



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127768** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2021 01817</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.09.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 28.12.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18382687.4</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.09.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 09.06.2021, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 27.12.2023, Бюл.№ 52</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2019/076140, 27.09.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Саура І Валлс Марк (ES), Небот Тройано Хоакін (ES), Рока І Хуанес Рамон М. (ES)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ІТАЛФАРМАКО С.П.А., Viale Fulvio Testi, 330 I-20126 Milano, Italy (IT)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Inibsa Ginecología, "SPC Cariban 10mg/10mg modified release capsules", 03.2016, URL: https://inibsa.com/wp-content/uploads/2016/10/En-spc-V1.pdf, 07.03.2019 WO 2016/029290 A1, 03.03.2016 WO 2016/083278 A1, 02.06.2016</p>
--	--

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ БАГАТОЕЛЕМЕНТНОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДОЗОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ СУКЦИНАТУ ДОКСИЛАМІНУ І ГІДРОХЛОРИДУ ПІРИДОКСИНУ

(57) Реферат:

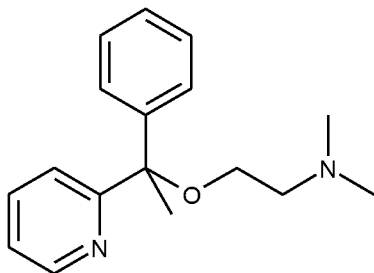
Винахід стосується способу отримання багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми з модифікованим вивільненням, яка містить множину мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або відповідної солі і мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або відповідної солі; причому спосіб включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, і мікросфери піридоксину, які мають внутрішній активний покривний шар, при цьому стадія нанесення покриття включає одночасне розпилення суміші, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі.

UA 127768 C2

Даний винахід стосується способу отримання багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми з модифікованим вивільненням, яка містить мікросфери з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі і мікросфери з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі.

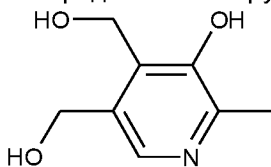
5 ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ДАНОГО ВИНАХОДУ

Доксиламін має міжнародну непатентовану назву (RS)-N, N-диметил-2-(1-феніл-1-піридин-2-іл-етоксі)етанамін і номер за CAS 469-21-6. Доксиламін являє собою антигістамін першого покоління, який конкурентно, зворотно і неспецифічно блокує рецептори H₁, а також є неспецифічним антагоністом, який може блокувати інші рецептори, такі як центральні або периферичні мускаринові рецептори, проявляючи виражену антихолінергічну дію. Його зазвичай використовують в формі солі і зокрема в формі відповідної сукцинатної солі. Структура доксиламіну відповідає формулі (I):



(I).

З іншого боку, піридоксин, також відомий як вітамін B₆, має міжнародну непатентовану назву 4,5-біс(гідроксиметил)-2-метилпіридин-3-ол і номер за CAS 65-23-6. Піридоксин являє собою розчинний в воді вітамін, активною формою якого є фосфат піридоксалю. Він виступає як ферментативний кофактор в багаточисленних біохімічних реакціях, які відбуваються в процесі травного розкладання білків і амінокислот, а також, але в меншому ступені, ліпідів і вуглеводів. Крім того, він приймає участь в метаболізмі ненасичених жирних кислот, а також є коферментом для трансаміназ і декарбоксилаз, забезпечуючи перетворення триптофану в ніотинову кислоту. Піридоксин зазвичай використовується в формі солі і зокрема в формі відповідної гідрохлоридної солі. Структура піридоксину відповідає формулі (II):



(II).

Доксиламін зазвичай використовується індивідуально в якості седативного засобу тимчасової дії, а також в поєднанні з іншими лікарськими засобами для протидії нічній алергії і застуді. Крім того, доксиламін використовується в поєднанні з анальгетиками, такими як парацетамол (ацетамінофен) і кодеїн, в якості болезгамовуючого/заспокійливого препарату, а також його прописують в поєднанні з піридоксином для запобігання ранкової слабкості у вагітних.

В даній області техніки були описані пероральні дозовані лікарські форми з модифікованим вивільненням сукцинату доксиламіну і гідрохлориду піридоксину, які мають різні фармакокінетичні і фармакологічні властивості.

В даній області техніки були описані деякі пероральні дозовані лікарські форми з вивільненням двох активних речовин, які являють собою сукцинат доксиламіну і гідрохлорид піридоксину, а також способи їх отримання. Вказані пероральні дозовані лікарські форми з вивільненням двох активних речовин утворені щонайменше однією композицією з негайним вивільненням і щонайменше однією композицією з модифікованим вивільненням, причому кожна з цих композицій містить один або більше активних інгредієнтів. Ця система дозування забезпечує окреме негайне вивільнення одного з активних інгредієнтів і модифіковане вивільнення інших активних інгредієнтів (див. документи WO2013123569 і WO2016029290).

З іншого боку, тверді капсули, наповнені мікросферами з модифікованим вивільненням сукцинату доксиламіну і мікросферами з модифікованим вивільненням гідрохлориду піридоксину, є у продажу під назвою Cariban. Капсули Cariban використовуються для симптоматичного лікування нудоти і блювоти. Зокрема ефект доксиламіну і піридоксину стає помітним через п'ять годин після проковтування, що являє собою перевагу, тому що забезпечує пролонгований терапевтичний ефект і зменшення кількості прийомів лікарських засобів. Однак в даній області техніки не описаний спосіб отримання такого препарату.

Спосіб, який використовується для отримання багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми (такої як таблетки або капсули, які містять різні кількості мікросфер), визначає фармакокінетичні параметри активних інгредієнтів, а також терапевтичну активність багатоелементної дозованої лікарської форми. Зокрема терапевтичний ефект

5 багатоелементних дозованих лікарських форм регулюється профілем розчинення активних інгредієнтів, які містяться в кожній з мікросфер, а також взаємною однорідністю мікросфер.

Таким чином, на основі відомих в техніці відомостей, можна зробити висновок, що все ще існує потреба в пропозиції дешевого, надійного, відтворюваного і масштабованого способу отримання однорідних партій багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми, яка

10 містить мікросфери з модифікованим вивільненням обох активних інгредієнтів, які являють собою доксиламін і піридоксин, і яка проявляє відповідний профіль розчинення для застосування в терапії.

СУТНІСТЬ ДАНОГО ВИНАХОДУ

Автори виявили, що спосіб отримання згідно з даним винаходом, який включає покриття за допомогою розпилення (нанесення) на інертне ядро суміші покривної композиції з модифікованим вивільненням і одночасно нанесення активного інгредієнта та/або пороутворюючої речовини (і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або носіїв) в твердій формі при відповідній швидкості розпиленого потоку

15 забезпечує отримання однорідних партій багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми, яка містить мікросфери з модифікованим вивільненням обох активних інгредієнтів, які являють собою доксиламін або відповідну фармацевтично прийнятну сіль і піридоксин або відповідну фармацевтично прийнятну сіль, з відповідним профілем розчинення для застосування в терапії з пролонгованим терапевтичним ефектом.

Зокрема автори даного винаходу виявили, що спосіб отримання покриття з модифікованим вивільненням обох множин мікросфер згідно з даним винаходом допускає, що отримана таким чином багатоелементна пероральна дозована лікарська форма проявляє заданий профіль розчинення, і це означає, що:

25

від 10 % до 35 % за масою вмісту доксиламіну розчиняється до закінчення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1);

потім середовище замінює середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до закінчення четвертої години розчиняється сукупно від 45 % до 70 % за масою початкового вмісту доксиламіну;

30

потім середовище замінює середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до закінчення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту доксиламіну;

від 10 % до 35 % за масою вмісту піридоксину розчиняється до завершення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1);

35

потім середовище замінює середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до завершення четвертої години розчиняється сукупно від 40 % до 65 % за масою початкового вмісту піридоксину;

потім середовище замінює середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до завершення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту піридоксину; і

40

при цьому профіль розчинення вимірюють із застосуванням пристрою (кошика) типу II згідно з фармакопеєю США (USP), розміщуючи композицію в 900 мл відповідного середовища/буферного розчину при 37 °C ± 0,5 °C і 100 об/хв.

45

Таким чином, спосіб отримання покриття з модифікованим вивільненням обох множин мікросфер згідно з даним винаходом допускає, що отримана таким чином багатоелементна пероральна дозована лікарська форма забезпечує модифіковане уповільнене вивільнення обох активних інгредієнтів протягом щонайменше 8 годин після введення. Це являє собою перевагу, тому що композиція з модифікованим уповільненим вивільненням згідно з даним винаходом здійснює подвійну дію, в тому числі негайну дію одразу після введення і пролонговану дію в процесі вивільнення протягом всього дня, зокрема після нічного сну.

50

Не обмежуючись будь-якою теорією, автори вважають, що спосіб згідно з даним винаходом допускає отримання мікросфер однорідного типу без утворення агрегатів і порошокподібних сумішей, що являє собою перевагу для досягнення заданого профілю розчинності.

55

Крім того, спосіб згідно з даним винаходом також допускає отримання обох множин мікросфер з високою однорідністю вмісту активного інгредієнта (тобто високою взаємною однорідністю мікросфер). Це являє собою перевагу, оскільки означає, що кожна мікросфера містить приблизно однакову кількість активного інгредієнта, і, таким чином, існує гарантія того, що багатоелементна пероральна дозована лікарська форма, наповнена цими мікросферами,

60

завжди буде містити терапевтично ефективну кількість доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі і піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі. Це означає, що за допомогою використання способу згідно з даним винаходом запобігається недостатнє і надмірне дозування активних інгредієнтів в багатоелементній пероральній дозованій лікарській формі.

Нарешті, автори даного винаходу також виявили, що спосіб згідно з даним винаходом також являє собою перевагу, тому що він є дешевим, більш надійним і відтворюваним, а також легко масштабується у порівнянні зі способами згідно з рівнем техніки.

Таким чином, аспект даного винаходу являє собою спосіб отримання багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми з модифікованим вивільненням, яка містить:

першу множину мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які містять:

- інертне ядро;

- внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, одну або більше покривних речовин і одну або більше пороутворюючих речовин; і необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин;

- проміжний кишковорозчинний покривний шар, який містить одну або більше кишковорозчинних покривних речовин і одну або більше пороутворюючих речовин; і

- зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить одну або більше кишковорозчинних покривних речовин, одну або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і одну або більше пороутворюючих речовин;

та

другу множину мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які містять:

- інертне ядро;

- внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі і одну або більше покривних речовин; і

- зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить одну або більше кишковорозчинних покривних речовин, одну або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і одну або більше пороутворюючих речовин;

причому спосіб включає:

- отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі шляхом покриття мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому відношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і відношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40;

та

- отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі шляхом покриття мікросфер піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому відношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і відношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Всі терміни, які використані в даній заявці, яка складає даний документ, якщо не вказані інші умови, слід розуміти в відповідних звичайних значеннях, які відомі в техніці. Інші більш конкретні визначення для деяких термінів, які використані в даній заявці, представлені нижче і призначені

для однозначного застосування у всьому тексті даного опису і формули винаходу, якщо спеціально введене визначення не забезпечує більш широке значення.

Для мети даного винаходу будь-які наведені діапазони включають як нижні, так і верхні кінцеві точки відповідних діапазонів. Представлені діапазони і величини, якими позначені, наприклад, температура, час і інші параметри, слід розглядати як приблизні, якщо не вказані інші умови.

Крім того, терміни "співвідношення" і "відношення" мають однакове значення і використовуються взаємозамінним чином. Цей термін використаний в даному винаході для позначення того, що відношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Спосіб згідно з даним винаходом являє собою спосіб отримання багатоелементної пероральної дозованої лікарської форми з модифікованим вивільненням, яка містить багато мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі і мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі. Терміном "багатоелементна дозована лікарська форма" визначена дозована лікарська форма, яка складається з більш ніж одного елемента, який містить ефективну кількість доксиламіну і піридоксину. Зазвичай основу багатоелементних дозованих лікарських форм представляють собою елементи, такі як гранули, мікросфери або мінітаблетки. Вони зазвичай випускаються в твердих желатинових капсулах або перетворюються в таблетки. Згідно з варіантом здійснення багатоелементна дозована лікарська форма являє собою тверду капсулу, наповнену мікросферами в якості елементів, які містять активний інгредієнт.

Як описано вище, способом згідно з даним винаходом може бути отримана багатоелементна дозована лікарська форма, яка містить дві множини мікросфер. Терміном "мікросфери" позначені дрібні частки, які мають приблизно однакові форми і розміри і виготовлені із застосуванням способу екструзії або пошарового нанесення покриття на інертне ядро. Термін "дрібна частка" означає частку, у якої діаметр, довжина, висота, ширина або аналогічний розмір становить від 100 мкм до 3000 мкм, зокрема від 300 мкм до 2000 мкм, більш конкретно від 600 мкм до 1400 мкм. Дрібні частки мають приблизно однакові розміри, якщо діаметр, довжина, висота, ширина або аналогічний розмір найменшої частки становить щонайменше приблизно половину середнього діаметра, довжини, висоти, ширини або аналогічного розміру частки, і якщо діаметр, довжина, висота, ширина або аналогічний розмір найбільшої частки становить не більше ніж приблизно подвоєний середній діаметр, довжину, висоту, ширину або аналогічний розмір часток. Крім того, терміни "мікросфера", "сферична мікрочастка", "шарик", "зерно", "сферична частка", "сфероїд" і "мікрошарик" мають однакове значення і використовуються взаємозамінним чином. Терміном "гранула" позначені дрібні частки, які мають приблизно однакові форми і розміри і які отримують способом гранулювання. Як правило, гранули є менш однорідними за розмірами або формами, ніж мікросфери. Таким чином, гранули мають менш високий ступінь однорідності внаслідок неправильної форми своєї поверхні і створюють неприйнятну однорідність дозування і неприпустимий профіль розчинення. Отже, для мети даного винаходу терміни "мікросфера" і "гранула" не є однаковими і не можуть бути використані взаємозамінним чином.

Терміни "дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням" і "дозована лікарська форма з модифікованою доставкою", а також "мікросфера з модифікованим вивільненням" і "мікросфера з модифікованою доставкою" мають однакове значення і є взаємозамінними. Ці терміни слід розуміти як такі, що означають дозовану лікарську форму або мікросферу, яка проявляє більш повільне вивільнення активних речовин, ніж традиційна фармацевтична композиція з негайним вивільненням і таким же шляхом введення. Як правило, термін "модифіковане вивільнення" означає, що активний інгредієнт вивільняється з фармацевтичної дозованої лікарської форми в режимі регульованого, уповільненого, пролонгованого або тривалого вивільнення.

В контексті даного винаходу термін "покривні речовини" і "плівкоутворюючі речовини" мають однакове значення і використовуються взаємозамінним чином. Обидва терміни слід розуміти як такі, що означають речовину, яка здатна утворювати тонке покриття на полімерній основі, яким покрита тверда дозована лікарська форма, така як таблетка і мікросфера. Приклади кожного з типів покривних речовин описані нижче.

Зокрема термін "покривна речовина з модифікованим вивільненням" означає речовину, здатну утворювати плівки, які забезпечують доставку лікарського засобу з заданою швидкістю та/або в задане місце згідно з потребами організму і болючим станом протягом певного періоду часу. Необмежуючі приклади, які ілюструють "полімер з модифікованим вивільненням" і

"полімер з модифікованою доставкою", являють собою полімери, які забезпечують регульоване вивільнення, уповільнене вивільнення, пролонговане вивільнення або тривале вивільнення. Типові покривні речовини з модифікованим вивільненням являють собою, але без обмеження, акрилові полімери, целюлози і відповідні похідні, шелак, зеїн, гідровану рослинну олію, гідровану касторову олію і їх суміші. Типові придатні акрилові полімери являють собою, але без обмеження, сополімери акрилової кислоти і метакрилової кислоти, метилметакрилатні сополімери, етоксіетилметакрилати, ціаноетилметакрилат, аміноалкилметакрилатний сополімер, поліакрилову кислоту, поліметакрилову кислоту, сополімер алкіламіду метакрилової кислоти, поліметилметакрилат, ангідрид поліметакрилової кислоти, метилметакрилат, поліметакрилат, метилметакрилатний сополімер, поліакриламід, аміноалкилметакрилатний сополімер, гліцидилметакрилатні сополімери, шелак і їх суміші. Полімер з модифікованим вивільненням обирають з групи, яку складають сополімери акрилової кислоти і метакрилової кислоти і шелак. Переважно полімер з модифікованим вивільненням являє собою шелак. Полімери з модифікованим вивільненням можуть супроводжувати пластифікатори, такі як триетилцитрат (ТЕС), поліетиленгліколь (РЕГ), цетиловий спирт і стеариловий спирт; поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію, полісорбат і полоксамер; пігменти, такі як діоксид титану і сесквіоксид заліза; змашувальні матеріали, такі як тальк, стеарат магнію або моностеарат гліцерину і їх суміші.

Термін "зв'язуюча речовина" означає речовини, які вводять в композиції, щоб спростити агломерацію порошку з утворенням гранул або мікросфер при змішуванні з гранулюючим текучим середовищем, таким як вода, водноспиртові суміші або інші розчинники. Приклади зв'язуючих речовин або клейких речовин являють собою, але без обмеження, мікрористалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), полівінілпіролідон (PVP), поліетиленгліколь (РЕГ) 6000, гуарову камедь, крахмал або шелак.

Термін "кишковорозчинний" означає склад або шар дозованої лікарської форми, який виконаний з можливістю вивільнення одного або більше активних інгредієнтів в умовах певного відділу шлунково-кишкового тракту. Згідно з варіантом здійснення кишковорозчинний матеріал є чутливим до значення рН, і на нього впливають зміни рН, які відбуваються в шлунково-кишковому тракті (чутливе до рН вивільнення). Кишковорозчинний матеріал, як правило, залишається нерозчинним при рН шлунку, а потім відбувається вивільнення активного інгредієнта в середовищі з більш високими значеннями рН нижче за потоком в шлунково-кишковому тракті (наприклад, часто в дванадцятипалій кишці або іноді в ободовій кишці). Згідно з іншим варіантом здійснення кишковорозчинний матеріал містить полімери, що ферментативно розкладаються, які розкладаються під дією бактеріальних ферментів, присутніх в нижній частині шлунково-кишкового тракту, зокрема в ободовій кишці. Необов'язково багатоелементна дозована лікарська форма виготовлена із застосуванням чутливого до рН кишковорозчинного матеріалу, виконаного з можливістю вивільнення приблизно протягом заданого періоду часу в умовах на рівні або вище заданого значення рН. Згідно з різними варіантами здійснення конкретне значення рН може складати, наприклад, від приблизно 4 до приблизно 7, в тому числі приблизно 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 6,8 або 7. В контексті даного винаходу термін "кишковорозчинна покривна речовина" означає речовину, здатну утворювати плівки, які допускають доставку доксиламіну і піридоксину в умовах певного відділу шлунково-кишкового тракту, як вказано вище. Матеріали, які використовуються для кишковорозчинних композицій, наприклад, в якості покриттів, є добре відомими в техніці і являють собою, але без обмеження, целюлозні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетат целюлози, ацетат-фталат целюлози, ацетат-тримелітат целюлози і натрієва сіль карбоксиметилцелюлози; полімери і сополімери акрилової кислоти, переважно утворені з акрилової кислоти, метакрилова кислота, метилакрилат, етилакрилат, метилметакрилат та/або етилметакрилат, а також інші метакрилові смоли, які є у продажу під товарними назвами Acryl-EZE® від компанії Colorcon (США, Eudragit® від компанії Röhm Pharma (Вайтерштадт, Германія), в тому числі Eudragit® L30D-55 і L100-55 (розчинні при рН 5,5 і вище), Eudragit® L100 і L12,5 (розчинні при рН 6,0 і вище), Eudragit® S, S12,5 і FS 30D (розчинні при рН 7,0 і вище, в результаті більш високого ступеню естерифікації), і Eudragits® NE, NM, RL і RS (нерозчинні в воді полімери, які мають різні ступені проникності і розширюваності); вінілові полімери і сополімери, такі як полівінілпіролідон, вінілацетат, вінілацетат-фталат, сополімер вінілацетату і кротонової кислоти і етиленвінілацетатний сополімер; полімери, що ферментативно розкладаються, такі як азополімери, пектин, хітозан, амізола і гуарова камедь; зеїн і шелак. Крім того, можуть бути використані комбінації різних кишковорозчинних матеріалів. Також можуть бути нанесені

багатошарові покриття із застосуванням різних полімерів. Властивості, виробництво і склад кишковорозчинних систем доставки добре відомі спеціалістам в даній області техніки. Згідно з конкретним варіантом здійснення кишковорозчинна покривна речовина обрана з групи, яку складають сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату, сополімер метакрилової
5 кислоти і метилакрилату, ацетат-фталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, полівінілацетат-фталат, альгінат натрію, ацетат-тримелітат целюлози і їх суміш. Більш конкретно, ця речовина являє собою Eudragit L[®], в тому числі, наприклад, Eudragit L100 (є у продажу від компанії Evonics).

Як визначено вище, спосіб згідно з даним винаходом включає отримання першої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, і другої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі.

Термін "терапевтично ефективна кількість", який використаний в даному документі, означає кількість активного інгредієнта в багатоелементній дозованій лікарській формі, яка в випадку прийому є достатньою для запобігання розвитку або забезпечення послаблення деякою мірою
15 одного або більше симптомів захворювання, для лікування якого призначений даний інгредієнт. Конкретна доза сполуки, яку приймають згідно з даним винаходом, буде визначена обставинами, які виникають в даному випадку, включаючи сполуку, яку вводять, конкретний стан, який підлягає лікуванню, і подібні умови.

Термін "відповідна фармацевтично прийнятна сіль", який використовується в даному документі, розповсюджується на будь-яку сіль, отриману із застосуванням фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні або органічні кислоти. Тут відсутнє обмеження відносно солей, за виключенням того, що в випадку використання для терапевтичних цілей вони повинні бути фармацевтично прийнятними. Оскільки доксиламін і
25 піридоксин являють собою основні сполуки, солі можуть бути отримані із застосуванням фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. До таких кислот відносяться, окрім іншого, оцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимона, етансульфонова, фумарова, глюконова, глютамінова, бромистоводнева, хлористоводнева, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, фосфорна, бурштинова, сірчана, винна або п-толуолсульфонова кислота.

Отримання відповідних фармацевтично прийнятних солей доксиламіну і піридоксину може бути здійснене способами, відомими в техніці. Наприклад, вони можуть бути отримані традиційними хімічними способами з початкової сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент. Як правило, такі солі отримують, наприклад, в результаті реакції вільних кислотних
35 або основних форм вказаних сполук зі стехіометричною кількістю відповідних фармацевтично прийнятних основ або кислот в воді, або в органічному розчиннику, або в їх суміші.

Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання першої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі доксиламіну, зокрема сукцинатної солі доксиламіну. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які
40 містять від 5 мг до 50 мг сукцинату доксиламіну в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму, зокрема від 6 мг до 40 мг, від 7 мг до 30 мг, від 8 мг до 20 мг і, більш конкретно, від 9 мг до 11 мг сукцинату доксиламіну. Згідно з конкретним варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу
45 множину мікросфер, які містять 10 мг сукцинату доксиламіну в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання другої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі піридоксину, зокрема гідрохлориду піридоксину. Згідно з варіантом здійснення спосіб
50 включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить другу множину мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг гідрохлориду піридоксину в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму, зокрема від 6 мг до 40 мг, від 7 мг до 30 мг, від 8 мг до 20 мг і, більш конкретно, від 9 мг до 11 мг гідрохлориду піридоксину. Згідно з конкретним
55 варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять 10 мг гідрохлориду піридоксину в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі доксиламіну, зокрема сукцинатної солі доксиламіну; і другу множину мікросфер, які містять
60 терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі піридоксину, зокрема гідрохлориду піридоксину. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання

багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг сукцинату доксиламіну в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму, зокрема 10 мг сукцинату доксиламіну в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму; і другу множину мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг гідрохлориду піридоксину в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму, зокрема 10 мг гідрохлориду піридоксину в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму. Згідно з конкретним варіантом здійснення спосіб включає отримання першої множини мікросфер, які містять 10 мг сукцинату доксиламіну в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму, і другої множини мікросфер, які містять 10 мг гідрохлориду піридоксину в розрахунку на багатоелементну дозовану лікарську форму.

Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить від 20 мг до 220 мг першої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі доксиламіну, зокрема сукцинату солі доксиламіну; і від 20 мг до 220 мг другої множини мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі піридоксину, зокрема гідрохлориду піридоксину. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить від 20 мг до 220 мг, зокрема 60 мг, першої множини мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг сукцинату доксиламіну, зокрема 10 мг сукцинату доксиламіну; і від 20 до 220 мг, зокрема 60 мг, другої множини мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг гідрохлориду піридоксину, зокрема 10 мг гідрохлориду піридоксину. Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг сукцинату доксиламіну, зокрема 10 мг сукцинату доксиламіну; і другу множину мікросфер, які містять від 5 мг до 50 мг гідрохлориду піридоксину, зокрема 10 мг гідрохлориду піридоксину. Згідно з конкретним варіантом здійснення спосіб включає отримання першої множини мікросфер, які містять 10 мг сукцинату доксиламіну, і другої множини мікросфер, які містять 10 мг гідрохлориду піридоксину.

Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі доксиламіну і мають розмір часток, який становить від 1 мкм до 250 мкм, зокрема від 1 мкм до 150 мкм, більш конкретно менше ніж 100 мкм. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому доксиламін або відповідна сіль, зокрема сукцинат доксиламіну, має діаметр часток D90 від 1 мкм до 250 мкм, зокрема від 1 мкм до 150 мкм, більш конкретно менше ніж 100 мкм.

Існує добре відомий спосіб вибору діапазонів за розміром або фракцій за розміром часток шляхом просіювання. Один стандартний спосіб, який дозволяє визначити розподілення часток за розміром в зразку часток, являє собою визначення значень D10, D50 і D90. D10 являє собою таке значення діаметра частки, що 10 % з множини часток мають менші розміри. D50 являє собою таке значення діаметра частки, що 50 % з множини часток мають менші розміри, і 50 % з множини часток мають більші розміри. Значення D50 також відоме як медіанне значення діаметра часток. D90 являє собою таке значення діаметра частки, що 90 % з множини часток мають менші розміри.

Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка містить першу множину мікросфер, які містять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі піридоксину і мають розмір часток, який дорівнює або становить менше ніж 500 мкм. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому піридоксин або відповідна сіль, зокрема гідрохлорид піридоксину, має розмір часток, який становить від 1 мкм до 250 мкм, зокрема від 1 мкм до 150 мкм, більш конкретно, менше ніж 100 мкм.

Розмір часток активних інгредієнтів може бути вимірний будь-яким способом, описаним в документах попереднього рівня техніки. Приклади способів, які зазвичай використовуються для вимірювання розміру часток, являють собою динамічне розсіяння світла (ДРС) для визначення середньочисельного значення діаметра часток; атомно-силову мікроскопію (АСМ) або трансмісійну електронну мікроскопію (ТЕМ) для вимірювання висушених часток; лазерну дифракцію із застосуванням лазерного аналізатора часток Mastersizer і теорії Мі згідно зі стандартом ISO 13320-1; і седиментаційний аналіз із застосуванням прибору Sedigraph і закону Стокса згідно зі стандартом ISO 13317-3.

Термін "пороутворююча речовина" означає будь-яку речовину, яка здатна утворювати одну або більше пор в оболонці/покритті, щоб допускати модифіковане вивільнення активних інгредієнтів. Пороутворююча речовина може являти собою органічну речовину, або неорганічну речовину, або будь-яку відповідну комбінацію. Приклади пороутворюючої речовини являють

собою, але без обмеження, тальк, поліетиленгліколь (PEG), пропіленгліколь, ізопропіловий спирт, гліцерин, лактозу, глюкозу, сахарозу, маніт, сорбіт, хлорид натрію, хлорид калію, гідроксипропілцелюлозу, мікронізований цукор, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), полівінілові спирти, сополімери метакрилової кислоти або їх суміш. Згідно з варіантом здійснення пороутворююча речовина обрана з групи, яку складають тальк, мікронізований цукор, хлорид натрію або калію і їх суміш. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому пороутворююча речовина має діаметр часток D90, який дорівнює або становить менш ніж 250 мкм, зокрема менш ніж 150 мкм, більш конкретно, менш ніж 100 мкм. Згідно з конкретним варіантом здійснення спосіб представляє собою спосіб, в якому пороутворююча речовина являє собою тальк, який має діаметр часток D90, який становить менш ніж 75 мкм.

Розмір часток пороутворюючої речовини може бути вимірний будь-яким способом, описаним в документах попереднього рівня техніки. Зокрема способи, які використовуються згідно з даним винаходом для вимірювання розміру часток являють собою лазерну дифракцію із застосуванням лазерного аналізатора часток Mastersizer і теорії Мі згідно зі стандартом ISO 13320-1 і седиментаційний аналіз із застосуванням прибору Sedigraph і закону Стокса згідно зі стандартом ISO 13317-3.

Термін "інертне ядро" означає нейтральні мікросфери, які можуть містити в своєму складі одну або більше з наступних речовин: сорбіт, маніт, сахароза, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, глюкоза, трегалоза, мальтит або фруктоза. Початковий розмір цього інертного ядра може становити від 200 і 1800 мікрометрів. Згідно з варіантом здійснення інертні ядра являють собою нейтральні мікросфери, які містять суміш сахарози і крохмалю.

Згідно з варіантом здійснення спосіб включає отримання багатоелементної дозованої лікарської форми, яка може містити одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або носіїв. Термін "фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії" означає, що допоміжні речовини або носії є придатними для використання в фармацевтичній технології для отримання композицій, які мають медичне застосування. Відповідні допоміжні речовини та/або носії, а також їх кількості можуть бути легко визначені спеціалістами в даній області техніки в залежності від типу композиції, що отримують. Згідно з варіантом здійснення даного винаходу багатоелементна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням додатково містить зав'язуючу речовину, лужну речовину, речовину, що сприяє ковзанню, поверхнево-активну речовину або їх суміш.

Як було вказано вище, спосіб згідно з даним винаходом включає окреме покриття мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають активний шар і проміжний кишкворозчинний покривний шар, і мікросфер піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, причому стадія нанесення покриття з модифікованим вивільненням включає одночасне розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишкворозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому відношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40. Це означає, що спосіб здійснюють шляхом розпилення суміші, яка містить покривні речовини, і одночасного додавання інгредієнтів, які присутні в порошкоподібній формі. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишкворозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, які визначені згідно з даним винаходом, має масове відношення від 5:95 до 30:70. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою визначений вище спосіб, в якому суміш містить сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату в відношенні 1:1 (Eudragit L) в якості кишкворозчинної покривної речовини і (депарафінований) шелак в якості покривної речовини з модифікованим вивільненням в масовому відношенні, яке становить від 5:95 до 30:70, зокрема від 8:92 до 20:80. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 385 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме покриття мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають активний шар і проміжний кишкворозчинний покривний шар, як визначено вище; при цьому спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 88 до

195 мг/хв на 1 кг інертного ядра. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40, зокрема від 90:10 до 70:30. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить від 2,5 до 7,5 % кишковорозчинних покривних речовин і від 15 до 30 % покривних речовин з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема в кількості, яка становить від 85 до 290 г розчинника на 1 кг інертного ядра, зокрема від 250 до 290 г розчинника на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, від 270 до 285 г розчинника на 1 кг інертного ядра

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме покриття мікросфер піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, при цьому спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 193 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40, зокрема від 80:20 до 60:40. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш містить від 2,5 до 5,5 % кишковорозчинних покривних речовин і від 20 до 35 % покривних речовин з модифікованим вивільненням і являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема в кількості, яка становить від 85 до 100 г розчинника на 1 кг інертного ядра, зокрема від 90 до 95 г розчинника на 1 кг інертного ядра, більш конкретно від 280 до 290 г розчинника на 1 кг інертного ядра.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме покриття мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають активний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, як визначено вище, або мікросфер піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, і являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, обраних з групи, яку складають (C₁-C₄)спирт, (C₁-C₄)алкіл-СО-(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-СО-О-(C₁-C₄)алкіл, вода і їх суміші. Термін "спирт" означає "алкан", в якому щонайменше один атом водню заміщений гідроксильною групою і який містить таку кількість атомів вуглецю, яка вказана в описі або формулі винаходу. Термін "алкан" означає насичений, розгалужений або лінійний вуглеводень, який містить таку кількість атомів вуглецю, яка вказана в описі або формулі винаходу. Приклади представляють собою метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол і втор-бутанол. Термін "алкіл" означає насичений лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, який містить таку кількість атомів вуглецю, яка вказана в описі або формулі винаходу. Приклади представляють собою, окрім іншого, метильну, етильну, пропілну, ізопропілну, бутильну, ізобутильну, втор-бутильну і трет-бутильну групи. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, обраних з групи, яку складають етанол, 2-пропанол, метанол, ацетон, бутанон, етилацетат, вода і їх суміш, зокрема, обраних з етанолу, ацетону, води і їх суміші.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають активний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, і мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, при цьому повітряний потік становить від 0 до 20 м³/год. на 1 кг інертного ядра, зокрема від 0 до 4 м³/год. на 1 кг інертного ядра. Повітряний потік регулюють, використовуючи систему типу анемометра для виявлення впуску повітря, встановлену в каналі між вентилятором і установкою для нанесення покриття, або використовуючи іншу еквівалентну систему.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають активний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, і мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, при цьому температура в серцевині мікросфер на стадії нанесення покриття становить від 5 °С до 50 °С, зокрема, від 10 °С до 30 °С, більш конкретно, від 15 °С до 25 °С. Цю температуру регулюють, використовуючи калібрований датчик РТ100, який знаходиться в безпосередньому контакті з мікросферами, на які треба нанести покриття, але її можна регулювати із застосуванням еквівалентної системи.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає окреме нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, і мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, при цьому швидкість обертання становить від 0 до 50 об/хв, зокрема, від 2 до 25 об/хв, більш конкретно, від 10 до 20 об/хв. Швидкість обертання установки для нанесення покриття можна регулювати будь-яким способом, відомим з документів попереднього рівня техніки. Зокрема, спосіб, який використовується згідно з даним винаходом, являє собою спосіб, в якому застосовується лічильник кількості обертів.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар; при цьому стадія нанесення покриття включає розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15 % до 35 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням; при цьому масове співвідношення між кишковорозчинними покривними речовинами і покривними речовинами з модифікованим вивільненням становить від 15:85 до 25:75. Зокрема суміш містить від 4 до 7 % за масою сополімеру метакрилової кислоти і метилметакрилату в співвідношенні 1:1 (Eudragit L) в якості кишковорозчинної покривної речовини і від 15 до 25 % за масою (депарафінованого) шелаку в якості покривної речовини з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 15:85 до 25:75.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає нанесення покриття на мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар; при цьому стадія нанесення покриття включає розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15 до 35 %, зокрема, від 20 до 35 % покривних речовин з модифікованим вивільненням при цьому масове співвідношення між кишковорозчинними покривними речовинами і покривними речовинами з модифікованим вивільненням становить від 5:95 до 30:70. Зокрема суміш містить від 2,0 до 5 % за масою сополімеру метакрилової кислоти і метилметакрилату в співвідношенні 1:1 (Eudragit L) в якості кишковорозчинної покривної речовини і від 25 до 35 % за масою (депарафінованого) шелаку в якості покривної речовини з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 15:85.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар; при цьому стадія нанесення покриття включає одночасне розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15 до 35 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема, від 445 до 1000 г/хв на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, приблизно 890 мг/хв на 1 кг мікросфер; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 88 до 195 мг/хв на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, 178 мг/хв на 1 кг мікросфер; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 70:30, зокрема, від 85:15 до 75:25, більш конкретно, 83:17. Це означає, що спосіб здійснюють шляхом розпилення суміші, яка містить покривні речовини, і одночасного додавання інгредієнтів, які присутні в порошкоподібній формі. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, як визначено згідно з даним винаходом, має масове співвідношення від 10:90 до 30:70, зокрема, від 15:85 до 25:75. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш містить сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату в відношенні 1:1 (Eudragit L) в якості кишковорозчинної покривної речовини і (депарафінований) шелаку в якості покривної речовини з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 15:85 до 25:75, зокрема від 18:82 до 22:78 і більш конкретно 20:80. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, 890 мг/хв на 1 кг мікросфер. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 88 до 195 мг/хв на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, 178 мг/хв на 1 кг мікросфер. Згідно з варіантом здійснення

спосіб являє собою спосіб, в якому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 85:15 до 75:25, зокрема, 83:17. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить від 2 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин, які визначені вище, зокрема являє собою сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (Eudragit L), і від 15 до 35 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням являють собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема кількість розчинників становить від 275 до 290 г/хв на 1 кг мікросфер, більш конкретно, 282 г на 1 кг мікросфер, при цьому сумарна концентрація розчинників в суміші становить від 72 до 78 % за масою. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, як визначено вище.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає нанесення покриття на мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар; при цьому стадія нанесення покриття включає одночасне розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 %, зокрема, від 2 до 5,5 %, за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15 до 35 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 25:75, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 193 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 80:20 до 60:40. Це означає, що спосіб здійснюють шляхом розпилення суміші, яка містить покривні речовини, і одночасного додавання інгредієнтів, які присутні в порошкоподібній формі. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, як визначено згідно з даним винаходом, має масове відношення від 5:95 до 30:70. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш містить сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату в відношенні 1:1 (Eudragit L) в якості кишковорозчинної покривної речовини і (депарафінований) шелак в якості покривної речовини з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 25:75, зокрема, від 5:95 до 15:85 і більш конкретно 9:91. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема 773 мг/хв на 1 кг інертного ядра. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі, зокрема тальку, становить від 193 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема, 387 мг/хв на 1 кг інертного ядра. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40, зокрема, від 75:25 до 65:35, більш конкретно 67:33. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить від 2,0 до 7,5 % кишковорозчинних покривних речовин і від 15 до 35 % покривних речовин з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема сумарна кількість розчинників становить від 90 до 95 г на 1 кг мікросфер, більш конкретно, 93 г на 1 кг мікросфер, при цьому сумарна концентрація розчинників в суміші становить від 65 до 70 % за масою, більш конкретно 68 %, за масою розчинників. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить кишковорозчинні покривні речовини і покривні речовини з модифікованим вивільненням, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, як визначено вище.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють окреме одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання суміші твердих речовин в порошкоподібній формі

становить від 1,64 до 3,62 г/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 15:85 до 25:75. Згідно з варіантом здійснення способів являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема в кількості від 60 до 70 % за масою. Згідно з варіантом здійснення способів являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить покривні речовини, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, обраних з групи, яку складають етанол, 2-пропанол, метанол, ацетон, бутанон, етилацетат і вода або їх суміш.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій здійснюють окремо одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання суміші твердих речовин в порошкоподібній формі становить від 1,64 до 3,62 г/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 15:85 до 25:75; при цьому покривна речовина обрана з групи, яку складають полівінілпіролідон, шелак, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і мікрокристалічна целюлоза і їх суміш, зокрема суміш полівінілпіролідону і шелаку. Зокрема суміш, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, являє собою суміш твердих покривних речовин, яка містить полівінілпіролідон К30 (депарафінований) шелак в масовому відношенні від 10:90 до 18:82 (ці значення являють собою еквівалент масового відношення полівінілпіролідону і шелаку від 20:80 до 30:70). Більш конкретно, використовують суміш розчину 20 мас. % полівінілпіролідону К-30 в етанолі і розчину 40 мас. % (депарафінованого) шелаку в етанолі при масовому відношенні, яке становить від 20:80 до 40:60, зокрема 30:70.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій здійснюють окремо одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; в якому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання суміші твердих речовин в порошкоподібній формі становить від 1,64 до 3,62 г/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 15:85 до 30:70. Згідно з варіантом здійснення способів являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема сумарна кількість розчинників становить від 61 до 71 г на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, 66 г на 1 кг інертного ядра, при цьому сумарна концентрація розчинників в суміші становить від 0 до 70 % за масою. Згідно з варіантом здійснення способів являє собою спосіб, в якому в якості пороутворюючої речовини обирають тальк, мікронізований цукор, хлорид натрію або калію і їх суміш, зокрема тальк. Згідно з варіантом здійснення способів являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить покривні речовини, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, як визначено вище. Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій здійснюють окремо одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, як визначено вище, при цьому фармацевтично прийнятна допоміжна речовина обрана з групи, яку складають одна або більше речовин, що сприяють ковзанню, наповнювачі, речовини, що сприяють вбиранню вологи, або їх суміші.

Термін "речовина, що сприяє ковзанню" означає речовину, яка покращує характеристики текучості порошкоподібних сумішей в сухому стані. Матеріали, які зазвичай використовуються в якості речовини, що сприяє ковзанню, являють собою стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію або тальк. Згідно з варіантом здійснення даного винаходу композиція являє собою композицію, в якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії включають одну або більше речовин, що сприяють ковзанню; при цьому присутнім переважно є колоїдний діоксид кремнію і ще більш переважно Aerosil 200 Pharma.

Термін "наповнювач" означає матеріал, який додають для збільшення об'єму дозованої лікарської форми, коли активний інгредієнт не присутній в достатній кількості. Матеріали, які зазвичай використовуються в якості наповнювача, являють собою лактозу, сахарозу, маніт, дигідрат дикальційфосфату, крохмаль, целюлозу і мікрокристалічну целюлозу. Згідно з варіантом здійснення даного винаходу композиція являє собою композицію, в якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії являють собою один або більше наповнювачів; при цьому переважно присутньою є сахароза, крохмаль або мікрокристалічна целюлоза.

Термін "речовина, що сприяє вбиранню вологи" означає матеріал, який має здатність втягувати воду в пористу структуру пристрою доставки. Вона має можливість забезпечення фізичної сорбції води. Роль речовини, що сприяє вбиранню вологи, полягає в тому, щоб виступати в якості носія і спрощувати надходження води до внутрішньої поверхні ядра. Матеріали, які зазвичай використовують в якості речовини, що сприяє вбиранню вологи, являють собою лаурилсульфат натрію, каолін, діоксид титану, оксид алюмінію, бентоніт, подвійний силікат магнію і алюмінію, повідон і колоїдний діоксид кремнію (Aerosil). Згідно з варіантом здійснення даного винаходу композиція являє собою композицію, в якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії являють собою одну або більше речовин, що сприяють вбиранню вологи; переважно каолін, діоксид титану, оксид алюмінію, бентоніт, подвійний силікат магнію і алюмінію, повідон і колоїдний діоксид кремнію (Aerosil). Згідно з варіантом здійснення даного винаходу композиція являє собою композицію, в якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії являють собою одну або більше речовин, що сприяють вбиранню вологи; переважно присутнім є повідон або колоїдний діоксид кремнію (Aerosil) або їх суміш.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій здійснюють окремо одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, як визначено вище; в якому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість розпилення потоку порошкоподібної суміші становить від 1,64 до 3,62 г/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 15:85 до 30:70. Згідно з варіантом здійснення доксиламін або відповідна фармацевтично прийнятна сіль, зокрема сукцинат доксиламіну, має розмір часток, який дорівнює або складає менш ніж 100 мкм.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема гідрохлорид піридоксину, в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, зокрема 40 % (депарафінованого) шелаку в етанолі, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і порошкоподібної суміші становить від 25:75 до 40:60.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема гідрохлориду піридоксину, в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, становить від

385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 25:75 до 40:60; і покривна речовина обрана з групи, яку складають мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), полівінілпіролідон (PVP), шелак, поліетиленгліколь (PEG) 6000, гуарова камедь і крохмаль, зокрема (депарафінований) шелак.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема гідрохлориду піридоксину, в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 25:75 до 40:60; і масове співвідношення між терапевтично ефективною кількістю піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема гідрохлориду піридоксину, в порошкоподібній формі і сумішшю, яка містить покривні речовини, становить від 25:75 до 40:60, зокрема масове співвідношення становить 1:2.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема гідрохлориду піридоксину в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 25:75 до 40:60, і піридоксин або відповідна фармацевтично прийнятна сіль, зокрема гідрохлорид піридоксину, має розмір часток, який дорівнює або становить менш ніж 100 мкм.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття на інертне ядро, на якій окремо здійснюють одночасне розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому суміш, яка містить одну або більше покривних речовин, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема кількість розчинників становить від 65 до 83 г на 1 кг мікросфер, більш конкретно, 71 г на 1 кг мікросфер, причому сумарна концентрація розчинників в суміші становить від 55 до 70 % за масою, більш конкретно, 60 % за масою розчинників. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить покривні речовини, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, як визначено вище.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає додаткову стадію, яка включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 87:13 до 93:7.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає додаткову стадію, яка включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в

порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 87:13 до 93:7, і кишковорозчинна покривна речовина, як визначено вище, являє собою, зокрема, сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (Eudragit L).

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає додаткову стадію, яка включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема, 910 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і порошкоподібної сумішшю становить від 87:13 до 93:7, зокрема 90:10; і пороутворююча речовина, як визначено вище, являє собою, зокрема тальк.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає додаткову стадію, яка включає нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, який має внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра, зокрема 5,7 г на 1 кг інертного ядра, пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому суміш, яка містить від 5 до 15 % за масою кишковорозчинних покривних речовин, являє собою суміш, яка додатково містить один або більше органічних розчинників, зокрема сумарна кількість розчинників становить від 48 до 55 г на 1 кг інертного ядра, більш конкретно, 51 г на 1 кг інертного ядра, причому сумарна концентрація розчинників в суміші становить від 85 до 95 % за масою, більш конкретно, 90 % за масою розчинників. Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому суміш, яка містить покривні речовини, являє собою розчин, який додатково містить один або більше органічних розчинників, як визначено вище.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі шляхом:

- нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі шляхом:

- нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою одного або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 87:13 до 93:7;

та

- нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі шляхом:

- окремого нанесення покриття на інертне ядро шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання суміші твердих речовин в порошкоподібній формі становить від 1,64 до 3,62 г/мин на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 15:85 до 25:75;

- нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 87:13 до 93:7;

та

- нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний кишковорозчинний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі шляхом:

- нанесення покриття на мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, який має внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого

поток суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб включає отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі шляхом:

- окремого нанесення покриття на інертне ядро шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і порошкоподібної суміші становить від 25:75 до 40:60; и

- нанесення покриття на мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, зокрема сукцинату доксиламіну, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра, зокрема, від 85 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

Згідно з варіантом здійснення кожна зі стадій покриття відбувається при температурі, яка становить від 10 °C до 30 °C, зокрема від 15 °C до 25 °C, більш конкретно, від 17 °C до 22 °C.

Згідно з варіантом здійснення кожна зі стадій покриття відбувається при повітряному потоці, який становить від 0 до 20 м³/ч на 1 кг інертного ядра, зокрема, від 0 до 4 м³/ч на 1 кг інертного ядра. Повітряний потік регулюють із застосуванням системи типу анемометра для виявлення впуску повітря, встановленої в каналі між вентилятором і установкою для нанесення покриття, або із застосуванням іншої еквівалентної системи.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає одну або більше додаткових стадій окремого висушування кожної з множини мікросфер, які отримують на кожній стадії нанесення покриття, з метою видалення розчинників і вологи; і необов'язково ще одну додаткову стадію просіювання множини мікросфер, якщо спостерігається агломерація порошку з утворенням гранул. Згідно з варіантом здійснення стадії висушування відбуваються при температурі, яка становить від 20 °C до 60 °C; переважно від 25 °C до 45 °C.

Згідно з конкретним варіантом здійснення стадії висушування між стадіями нанесення покриття відбуваються протягом не менш ніж однієї години при температурі від 15 °C до 45 °C, швидкості установки для нанесення покриття від 0 до 10 об/хв і повітряному потоці, який становить більш ніж 1 м³/ч на 1 кг інертного ядра.

Згідно з конкретним варіантом здійснення стадія висушування зовнішнього покриття мікросфер відбувається протягом не менш ніж 8 годин і не більш ніж 12 годин при температурі, яка становить від 15 °C до 60 °C, переважно від 25 °C до 50 °C, більш конкретно, від 40 °C до 45 °C, швидкості установки для нанесення покриття від 0 до 10 об/хв і повітряному потоці, який становить більш ніж 1 м³/ч на 1 кг інертного ядра.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає одну або більше додаткових стадій просіювання множини мікросфер доти, поки в результаті просіювання не буде отриманий розмір від 500 мкм або більше до 1500 мкм або менше, зокрема від 600 мкм або більше до 1320 мкм або менше, більш конкретно, від 710 мкм або більше до 1180 мкм або менше.

Згідно з варіантом здійснення спосіб являє собою спосіб, в якому багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням проявляє профіль розчинення, згідно з яким:

від 10 % до 35 % за масою вмісту доксиламіну розчиняється до закінчення першої години в середовищі 0,1 N HCl (pH=1);

потім середовище заміняє середовище з pH=4,5 (0,05 M ацетатний буфер), і до закінчення четвертої години розчиняється сукупно від 45 % до 70 % за масою початкового вмісту доксиламіну;

потім середовище заміняє середовище з рН=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до закінчення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту доксиламіну;

від 10 % до 35 % за масою вмісту піридоксину розчиняється до завершення першої години в середовищі 0,1 н НСІ (рН=1);

5 потім середовище заміняє середовище з рН=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до завершення четвертої години розчиняється сукупно від 40 % до 65 % за масою початкового вмісту піридоксину;

потім середовище заміняє середовище з рН=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до завершення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту піридоксину; і

10 при цьому профіль розчинення вимірюють із застосуванням пристрою (кошика) типу II згідно з фармакопеею США (USP), розміщуючи композицію в 900 мл відповідного середовища/буферного розчину при 37 °С ± 0,5 °С і 100 об/хв.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу запропонований спосіб, в якому 15 багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням містить:

першу множину мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які містять:

- інертне ядро;

20 - внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, від 7 до 11 % за масою однієї або більше покривних речовин і від 20 до 28 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин; і необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин;

25 - проміжний кишкворозчинний покривний шар, який містить від 45 до 65 % за масою однієї або більше кишкворозчинних покривних речовин і від 55 до 35 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин; і

30 - зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить від 8 до 14 % за масою однієї або більше кишкворозчинних покривних речовин, від 38 до 46 % за масою однієї або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і від 42 до 52 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин;

та

другу множину мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які містять:

- інертне ядро;

35 - внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, і від 14 до 20 % за масою однієї або більше покривних речовин; і

40 - зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить від 2 до 6 % за масою однієї або більше кишкворозчинних покривних речовин, від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і від 50 до 65 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин.

45 Згідно з варіантом здійснення даного винаходу спосіб додатково включає додаткову стадію інкапсуляції першої множини мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі і другої множини мікросфер піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі в капсулах, зокрема в твердих капсулах.

Стадія інкапсуляції може бути здійснена способами, відомими в техніці.

У всьому тексті опису і формули даного винаходу слово "включати" і його видозміни не призначені для виключення інших технічних ознак, добавок, компонентів або стадій. Крім того, слово "включати" охоплює значення "складатися з". Додаткові об'єкти, переваги і ознаки даного винаходу стануть очевидними для спеціалістів в даній області техніки після ознайомлення з даним описом або можуть бути засвоєні в процесі практичного здійснення даного винаходу. Наступні приклади представлені в якості ілюстрації і не призначені для обмеження даного винаходу. Крім того, даний винахід поширюється на всі можливі комбінації конкретних і переважних варіантів здійснення, які описані в даному документі.

55 Приклади

1. Спосіб виготовлення капсул, які містять мікросфери сукцинату доксиламіну і гідрохлориду піридоксину згідно з даним винаходом

1.1. Кількісний склад твердої капсули

Кількість кожного з інгредієнтів в розрахунку на капсулу визначена наступним чином:

60

Інгредієнт	Кількість в розрахунку на капсулу (мг)	Функція
Активні інгредієнти		
Сукцинат доксиламіну	10,0	Активний інгредієнт
Гідрохлорид піридоксину	10,0	Активний інгредієнт
Допоміжні речовини		
Цукрові шарики	79,5	Інертне ядро
Шелак (депарафінований)	7,6	Покривна речовина
Полівінілпіролідон (повідон К-30)	0,2	Покривна речовина
Тальк	9,5	Пороутворююча речовина
Сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (1:1) (Eudragit L)	1,1	Кишковорозчинна покривна речовина
Безводний колоїдний діоксид кремнію (Aerosil)	0,7	Речовина, що перешкоджає злежуванню і сприяє ковзанню
Тверда желатинова капсула (1)	48	Кількість доз в упаковці
Маса наповнювача капсули	118,6	
Повна маса капсули	166,6	

(¹) Желатинова капсула містить 0,0211 % барвника для хімічної і харчової промисловості індиго тини синього 2 (E132), 0,01 % хінолінового жовтого (E104), 1,8 % діоксиду титану (E171) і желатин, який складає залишкову масу до 100 %.

1.2. Кількісний склад множини мікросфер

1.2.1. Склад мікросфер сукцинату доксиламіну

5 Кількість кожного з інгредієнтів в розрахунку на партію, яка становить приблизно 180 кг мікросфер сукцинату доксиламіну, визначена наступним чином:

Шар мікросфер	Інгредієнти	Функція	Кількість в розрахунку на партію (кг)
Серцевина	Цукрові шарики з сахарози і крохмалю	Інертне ядро	112,564
Внутрішній активний покривний шар	Сукцинат доксиламіну	Активний інгредієнт	30,200
	Тальк	Пороутворююча речовина	10,067
	Безводний колоїдний діоксид кремнію (Aerosil 200 Pharma)	Речовина, що перешкоджає злежуванню і сприяє ковзанню	2,013
	Полівінілпіролідон (20 % розчин в етанолі, повідон К-30)	Розчин покривної речовини	3,020
	Шелак (депарафінований, 40 % розчин в етанолі)	Розчин покривної речовини	8,419
Проміжний кишковорозчинний шар	Тальк	Пороутворююча речовина	0,641
	Сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (1:1) (Eudragit L, 10 % розчин в ацетоні)	Суміш кишковорозчинних покривних речовин	6,406
Зовнішній шар з модифікованим вивільненням	Сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (1:1) (Eudragit L, 10 % розчин в ацетоні)	Суміш кишковорозчинних покривних речовин	21,155
	Шелак (депарафінований, 40 % розчин в етанолі)	Розчин покривної речовини з модифікованим вивільненням	21,156
	Тальк	Пороутворююча речовина	9,425
Повна суха маса: 180,14			

1.2.2. Склад мікросфер гідрохлориду піридоксину

Кількість кожного з інгредієнтів в розрахунку на партію, яка становить приблизно 180 кг мікросфер гідрохлориду піридоксину, визначена наступним чином:

Шар мікросфер	Інгредієнти	Функція	Кількість в розрахунку на партію (кг)
Серцевина	Цукрові шарики з сахарози і крохмалю	Інертне ядро	129,285
Внутрішній активний покривний шар	Гідрохлорид піридоксину	Активний інгредієнт	30,600
	Шелак (депарафінований, 40 % розчин в етанолі)	Розчин покривної речовини	15,300
Зовнішній шар з модифікованим вивільненням	Сополімер метакрилової кислоти і метилметакрилату (1:1) (Eudragit L, 10 % розчин в ацетоні)	Суміш кишкворозчинних покривних речовин	4,896
	Шелак (депарафінований, 40 % розчин в етанолі)	Розчин покривної речовини з модифікованим вивільненням	12,677
	Тальк	Пороутворююча речовина	8,743
Повна суха маса: 180,31			

5 1.3. Спосіб отримання шляхом нанесення порошку

1.3.1. Множина мікросфер сукцинату доксиламіну

A. Отримання фаз

Фаза 1 – порошкоподібна суміш для отримання внутрішнього активного покривного шару: сукцинат доксиламіну, Aerosil 200 Phagma і тальк у вказаних вище кількостях змішували в установці для нанесення покриття.

Фаза 2 – розчин зв'язуючої речовини для отримання внутрішнього активного покривного шару: повідон K30 (20 % розчин в етанолі) і (депарафінований) шелак 40 % в етанолі змішували у вказаних вище кількостях.

Фаза 3 – розчин покривної речовини для отримання зовнішнього покриття: (депарафінований) шелак (40 % розчин в етанолі) і Eudragit L (10 % розчин в ацетоні) змішували у вказаних вище кількостях.

B. Спосіб отримання

- Внутрішній активний покривний шар

Цукрові шарики поміщали в установку для нанесення покриття, а потім розчин зв'язуючої речовини (фазу 2) розпилювали на цукрові шарики, підтримуючи обертання в установці для нанесення покриття, при швидкості розпиленого потоку, яка становить 100 г/хв. В процесі розпилення фази 2 порошкоподібну суміш (фазу 1) наносили (в твердій формі) на цукрові шарики при швидкості додавання твердої фази, яка становить 370 г/хв. Стадію розпилення здійснювали при швидкості обертання, яка становить 16 об/хв, підтримуючи температуру серцевини мікросфер на рівні від 17 °C до 22 °C і повітряний потік, який становить менш ніж 100 м³/год.

Отримані таким чином покриті мікросфери висушували протягом не менш ніж 2 годин при кімнатній температурі, продовжуючи їх обертання в установці для нанесення покриття при швидкості, яка становить від 0 до 10 об/хв, і повітряному потоці, який становить більш 130 м³/год., отримуючи висушені покриті мікросфери з внутрішнім активним покривним шаром, який містить активний інгредієнт. В випадку необхідності можна просіяти висушені мікросфери і відкинути ті, що мають небажані розміри часток, порошки і агрегати.

- Проміжний кишкворозчинний покривний шар

На покриті активні мікросфери, отримані на попередній стадії, розпилювали суміш Eudragit L (10 % розчин в ацетоні) при швидкості розпиленого потоку, яка становить 100 г/хв на 1 кг інертного ядра. В процесі розпилення Eudragit тальк в твердій формі наносили на мікросфери, отримуючи мікросфери, які містять внутрішній активний покривний шар і проміжний кишкворозчинний покривний шар, при швидкості додавання твердої фази, яка становить 10 г/хв, і при швидкості обертання, яка становить 16 об/хв, підтримуючи температуру серцевини мікросфер на рівні від 17 °C и 22 °C і повітряний потік, який становить менш ніж 100 м³/год. Отримані покриті мікросфери висушували протягом не менш ніж однієї години при кімнатній температурі, продовжуючи їх обертання в установці для нанесення покриття при швидкості, яка становить від 0 і 10 об/хв, і повітряному потоці, який становить більш 130 м³/год.

- Зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням

Потім фазу 3 розпилювали на двошарові покриті мікросфери, отримані на попередній стадії, при швидкості розпиленого потоку, яка становить 100 г/хв. В процесі розпилення фази 3 наносили тальк в твердій формі при швидкості додавання твердої фази, яка становить 20 г/хв, і при швидкості обертання, яка становить 16 об/хв, підтримуючи температуру серцевини мікросфер на рівні від 17 °С до 22 °С і повітряний потік, який становить менш ніж 100 м³/год. Отримані покриті мікросфери висушували протягом не менш ніж 8 годин і аж до 12 годин при температурі від 40 до 45 °С, продовжуючи обертання в установці для нанесення покриття при швидкості, яка становить від 0 до 10 об/хв, з повітряним потоком, який становить більш 130 м³/год.

Отримані таким способом мікросфери мають заданий профіль розчинення. В випадку необхідності висушені мікросфери можна просіювати, щоб відкидати такі, що мають небажаний розмір часток, порошки і агрегати.

Отримані таким способом мікросфери з модифікованим вивільненням сукцинату доксиламіну зберігали по 50 кг в герметичних двошарових мішках з поліетилену для харчових продуктів і фармацевтичних виробів всередині герметичних барабанів з поліетилену високої щільності.

1.3.2. Множина мікросфер гідрохлориду піридоксину

А. Отримання фаз

Фаза 4 – покривний розчин для отримання зовнішнього покриття: (депарафінований) шелак (40 % розчин в етанолі) і Eudragit L (10 % розчин в ацетоні) змішували у вказаних вище кількостях.

В. Спосіб отримання

- Внутрішній активний покривний шар

Цукрові шарики поміщали в установку для нанесення покриття, а потім розчин (депарафінованого) шелаку (40 % розчин в етанолі) розпилювали на цукрові шарики, підтримуючи швидкість обертання, яка становить 16 об/хв, і швидкість розпиленого потоку, яка становить 100 г/хв, в установці для нанесення покриття. В процесі розпилення 40 % розчину (депарафінованого) шелаку в етанолі наносили гідрохлорид піридоксину в твердій формі на цукрові шарики при швидкості додавання твердої фази, яка становить 200 г/хв, підтримуючи температуру серцевини мікросфер на рівні від 17 °С до 22 °С і повітряний потік, який становить менш ніж 100 м³/год.

Отримані таким способом покриті мікросфери висушували протягом не менш ніж 2 годин при кімнатній температурі, продовжуючи їх обертання в установці для нанесення покриття при швидкості, яка становить від 0 до 10 об/хв, з повітряним потоком, який становить більш ніж 130 м³/год., отримуючи висушені покриті мікросфери з внутрішнім активним покривним шаром, який містить активний інгредієнт. В випадку необхідності висушені мікросфери можна просіювати, щоб відкидати такі, що мають небажаний розмір часток, порошки і агрегати.

- Зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням

На покриті активні мікросфери, отримані на попередній стадії, фазу 4 розпилювали при швидкості потоку, яка становить 100 г/хв. В процесі розпилення розчинної фази 4 наносили тальк в твердій формі при швидкості додавання твердої фази, яка становить 50 г/хв, і швидкості обертання, яка становить 16 об/хв, підтримуючи температуру серцевини мікросфер на рівні від 17 °С до 22 °С і повітряному потоці, який становить менш ніж 100 м³/год. Отримані покриті мікросфери висушували протягом не менш ніж 8 годин і аж до 12 годин при температурі від 40 до 45 °С, продовжуючи їх обертання в установці для нанесення покриття при швидкості, яка становить від 0 до 10 об/хв, з повітряним потоком, який становить більш 130 м³/ч.

Отримані таким способом покриті мікросфери мають заданий профіль розчинення. В випадку необхідності висушені мікросфери можна просіювати, щоб відкидати такі, що мають небажаний розмір часток, порошки і агрегати.

Отримані таким способом мікросфери з модифікованим вивільненням гідрохлориду зберігали по 50 кг в герметичних двошарових мішках з поліетилену для харчових продуктів і фармацевтичних виробів всередині герметичних барабанів з поліетилену високої щільності.

Наповнення капсул

В кожну тверду капсулу поміщали 60 мг мікросфер з модифікованим вивільненням сукцинату доксиламіну і 60 мг мікросфер з модифікованим вивільненням гідрохлориду піридоксину згідно з даним винаходом, як визначено вище, із застосуванням автоматичної машини для заповнення капсул Bosch Zanussi E48.

2. Дослідження розчинення

Профіль розчинення

Згідно з заданим профілем розчинення необхідно, щоб сукцинат доксиламіну і гідрохлорид піридоксину в незначному ступені розчинялися в умовах шлунку, щоб основна терапевтична концентрація була досягнута в кишковому тракті внаслідок високої швидкості розчинення. Зокрема, спосіб отримання згідно з даним винаходом допускає отримання капсул, наповнених такими мікросферами з модифікованим вивільненням сукцинату доксиламіну і мікросферами з модифікованим вивільненням гідрохлориду піридоксину, причому ці капсули проявляють профіль розчинення, згідно з яким:

від 10 % до 35 % за масою вмісту доксиламіну розчиняється до закінчення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1);

потім середовище заміняє середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до закінчення четвертої години розчиняється сукупно від 45 % до 70 % за масою початкового вмісту доксиламіну;

потім середовище заміняє середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до закінчення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту доксиламіну;

від 10 % до 35 % за масою вмісту піридоксину розчиняється до завершення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1);

потім середовище заміняє середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до завершення четвертої години розчиняється сукупно від 40 % до 65 % за масою початкового вмісту піридоксину; і

потім середовище заміняє середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до завершення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту піридоксину;

при цьому профіль розчинення вимірюють із застосуванням пристрою (кошика) типу II згідно з фармакопеею США (USP), розміщуючи композицію в 900 мл відповідного середовища/буферного розчину при 37 °C ± 0,5 °C і 100 об/хв.

Умови у ванні для розчинення

- швидкість мішалки: 100 об/хв

- Температура середовища для розчинення: 37 °C ± 0,5 °C

- середовище для розчинення: 0,1 н розчин хлористоводневої кислоти

- Об'єм резервуара: 900 мл

- Час: 1 година

- середовище для розчинення: pH 4,5; 0,05 М ацетатний буфер

- Об'єм резервуара: 900 мл

- Час: від 1 години до 4 годин

- середовище для розчинення: pH 6,8; 0,05 М фосфатний буфер

- Об'єм резервуара: 900 мл

- Час: від 4 годин до 7 годин

Умови хроматографічного аналізу

- Отримання зразка: відбирають аліквоту, яка становить приблизно 10 мл, і фільтрують її через фільтр з мембраною 0,70 мкм, а потім фільтрують її через інший фільтр з мембраною 0,22 мкм.

- швидкість потоку: 1 мл/хв

- Колонка: Kromasil 100-5 C18, 150 × 4,0 мм

- Фази: метанол в воді

- Об'єм упорскування: 100 мкл

- Довжина хвилі збудження: 220 нм

- Час хроматографування: 25 хвилин.

- Водна фаза: буфер pH 5,0 – розчин 0,06 М ацетату амонію + 0,1 % гексансульфонату натрію (PICB6));

- Градієнт:

Час (хвилин)	Метанол (%)	Водна фаза (%)
0	20	80
4	32,5	80
8	100	50
13	100	50
17	20	80
25	20	80

Результати

Профіль розчинення капсули згідно з даним винаходом, яка містить мікросфери сукцинату доксиламіну і гідрохлориду піридоксину

pH	Час (годин)	Розчинений сукцинат доксиламіну (%)	Розчинений гідрохлорид піридоксину (%)
1	0,5	11,3	9,3
	1	22,3	16,5
4,5	2	38,7	33,0
	3	47,6	44,0
6,8	4	54,9	52,8
	5	84,6	74,4
	6	93,8	90,2
	7	97,2	97,8

5 Профіль розчинення, який описаний вище, показує, що капсули згідно з даним винаходом
мають необхідний профіль розчинення. Таким чином, розчинення сукцинату доксиламіну і
гідрохлориду піридоксину після їх спільного введення в умови шлунку становить щонайменше
10 % повної кількості протягом однієї години, причому розчиняється щонайменше 40 %
10 сукцинату доксиламіну і гідрохлориду піридоксину протягом 4 годин після введення в умови
дванадцятипалої кишки (pH=4,5), і розчиняється щонайменше 80 % сукцинату доксиламіну і
гідрохлориду піридоксину протягом 7 годин після введення в умови ободової кишки.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. WO2013/123569

2. WO2016/029290

15

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб отримання багатоелементних пероральних дозованих лікарських форм з
модифікованим вивільненням, які містять:
20 першу множину мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його
фармацевтично прийнятної солі, які містять:
інертне ядро;
внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість
доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, одну або більше покривних речовин і
25 одну або більше пороутворюючих речовин; і необов'язково одну або більше фармацевтично
прийнятних допоміжних речовин;
проміжний кишковорозчинний покривний шар, який містить одну або більше кишковорозчинних
покривних речовин і одну або більше пороутворюючих речовин; і
зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить одну або більше
30 кишковорозчинних покривних речовин, одну або більше покривних речовин з модифікованим
вивільненням і одну або більше пороутворюючих речовин;
та
другу множину мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично
прийнятної солі, які містять:
35 інертне ядро;
внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість піридоксину
або його фармацевтично прийнятної солі і одну або більше покривних речовин; і
зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить одну або більше
кишковорозчинних покривних речовин, одну або більше покривних речовин з модифікованим
40 вивільненням і одну або більше пороутворюючих речовин;
причому спосіб включає:
отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його
фармацевтично прийнятної солі шляхом нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або
його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар і проміжний
45 кишковорозчинний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0
до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою
покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70,
і додавання пороутворюючих речовин в порошокподібній формі, при цьому швидкість
розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1
50 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від

75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40;

та

5 отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі шляхом нанесення покриття на мікросфери піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 2,0 до 7,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 15,0 до 35,0 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням в масовому співвідношенні від 5:95 до 30:70, і додавання пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі, при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, становить від 300 до 1200 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 75 до 500 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

2. Спосіб за п. 1, що включає:

отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в п. 1, причому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 88 до 195 мг/хв на 1 кг інертного ядра;

20 та

отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в п. 1, причому швидкість додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 193 до 425 мг/хв на 1 кг інертного ядра.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 2, причому спосіб включає:

25 отримання першої множини мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в п. 1, причому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40;

та

30 отримання другої множини мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в п. 1, причому співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючих речовин в твердій формі становить від 90:10 до 60:40.

35 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому суміш містить від 2,5 до 5,5 % за масою кишковорозчинних покривних речовин і від 18 до 30 % за масою покривних речовин з модифікованим вивільненням.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, причому спосіб додатково включає попередню стадію нанесення покриття, на якій окремо здійснюють:

40 нанесення покриття на мікросфери доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які мають внутрішній активний покривний шар, шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 5 до 15 % кишковорозчинних покривних речовин, і додавання від 5,5 до 6,0 г на 1 кг інертного ядра пороутворюючих речовин в порошкоподібній формі; при цьому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 5 до 15 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 45 до 100 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання пороутворюючої речовини в твердій формі становить від 87:13 до 93:7;

та

50 нанесення покриття на інертне ядро шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, і додавання терапевтично ефективної кількості піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі в порошкоподібній формі; причому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 45 % однієї або більше покривних речовин, становить від 385 до 850 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання твердої порошкоподібної речовини становить від 770 до 1700 мг/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і порошкоподібної суміші становить від 25:75 до 40:60.

55 6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, в якому розмір часток доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі і піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі становить від 1 до 250 мкм.

60

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, причому спосіб додатково включає додаткову стадію, яка являє собою нанесення покриття на інертне ядро шляхом одночасного розпилення суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, і додавання порошкоподібної суміші терапевтично ефективної кількості доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, від 22 до 30 % за масою пороутворюючих речовин і необов'язково однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; причому швидкість розпиленого потоку суміші, яка містить від 30 до 40 % за масою однієї або більше покривних речовин, становить від 445 до 1000 мг/хв на 1 кг інертного ядра; швидкість додавання суміші твердих речовин в порошкоподібній формі становить від 1,64 до 3,62 г/хв на 1 кг інертного ядра; і співвідношення між швидкістю розпиленого потоку суміші, яка містить покривні речовини, і швидкістю додавання порошкоподібної суміші в твердій формі становить від 15:85 до 25:75.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому пороутворююча речовина має розмір часток від 1 до 250 мкм.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, в якому багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням містить сукцинат доксиламіну і гідрохлорид піридоксину.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням являє собою тверду капсулу, яка містить від 5 до 50 мг сукцинату доксиламіну на капсулу і від 5 до 50 мг гідрохлориду піридоксину на капсулу.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому покривні речовини внутрішнього активного покривного шару мікросфер доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі вибрані з групи, яку складають полівінілпіролідон, шелак, гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза і їх суміш; або, як альтернатива, пороутворююча речовина вибрана з групи, яку складають тальк, мікронізований цукор, хлорид натрію або калію і їх суміш.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, в якому кишковорозчинна покривна речовина вибрана з групи, яку складають співполімер метакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімер метакрилової кислоти і метилакрилату, ацетат-фталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, полівінілацетат-фталат, альгінат натрію, ацетат-тримелітат целюлози і їх суміш.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, причому спосіб додатково включає додаткову стадію окремого висушування кожної з множини мікросфер, які отримують на кожній стадії нанесення покриття, причому стадію висушування здійснюють при температурі від 15 до 60 °C і повітряному потоці більш 1 м³/год на 1 кг інертного ядра протягом відповідного періоду часу до вмісту менш ніж 5000 ч./млн кожного з розчинників, які використовують в способі.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, в якому багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням проявляє профіль розчинення, згідно з яким: від 10 до 35 % за масою вмісту доксиламіну розчиняється до закінчення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1); потім середовище заміняє середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до закінчення четвертої години розчиняється сукупно від 45 до 70 % за масою початкового вмісту доксиламіну; потім середовище заміняє середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до закінчення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту доксиламіну; до завершення першої години в середовищі 0,1 н HCl (pH=1) розчиняється від 10 до 35 % за масою вмісту піридоксину; потім середовище заміняє середовище з pH=4,5 (0,05 М ацетатний буфер), і до завершення четвертої години розчиняється сукупно від 40 до 65 % за масою початкового вмісту піридоксину; потім середовище заміняє середовище з pH=6,8 (0,05 М фосфатний буфер), і до завершення сьомої години розчиняється сукупно щонайменше 80 % початкового вмісту піридоксину; і при цьому профіль розчинення вимірюють із застосуванням пристрою (кошика) типу II згідно з фармакопеєю США (USP), розміщуючи композицію в 900 мл відповідного середовища/буферного розчину при 37±0,5 °C і 100 об./хв.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, в якому багатоелементна пероральна дозована лікарська форма з модифікованим вивільненням містить: першу множину мікросфер з модифікованим вивільненням доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, які містять: інертне ядро; внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість доксиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, від 7 до 11 % за масою однієї або більше покривних речовин і від 20 до 28 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин; і необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин;

- проміжний кишковорозчинний покривний шар, який містить від 45 до 65 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин і від 55 до 35 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин; і
- 5 зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить від 8 до 14 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, від 38 до 46 % за масою однієї або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і від 42 до 52 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин;
- та
- 10 другу множину мікросфер з модифікованим вивільненням піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі, які містять:
- інертне ядро;
- внутрішній активний покривний шар, який містить терапевтично ефективну кількість піридоксину або його фармацевтично прийнятної солі і від 14 до 20 % за масою однієї або більше покривних речовин; і зовнішній покривний шар з модифікованим вивільненням, який містить від 2 до 6 % за масою однієї або більше кишковорозчинних покривних речовин, від 30 до 45 % за масою однієї або більше покривних речовин з модифікованим вивільненням і від 50 до 65 % за масою однієї або більше пороутворюючих речовин.
- 15