоты усиливает всасывание посредством окисления жирной кислоты. В ходе окисления жирной кислоты внутриклеточный Ca^{2+} расходуется, что приводит к расширению щелевых контактов, позволяя прохождение активного вещества между клетками, кроме того, такие покрытые частицы могут быть более стабильными, чем лекарственное средство отдельно, например, путем предотвращения окисления активного вещества.

Концентрация поверхностно-активного вещества составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50%, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 15 мас.% композиции (микрочастицы и носитель).

Подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, полочкамеры, полочкамины, полиэтиленгликоли, поливиниловые спирты, поливинилпирролидон, поли(виниловый спирт), целлюлозные материалы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, карбоксиметилцеллюлоза и полипептиды.

Концентрация гидрофильного полимера составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50 мас.% композиции, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 15 мас.% композиции. Если гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль, то концентрация составляет от приблизительно 1 до приблизительно 80 мас.% композиции, от приблизительно 30 до приблизительно 60%, от приблизительно 35% до приблизительно 60%, или от приблизительно 40% до приблизительно 60 мас.% композиции (микрочастицы и носитель).

В одном варианте осуществления микрочастицы образованы добавлением смеси лекарственного средства и материала(ов) покрытия к фармацевтически приемлемому носителю. В одном варианте осуществления носитель представляет собой гидрофильный или липофильный носитель. Полученные частицы суспендируют в носителе. Носитель может представлять собой один компонент или смесь компонентов. Носитель может включать растворители, поверхностно-активные вещества или другие эксципиенты. Материалы носителя могут изменять или модифицировать скорость высвобождения лекарственного средства из микрочастиц и/или скорость растворения лекарственного средства. Композиции могут

демонстрировать двухфазный профиль высвобождения вследствие свойств контролируемого высвобождения микрочастиц и свойств контролируемого высвобождения носителя. Варьирование качественной и количественной композиции материалов носителей может позволить модулировать профиль высвобождения активного вещества. Носитель может содержать один или несколько контролирующих скорость эксципиентов, которые регулируют высвобождение активного вещества. Иллюстративные контролирующие скорость эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, глицерилбегенат, GELUCIRE®, Cremophor, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск, целлюлозные полимеры, такие как гипромеллоза, альгинаты, CARBOPOL® и их комбинации.

В одном варианте осуществления носитель представляет собой гидрофильный носитель, содержащий поверхностно-активное вещество, имеющее величину HLB более чем приблизительно 10, более чем приблизительно 12, более чем приблизительно 14, или более чем приблизительно 16, и/или является растворимым в воде. Иллюстративные гидрофильные носители включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоли, полиоксиэтилен 32 лауриловые глицериды (доступные от Abitech под торговым названием ACCONON® M-44), полиоксиэтилен 8 каприловые/каприновые глицериды (доступные от Abitech под торговым названием ACCONON® MC-8) и гликофуrol. Гидрофильный носитель, кроме того, может содержать один или несколько смешивающихся растворителей, таких как глицерин, этанол, гликофуrol и каприлокапроилмакрогол-8 (доступный от Gattefosse S.A., Saint Priest, France, под торговым названием LABRASOL®).

В одном варианте осуществления гидрофильным носителем является вода или спирт. В другом варианте осуществления носитель представляет собой смесь гидрофильных носителей, содержащую полиэтиленгликоль, и необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ и/или воду. В конкретном варианте осуществления гидрофильный носитель представляет собой смесь PEG 400 (например, 57 мас.% композиции), воду (например, 8 мас.% композиции) и TWEEN® 20 (например, 10 мас.% композиции). Гидрофильный носитель также может содержать CREMOPHOR® RH 40. Концентрация гидрофильного носителя обычно составляет от приблизительно 50% до приблизительно 85 мас.% композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от приблизительно 70 до приблизительно 80 мас.% композиции.

В другом варианте осуществления носитель представляет собой липофильный носитель. В предпочтительном варианте осуществления липофильный носитель имеет величину HLB менее чем приблизительно 10 и/или является растворимым в масле растворимый. Иллюстративные липофильные масляные носители включают, но не ограничиваются ими, растительные масла, моно-, ди- и триглицериды средней цепи, глицерилстеараты (доступные от Sasol под торговым названием IMWITOR®), полиоксиэтилированные олеиновые глицериды (доступные от Gattefosse, S.A., Saint Priest, France, под торговым названием LABRAFIL®), минеральное масло, моно- и диглицеридные эмульгаторы, такие как глицерилмоноолеат, глицерилмонокапрат, глицерилмонокаприлат, пропиленгликоль монокаприлат, и пропиленгликоль монолаурат (доступный от Abitec Corp., Columbus, Ohio, под торговым названием CAPMUL®), и диметилполисилоксаны, такие как симетикон.

Концентрация липофильного носителя обычно составляет от приблизительно 10% до приблизительно 50 мас.% композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 35 мас.% композиции.

Описанные композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые считаются безопасными и эффективными, и их можно вводить индивидууму без возникновения нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий.

Иллюстративные добавки включают, но не ограничиваются ими, растворители, суспендирующие вещества, диспергирующие вещества, буферы, pH-модифицирующие средства, модифицирующие тоничность средства, консерванты, противомикробные средства и их комбинации.

Подходящие добавки для включения в композиции, описанные в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты (например, альфа-токоферолы, такие как витамин Е ацетат, аскорбиновая кислота, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол); полярные растворители (например, вода, пропиленгликоль и глицерин); гидрофобные растворители (например, кукурузное масло, касторовое масло, соевое масло, оливковое масло, рыбий жир, арахисовое масло, масло мяты перечной, сафлоровое масло, кунжутное масло, триглицериды средней цепи, каприловые триглицериды, каприновые триглицериды из кокосового масла или пальмоядрового масла); и повышающие вязкость средства (например, желатин, глицерин, каррагенан, коллоидный диоксид кремния, гидрогенизированное растительное масло; повидон и пропиленгликоль альгинат).

Композиции микрочастиц, описанные в настоящем описании, обычно составляют для перорального или парентерального введения. Подходящие пероральные дозированные формы включают капсулы, такие как твердые или мягкие желатиновые или не желатиновые капсулы, или пероральные суспензии или сиропы. Подходящие парентеральные составы включают суспензии.

В одном варианте осуществления композиции микрочастиц (микрочастицы, суспендированные в гидрофильном или липофильном носителе) инкапсулированы в капсулу, такую как твердая или мягкая

капсула. Капсулы можно получать из натуральных и/или синтетических пленкообразующих полимеров. Подходящие натуральные пленкообразующие материалы включают, но не ограничиваются ими, желатин. Не желатиновые капсулы включают, но не ограничиваются ими, капсулы, изготовленные из каррагенана, шеллака, альгинатов, пектина и зеинов. Подходящие синтетические пленкообразующие полимеры включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, целлюлозы ацетат фталат и акрилаты, такие как полиметакрилат.

Композиции также могут быть инкапсулированы в кишечнорастворимую капсулу, где капсула покрыта кишечнорастворимым покрытием или оболочка капсулы содержит кишечнорастворимый полимер, как описано в WO 2004/030658, Banner Pharmacaps, Inc.

Капсулы с твердой оболочкой, как правило, получают путем формирования двух половинок капсул, заполнения одной из половинок раствором для заполнения, а затем смыкания половинок капсул вместе с получением готовой капсулы. Мягкие желатиновые капсулы обычно получают с использованием процесса инкапсулирования с ротационным штампом. Такие процессы известны в данной области.

Оболочка капсулы может содержать одну или несколько добавок. Подходящие добавки в оболочку включают пластификаторы, замутнители, красители, увлажнители, консерванты, вкусовые добавки и буферные соли и кислоты, и их комбинации.

Пластификаторы представляют собой химические вещества, добавляемые к желатину, чтобы материал стал более мягким и более эластичным. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, глицерин, растворы сорбита, которые представляют собой смеси сорбита и сорбитана, и другие многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль и мальтит или их комбинации.

Замутнители используют для замутнения оболочки капсулы, когда инкапсулированные активные вещества являются чувствительными к свету. Подходящие замутнители включают диоксид титана, оксид цинка, карбонат кальция и их комбинации.

Красители можно использовать для целей маркетинга и идентификации/отличения продукта. Подходящие красители включают синтетические и натуральные красители, и их комбинации.

Увлажнители можно использовать для подавления водной активности мягкого геля. Подходящие увлажнители включают глицерин и сорбит, которые часто являются компонентами композиции пластификаторов. Вследствие низкой водной активности высушенных надлежащим образом хранящихся мягких гелей, наибольшим риском от микроорганизмов является риск от плесени и дрожжей. По этой причине консерванты можно включать в оболочку капсулы. Подходящие консерванты включают алкиловые сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, такие как метиловые, этиловые, пропиловые, бутиловые и гептиловые сложные эфиры (в совокупности известные как "парабены") или их комбинации.

Вкусовые добавки можно использовать для маскирования неприятных запахов и вкусов составов наполнителей. Подходящие вкусовые добавки включают синтетические и натуральные вкусовые добавки. Применение вкусовых добавок может быть проблематичным вследствие присутствия альдегидов, которые могут сшивать желатин. В результате, буферные соли и кислоты можно использовать совместно со вкусовыми добавками, которые содержат альдегиды, для ингибирования сшивания желатина.

Также можно использовать триглицериды средней цепи. Как используют в рамках изобретения, "триглицериды средней цепи" означают цепи сложных эфиров C6-C12, образованные путем этерификации глицерина и жирных кислот. Источники триглицеридов средней цепи могут быть различными, например, кокосовое масло, пальмоядровое масло и т.д. Фракционированные кокосовые масла являются наиболее часто используемыми источниками триглицеридов средней цепи. Примеры коммерчески доступных триглицеридов средней цепи могут включать MIGLYOL® 810, 812 или 881, продуцируемые Sasol Germany GmbH, CAPTEX® 300, 355 или 810D, продуцируемые Abitec Corporation, NEOBEE® M5 от Stepan Company, CRODAMOL® GTC/C, продуцируемые Croda Inc, и LABRAFAC® Lipophile WL 1349, продуцируемые Gattesfosse Group. В одном иллюстративном варианте осуществления триглицерид средней цепи может содержать CAPTEX® 355, который представляет собой триглицерид каприловой (C8)/каприновой (C10) кислоты.

В фармацевтический состав могут быть включены различные количества триглицеридов средней цепи. В одном или нескольких вариантах осуществления фармацевтический состав может содержать от приблизительно 50 до приблизительно 95 мас.% триглицеридов средней цепи, или от приблизительно 85 до приблизительно 95 мас.% триглицеридов средней цепи. Более того, в иллюстративных вариантах осуществления фармацевтический состав может включать от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг, или приблизительно от 200 до 300 мг по массе триглицеридов средней цепи, или приблизительно от 225 до 275 мг по массе триглицеридов средней цепи, или приблизительно 250 мг по массе триглицеридов средней цепи.

Аналогично триглицеридам средней цепи, "моноглицериды средней цепи" и "диглицериды средней цепи" представляют собой цепи сложных эфиров C6-C12, образованные путем этерификации глицерина с одной жирной кислотой или двумя жирными кислотами, соответственно. Примеры коммерчески доступных моно/диглицеридов средней цепи могут включать продукты CAPMUL®, продуцируемые Abitec.

Также предусматривается применение моно/диглицеридных соединений средней цепи, которые также включают триглицериды средней цепи, например, коммерчески доступные композиции IMWITOR®, продуцируемые Sasol.

В иллюстративных вариантах осуществления моно/диглицериды средней цепи могут включать CAPMUL® MCM, который включает моно/диглицериды средней цепи на основе каприловой (C8)/каприновой (C10) кислоты. В то время как все категории линии продуктов CAPMUL® MCM являются пригодными для применения в рамках настоящего изобретения, например, категория, соответствующая Национальному формуляру (NF), или CAPMUL® MCM EP, может быть желательным использование категории EP, поскольку она включает 3% глицерин, в то время как категория NF включает 7% глицерин.

В соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления, фармацевтический состав может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 25 мас.% моно/диглицеридов средней цепи, или от приблизительно 5% до приблизительно 15 мас.% моно/диглицеридов средней цепи. В иллюстративных вариантах осуществления фармацевтический состав может включать приблизительно от 20 мг до 50 мг по массе моно/диглицеридов средней цепи, или приблизительно от 25 мг до 30 мг по массе моно/диглицеридов средней цепи, или приблизительно 25 мг по массе моно/диглицеридов средней цепи.

Без связи с теорией, смесь триглицеридов средней цепи и моно/диглицеридов средней цепи является важной для биодоступности активного вещества внутри состава заполненной жидкостью твердой желатиновой капсулы. В то время как мягкая желатиновая капсула может включать только моно/диглицериды средней цепи, твердая желатиновая капсула только с моно/диглицеридами средней цепи может не обеспечивать требуемую физическую стабильность готовых дозированных форм. Смесь триглицеридов средней цепи и моно/диглицеридов средней цепи внутри твердой желатиновой капсулы может достигать требуемой стабильности, растворимости и биодоступности активного вещества продукта. Следовательно, соотношение по массе триглицеридов средней цепи и моно/диглицеридов средней цепи способствует растворимости и стабильности активного вещества в не эмульгированной смеси до и после добавления смеси в капсулу. Триглицериды средней цепи и моно/диглицериды средней цепи могут присутствовать в соотношении по массе от приблизительно 10:1 до приблизительно 5:1, или от приблизительно 10:1 до приблизительно 7:1.

Изобретение может включать другие эксципиенты, известные специалисту в данной области, например, эксципиенты в пероральной композиции могут быть выбраны из разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, разрыхлителей, вкусовых добавок, красителей, стабилизаторов, веществ, способствующих скольжению, пластификаторов, консервантов, подсластителей и т.д.

Разбавители могут включать жидкие разбавители, такие как любой триглицерид длинной цепи (арахисовое масло, миндальное масло, арахисовое масло, пальмовое масло, пальмоядровое масло, масло семян черной смородины, масло рисовой шелухи, соевое масло, масло канолы, кукурузное масло, кокосовое масло, хлопковое масло, касторовое масло, оливковое масло, масло магнолии (нима), кунжутное масло, масло примулы, растительное масло, LIPEX® 108 (Abitec), масло ростков пшеницы, рыбий жир, рапсовое масло, подсолнечное масло и сафлоровое масло. В альтернативных вариантах осуществления предусматривается, что можно использовать другие разбавители, например, разбавители, выбранные из алюмосиликатов кальция (SIPERNAT® 106PQ), карбоната кальция, двухосновного фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической силицифицированной целлюлозы, порошковой целлюлозы, декстратов, декстрозы, фруктозы, лактита, лактозы безводной, моногидрата лактозы, дигидрата лактозы, тригидрата лактозы, маннита, сорбита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, сахарозы, талька, ксилита, мальтозы, мальтодекстрина, мальтита, диоксида кремния, НРМС и их комбинаций.

Составление включает путь введения, тип препарата, неактивные ингредиенты, высвобождающие активное вещество, стабильность, масштабирование, новые процессы получения активного вещества, новые процессы составления.

Оценка эффективности *in vivo* включает фармакокинетические данные, такие как pK/pD , такие как T_{max} , C_{max} , кривая концентрации в плазме, эффективность, побочные эффекты и т.д.

Активное вещество включает все формы активного вещества и, помимо триметилового формы, включает, но не ограничивается ими, промежуточные соединения, метаболиты, энантиомеры, полиморфы, кристаллическую структуру, гидраты, стереоизомеры, соли, основания, комплексы, носители, и производные и конъюгаты.

Другие профили высвобождения включают, но не ограничиваются ими, контролируемое, кишечное, замедленное, быстрое, мультифазное и т.д.

Изобретение охватывает другие известные и определенные в будущем применения составов флороглюцинола и триметилфлороглюцинола по изобретению.

Аспекты.

Аспект 1. Фармацевтическая композиция, содержащая состав флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола и по меньшей мере один эксципиент, где по меньшей мере один из флороглюцинола или

триметилфлороглуцинола находится как в составе немедленного высвобождения (IR), так и в составе пролонгированного высвобождения.

Аспект 2. Композиция согласно аспекту 1, содержащая 100% флороглуцинола.

Аспект 3. Композиция согласно аспекту 1, содержащая 100% триметилфлороглуцинола.

Аспект 4. Композиция согласно аспекту 1, содержащая флороглуцинол: триметилфлороглуцинол в соотношении, выбранном из группы, состоящей из 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 и 10:90.

Аспект 5. Дозированная форма флороглуцинола и/или триметилфлороглуцинола, причем дозированная форма содержит часть немедленного высвобождения (IR) дозы и часть пролонгированного высвобождения (XR) дозы.

Аспект 6. Дозированная форма согласно аспекту 5, где часть IR доставляет 100% дозы в течение менее чем одного часа.

Аспект 7. Дозированная форма согласно аспекту 5, где часть XR доставляет дозу на протяжении периода, составляющего 12 ч.

Аспект 8. Дозированная форма согласно аспекту 5, выбранная из группы, состоящей из двухслойной таблетки, содержащей слои IR и XR, трехслойной таблетки, содержащей слои IR, XR и буферный слой между слоями IR и XR, таблетки XR, содержащей PG или TMP в матричном слое и покрытой IR-слоем PG или TMP, капсулы, содержащей таблетку IR, пробку и таблетку XR в осмотической системе, которая доставляет лекарственное средство на протяжении 12 ч капсулы, содержащей сферы IR и сферы XR, смешанные в соответствующем соотношении, капсулы, содержащей минитаблетки IR, смешанные с минитаблетками XR, капсулы, содержащей гранулы IR и XR, покрытые полимерами пролонгированного высвобождения, капсулы, содержащей покрытые сферы XR, которые покрыты слоем IR в качестве верхнего покрытия,

прессованной таблетки, содержащей гранулы IR и покрытые сферы XR, заключенные в таблетку, прессованной таблетки, содержащей таблетку XR, заключенную в таблетку IR, таблетки XR, суспендированной в жидком растворе лекарственного средства в капсуле, саше, содержащего смесь гранул IR и XR или сфер, саше, содержащего смесь шипучих гранул IR и покрытых гранул XR, перорально распадающейся таблетки, содержащей покрытые частицы, сферы или гранулы лекарственного средства отсроченного/пролонгированного высвобождения, капсулы, содержащей раствор лекарственного средства и покрытые частицы, сферы или гранулы лекарственного средства отсроченного/пролонгированного высвобождения, мягкого геля, содержащего раствор лекарственного средства и частицы, сферы или гранулы лекарственного средства отсроченного/пролонгированного высвобождения, и покрытых жидким носителем частиц, сфер или гранул лекарственного средства отсроченного/пролонгированного высвобождения.

Аспект 9. Фармацевтический состав, содержащий первое множество первых сфер с активным веществом и второе множество вторых сфер с активным веществом, причем состав обеспечивает двойную импульсную по существу одновременную доставку каждого из первого активного вещества и второго активного вещества пациенту, которому перорально вводят состав.

Аспект 10. Фармацевтическая композиция для доставки одной или нескольких солей активного вещества, причем композиция содержит:

(a) одну или несколько фармацевтически активных солей, покрытых покрытием немедленного высвобождения; и

(b) одну или несколько фармацевтически активных солей, покрытых кишечнорастворимым покрытием, которое обеспечивает отсроченное импульсное высвобождение в кишечнике, где кишечнорастворимое покрытие высвобождает по существу всю одну или несколько солей активного вещества, покрытых кишечнорастворимым покрытием, в течение приблизительно 60 мин после начала отсроченного импульсного высвобождения в кишечнике.

Аспект 11. Фармацевтический состав для доставки смеси активных солей, эффективных для лечения пациента, причем состав содержит

дозированную форму немедленного высвобождения, которая обеспечивает немедленное высвобождение активного вещества при пероральном введении состава пациенту,

дозированную форму отсроченного высвобождения в кишечнике, которая обеспечивает отсроченное высвобождение активного вещества при пероральном введении состава пациенту, и фармацевтически приемлемый носитель.

Аспект 12. Фармацевтическая композиция, содержащая состав флороглуцинола и/или триметилфлороглуцинола на липидной основе и по меньшей мере один эксципиент, где по меньшей мере один из флороглуцинола или триметилфлороглуцинола находится в составе немедленного высвобождения (IR).

Аспект 13. Композиция согласно аспекту 12, содержащая 10 0% флороглуцинола.

Аспект 14. Композиция согласно аспекту 12, содержащая 10 0% триметилфлороглюцинола.

Аспект 15. Композиция согласно аспекту 12, содержащая флороглюцинол:триметилфлороглюцинол в соотношении, выбранном из группы, состоящей из 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 и 10:90.

Аспект 16. Дозированная форма флороглюцинола и/или триметилфлороглюцинола, причем дозированная форма содержит состав немедленного высвобождения (IR).

Следующие примеры предоставлены для иллюстрации некоторых идей, описанных в настоящем описании. В то время как считается, что каждый пример обеспечивает конкретные индивидуальные варианты осуществления композиции, способы получения и применения, ни один из примеров не следует считать ограничивающим более общие варианты осуществления, описанные в настоящем описании.

В приведенных ниже примерах были предприняты усилия для того, чтобы обеспечить точность использованных чисел (например, количества, температура и т.д.) однако следует учитывать некоторую экспериментальную погрешность и отклонение. Если нет иных указаний, температура приведена в градусах С, давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Примеры

Пример 1.

Пример состава модифицированного высвобождения флороглюцинола представлен ниже.

Флороглюцинол, капсулы 200 мг			
Композиция	%масс./ масс.	Количество на дозировку 200 мг (мг/капсула)	
Флороглюцинол безводный	42,6	200,0	
Целлюлоза микрокристаллическая PH200 NF/EP	21,3	100,0	
ACRYL-EZE 93F19255	14,9	70,0	
Повидон К30	1,0	5,0	
Капсула из пуллулана, размер 0	20,2	95,0	
Теоретическое количество	общее	100,0	470,0

Способ получения сфер.

Экструзия.

Влажную массу, содержащую смесь флороглюцинола и микрокристаллической целлюлозы PH200 (МСС) получают в соотношении 1:1 с использованием смесителя с верхним приводом. Смесь 500 г флороглюцинола и 500 г МСС подвергают сухому перемешиванию в течение 5 мин. В ходе перемешивания добавляют 900 мл воды на протяжении 5 мин. Влажную массу экструдировать через сито с размером ячеек 1,0 мм и составляют в сферы с использованием окатывающего элемента с использованием плит с решеткой размера 2,0 мм. Сферы сушат в печи в течение 2 ч при 65°C.

Нанесение кишечнорастворимого покрытия.

Сферы покрывают ACRYL-EZE Clear 93F1925 в псевдооживленном слое с использованием колонки Wurster. Раствор для нанесения покрытия наносят через насадку размером 1 мм со скоростью 10 г/мин. Наносят достаточное количество раствора для нанесения покрытия для поддержания теоретического увеличения массы приблизительно 35%. Профиль высвобождения из покрытых и не покрытых сфер анализируют с использованием испытания растворения; см., например, фиг. 21, на которой показано высвобождение лекарственного средства в различные моменты времени.

Каждая из приведенных ниже ссылок включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме:

Chang and Robinson, chapter 4: Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 3, Eds. Lieberman, Lachman and Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991,

Campbell and Sackett, chapter 3: Film coating, Pharmaceutical Unit Operations: Coating, edited by Avis, Shukla, and Chang, Interpharm Press, Inc., 1999.

Варианты осуществления, представленные и описанные в описании, являются только конкретными вариантами осуществления, описанными авторами изобретения, которые являются специалистами в данной области, и они не являются неограничивающими никоим образом. Таким образом, различные изме-

нения, модификации или отклонения от этих вариантов осуществления могут быть внесены без отклонения от сущности изобретения в объеме прилагаемой ниже формулы изобретения. Цитированные ссылки прямо включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная дозированная единица, содержащая состав немедленного высвобождения, содержащий множество сфер немедленного высвобождения, причем каждая сфера немедленного высвобождения содержит сердцевину, которая имеет форму состава немедленного высвобождения, содержащего: (i) флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, (ii) микрокристаллическую целлюлозу или (iii) гидроксипропилметилцеллюлозу, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу состава немедленного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы через приблизительно 1 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 750 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl при приблизительно 37°C; и состав модифицированного высвобождения, содержащий множество сфер модифицированного высвобождения, причем каждая сфера модифицированного высвобождения содержит сердцевину, содержащую флороглюцинол, триметилфлороглюцинол или их фармацевтически приемлемую соль, и кишечнорастворимое покрытие сердцевины, содержащее: (i) сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата или (ii) полимер на основе поливинилацетата фталата, где покрытие обеспечивает высвобождение флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере через приблизительно 2 ч при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.
2. Пероральная дозированная единица по п.1, где один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения содержат флороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Пероральная дозированная единица по п.1, где один или оба из состава немедленного высвобождения или состава модифицированного высвобождения содержат триметилфлороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль.
4. Пероральная дозированная единица по п.1, где состав немедленного высвобождения и состав модифицированного высвобождения содержат флороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль и триметилфлороглюцинол или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Пероральная дозированная единица по п.3, где соотношение флороглюцинола и триметилфлороглюцинола составляет от приблизительно 90:10 до приблизительно 10:90, как, например, приблизительно 80:20, приблизительно 70:30, приблизительно 60:40, приблизительно 50:50, приблизительно 40:60, приблизительно 30:70 или приблизительно 20:80.
6. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере 90 мас.% состава модифицированного высвобождения флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли высвобождается из состава модифицированного высвобождения после приблизительно 12 ч.
7. Пероральная дозированная единица по п.1, содержащая от приблизительно 10 до приблизительно 50 мас.% состава модифицированного высвобождения в расчете на массу пероральной дозированной единицы.
8. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая второй состав модифицированного высвобождения.
9. Пероральная дозированная единица по п.8, где по меньшей мере приблизительно 90 мас.% флороглюцинола, триметилфлороглюцинола или их фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу второго состава модифицированного высвобождения, высвобождается из дозированной единицы в течение после от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, при определении способом с лопастной мешалкой USP 2 при приблизительно 50 об/мин в приблизительно 1000 мл водного раствора, содержащего приблизительно 0,1 N HCl и приблизительно 20 мМ трехосновный фосфат натрия при pH приблизительно 6,8 при приблизительно 37°C.
10. Пероральная дозированная единица по п.1, где кишечнорастворимый полимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.
11. Пероральная дозированная единица по п.1, где кишечнорастворимый полимер представляет собой полимер ACRYL-EZE®.
12. Пероральная дозированная единица по п.1, где кишечнорастворимый полимер представляет собой полимер на основе поливинилацетата фталата, такой как полимер Sureteric®.
13. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, которая представ-

ляет собой таблетку, капсулу или саше.

14. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, содержащая от приблизительно 50 до приблизительно 800 мг флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли в составе немедленного высвобождения.

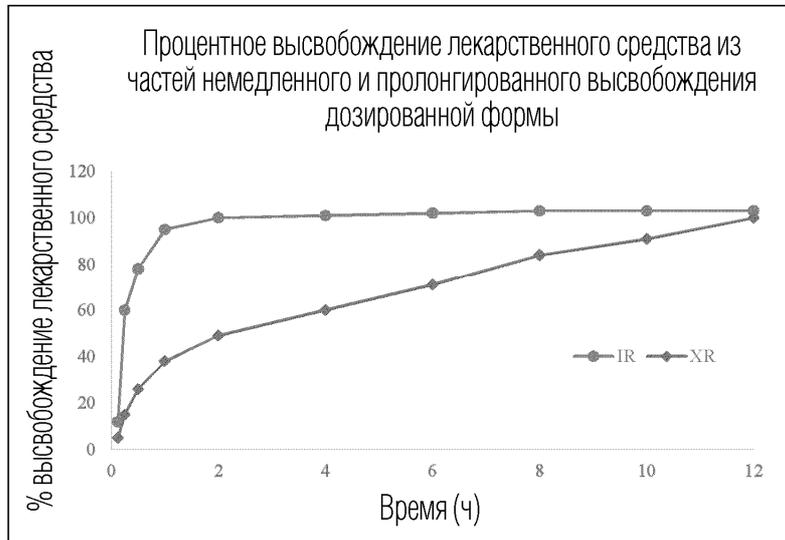
15. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, содержащая приблизительно от 50 до 800 мг в составе модифицированного высвобождения.

16. Пероральная дозированная единица по любому из предшествующих пунктов, содержащая от приблизительно 50 до приблизительно 1000 мг флороглуцинола, триметилфлороглуцинола или их фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения спастического состояния у индивидуума, включающий введение индивидууму пероральной дозированной единицы по любому из предшествующих пунктов.

18. Способ по п.17, где спастическое состояние представляет собой внезапное непроизвольное сокращение мышц бронхов, желудка, кишечника, матки, желчного пузыря, почки или желчного протока.

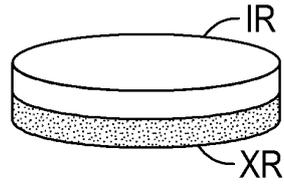
19. Способ по п.17, где спастическое состояние представляет собой спазм мочевыводящих путей, желчные камни, желудочно-кишечное нарушение, синдром воспаленного кишечника, почечную колику или спастическое состояние желчных путей.



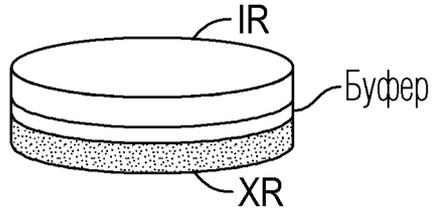
Фиг. 1



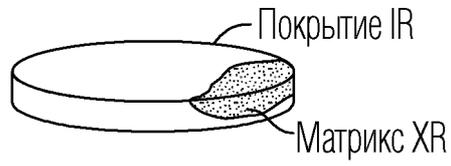
Фиг. 2



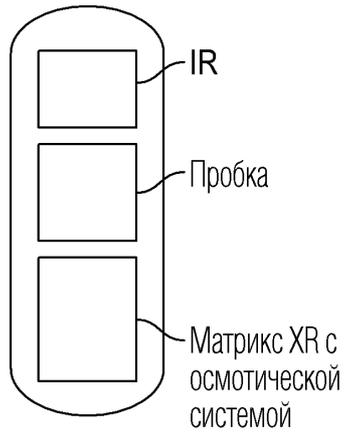
Фиг. 3



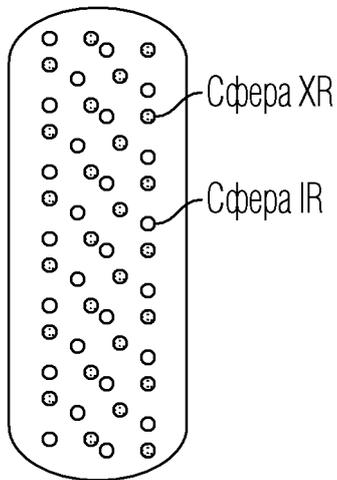
Фиг. 4



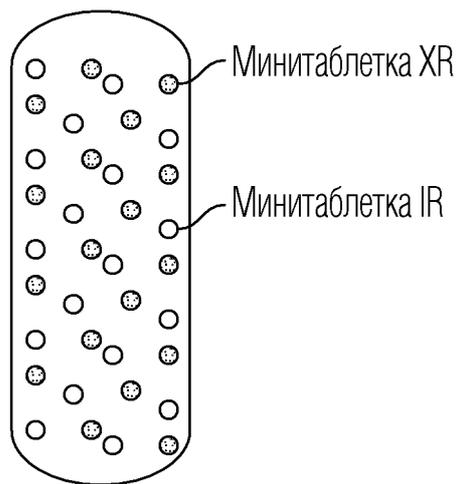
Фиг. 5



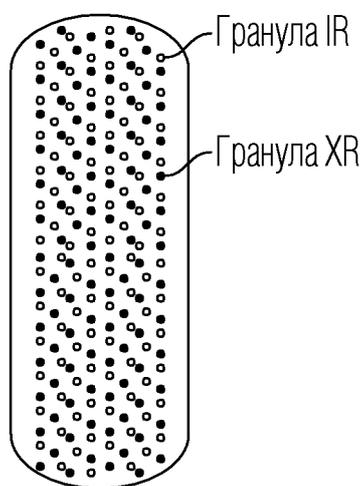
Фиг. 6



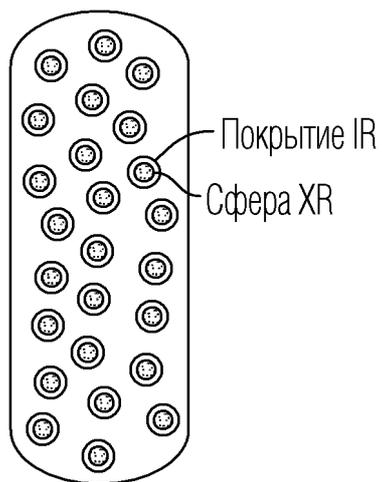
Фиг. 7



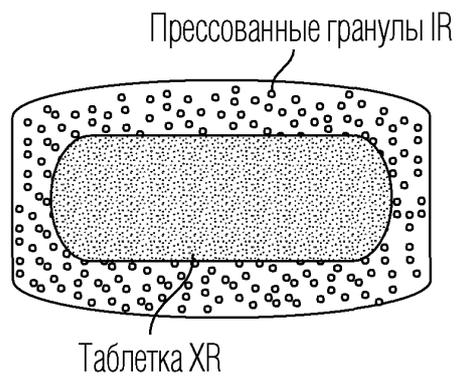
Фиг. 8



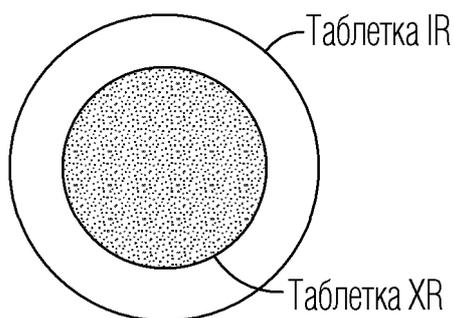
Фиг. 9



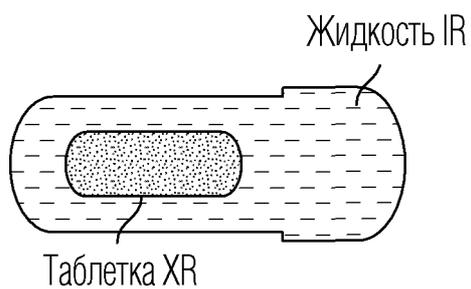
Фиг. 10



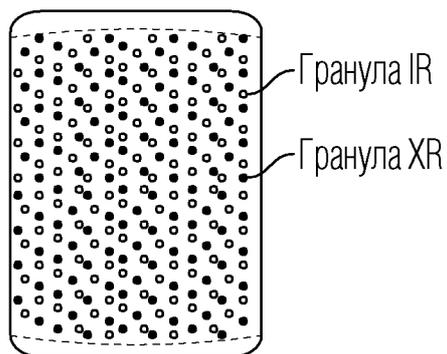
Фиг. 11



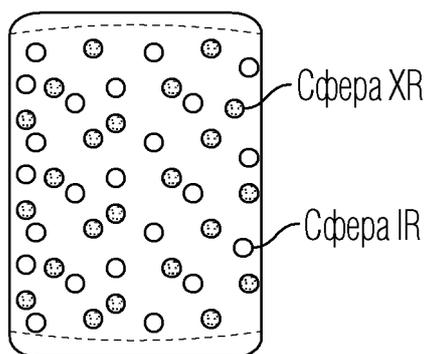
Фиг. 12



Фиг. 13

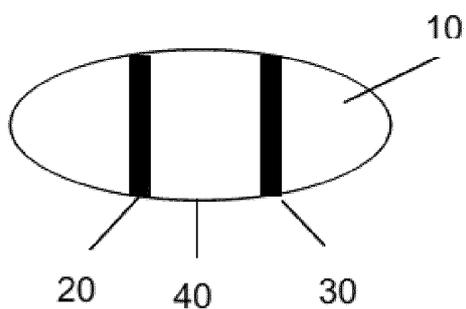


Фиг. 14



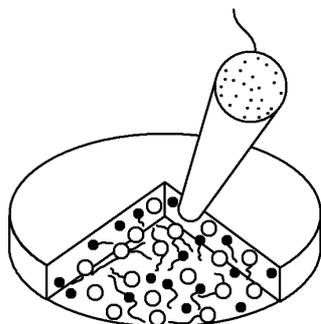
Саше

Фиг. 15

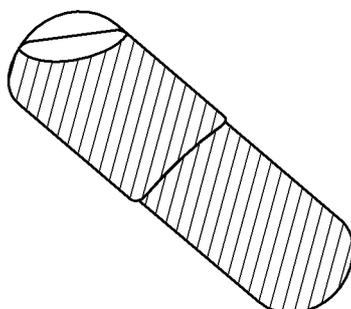


Фиг. 16

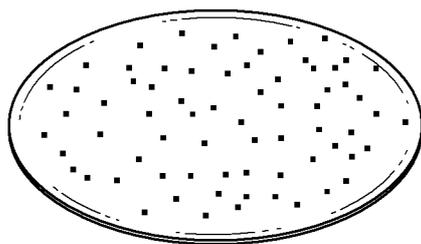
Лекарственное средство в полимерном матриксе



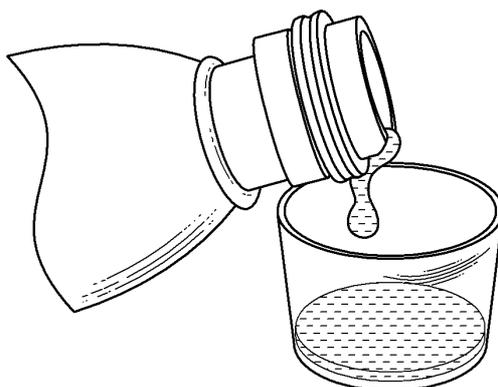
Фиг. 17



Фиг. 18

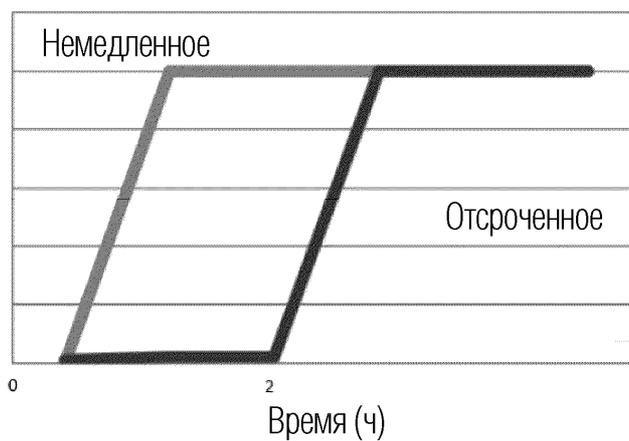


Фиг. 19



Фиг. 20

ПРОФИЛЬ ОТСРОЧЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ



Фиг. 21