

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046809**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.24

(21) Номер заявки

202292675

(22) Дата подачи заявки

2021.03.24

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

**(54) МНОГОЕДИНИЧНАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДОКСИЛАМИНА СУКЦИНАТА И
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) 20382227.5

(32) 2020.03.25

(33) EP

(43) 2022.11.18

(86) PCT/EP2021/057555

(87) WO 2021/191268 2021.09.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИТАЛЬФАРМАКО С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Саура И Валльс Марк, Небот Тройано
Хоакин, Рока И Хуанес Рамон М.,
Мальдонадо Вильегас Адриа (ES),
Коломбо Джузеппе (IT)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(56) INIBSA GINECOLOGÍA: "SPC
Cariban 10mg/10mg modified release capsules",
INTERNET CITATION, 1 March 2016
(2016-03-01), XP002789526, Retrieved from
the Internet: URL:https://inibsa.com/wp-content/
uploads/2016/10/En-spc-V1.pdf, [retrieved on
2019-03-07], cited in the application, the whole
document, sections 1-3, section 6.1

WO-A1-2016029290

US-A1-2007141147

EP-A1-3628311

(57) Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида и способ ее получения. Изобретение относится к многоединичной пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением, содержащей: первое множество пеллет доксиламина с модифицированным высвобождением, содержащих: фармацевтически приемлемое инертное ядро; внутренний активный слой покрытия, содержащий доксиламин; возможно, промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике; и внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением; и второе множество пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих: фармацевтически приемлемое инертное ядро; внутренний активный слой покрытия, содержащий пиридоксин или его фармацевтически приемлемую соль; и внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением; где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра первого и второго множества пеллет является таким, что, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм и вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренные посредством ситового анализа. Оно также относится к способу ее получения и ее применения в терапии.

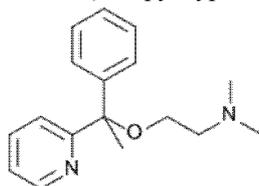
B1**046809****046809****B1**

Данная заявка заявляет приоритет по европейской патентной заявке EP20382227.5, поданной 25 марта 2020 года.

Изобретение относится к многоединичной пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением и пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, и способу ее получения.

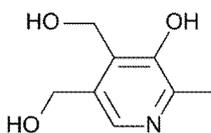
Предшествующий уровень техники

Доксиламин имеет международное непатентованное название (RS)-N,N-диметил-2-(1-фенил-1-пиридин-2-ил-этокси)-этанамин, имеющий номер CAS (от англ. Chemical Abstracts Service - химическая реферативная служба) 469-21-6. Доксиламин представляет собой первое поколение антигистамина, который конкурентно, обратимо и неспецифично блокирует рецепторы H₁ и также является неспецифичным антагонистом, который может блокировать другие рецепторы, такие как центральные и периферические мускариновые рецепторы, с выраженной антихолинергической активностью. Он обычно используется в форме соли и, в частности, в форме его соли - сукцината (см. также European Pharmacopoeia 10.0. doxylamine hydrogen succinate monograph pp.2476-2477). Структура доксиламина соответствует формуле (I):



(I).

С другой стороны, пиридоксин, также известный как витамин B₆, имеет международное непатентованное название 4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол, имеющий номер CAS 65-23-6. Пиридоксин является водорастворимым витаминным фактором, чья активная форма представляет собой пиридоксальфосфат. Он действует как кофактор фермента в многочисленных биохимических реакциях, вовлеченных в распад-расщепление белков и аминокислот и, в меньшей степени, липидов и углеводов. Он также участвует в метаболизме ненасыщенных жирных кислот, и он также является коферментом для трансаминаз и декарбоксилаз, обеспечивая превращение триптофана в никотиновую кислоту. Пиридоксин обычно используется в форме соли и, в частности, в форме его гидрохлоридной соли (см. также European Pharmacopoeia 10.0. pyridoxine hydrochloride monograph pp.3676-3677). Структура пиридоксина соответствует формуле (II):



(II).

Доксиламин обычно используют как таковой в качестве седативного средства краткосрочного действия и также в комбинации с другими лекарственными средствами для обеспечения облегчения аллергии и простуды в ночное время. Доксиламин также используют в комбинации с анальгетиками - парацетамолом (ацетаминофеном) и кодеином в качестве болеутоляющего/успокаивающего препарата, и прописывают в комбинации с пиридоксином для предупреждения токсикоза у беременных женщин.

Пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида с разными фармакокинетическими и фармакологическими свойствами раскрыты в современном уровне техники.

Несколько пероральных лекарственных форм с двойным высвобождением доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида и способы их получения раскрыты в современном уровне техники. Данные пероральные лекарственные формы с двойным высвобождением образованы по меньшей мере одной композицией с немедленным высвобождением и по меньшей мере одной композицией с модифицированным высвобождением, причем каждая композиция имеет один или более активных ингредиентов. Данная система дозировки позволяет получать немедленное высвобождение одного из активных ингредиентов и модифицированное высвобождение других активных ингредиентов в отдельности (см. также WO2013123569 и WO2016029290).

С другой стороны, твердые капсулы, наполненные пеллетами с модифицированным высвобождением доксиламина сукцината и пеллетами с модифицированным высвобождением пиридоксина гидрохлорида, реализуются на рынке под названием Cariban (INIBSA GINECOLOGÍA: "SPC Cariban 10 мг/10 мг капсулы с модифицированным высвобождением", ссылка на интернет, 1 мая 2016 года, доступна по следующему адресу URL: <https://inibsa.com/wp-content/uploads/2016/10/En-spc-V1.pdf> и находится по

2019-03-07)). Cariban используется для симптоматического лечения тошноты и рвоты. Фактически, Cariban показан для симптоматического лечения тошноты и рвоты во время беременности (NVP - от англ. *nausea and vomiting of pregnancy*) у тех, кто не отвечает на консервативное лечение. В частности, действие доксиламина и пиридоксина начинает отмечаться через пять часов после приема внутрь, что является преимущественным, поскольку обеспечивает пролонгированное терапевтическое действие и уменьшение приемов лекарственного средства. Терапевтический эффект многоединичных лекарственных форм обусловлен профилем растворения активных ингредиентов из каждого из пеллет и, в свою очередь, гомогенностью между пеллетами.

В современном уровне техники известно, что отсутствие гомогенности между пеллетами может влиять на профиль растворения активных ингредиентов и также ставить под угрозу дозировку данных пеллет в конечной многоединичной пероральной лекарственной форме и ее однородность.

Таким образом, из того, что известно в данной области, получается, что все еще существует необходимость в предоставлении многоединичной пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, содержащей гомогенное множество пеллет с модифицированным высвобождением обоих активных ингредиентов - доксиламина и пиридоксина, демонстрирующей соответствующий профиль растворения для применения в терапии.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы изобретения обнаружили, что многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению, которая содержит заявленное первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и заявленное второе множество пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением позволяет получать модифицированное замедленное высвобождение обоих активных ингредиентов на протяжении по меньшей мере 8 часов после введения. Это является преимущественным, поскольку композиция с модифицированным замедленным высвобождением по настоящему изобретению имеет двойной эффект, один немедленно сразу после введения и пролонгированное высвобождение в течение всего дня, в частности, после того, как встал.

Не будучи связанными какой-либо теорией, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что применение фармацевтически приемлемого инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, и что по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, позволяет получать каждый из пеллет первого и второго множества пеллет с заданным размером частиц. Это подразумевает, что высокая межпеллетная гомогенность содержания активного ингредиента сохраняется без негативного влияния на целевой профиль растворения. Также подразумевается, что вариабельность профиля растворения среди разных однократных дозировок многоединичной пероральной лекарственной формы по настоящему изобретению уменьшена. Кроме того, это значит, что применение заявленного фармацевтически приемлемого инертного ядра также минимизирует образование агрегатов и/или порошкообразных смесей.

В частности, авторы изобретения неожиданно наблюдали упомянутые выше эффекты в результате применения фармацевтически приемлемого инертного ядра, имеющего размер частиц, такой, что по меньшей мере 90% данных инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, и что по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 150 мкм, не более 100 мкм и также не более 75 мкм.

Кроме того, высокая гомогенность размера частиц (выражено низкой вариабельностью размера частиц фармацевтически инертного ядра) обоих множеств пеллет подразумевает, что данные пеллеты более удобны в обращении, обеспечивая высокую однородность в дозировке и уменьшение облепливания дозирующей машины и других проблем, связанных с дозировкой (например, уменьшение частоты необходимости в повторной установке в пределах приемлемого диапазона наполняющей массы с, следовательно, меньшими прерываниями производственного процесса). Это означает, что уменьшается период пользования машины и, таким образом, также уменьшаются затраты на получение многоединичной лекарственной формы, содержащей их.

Как упоминается выше, многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит два множества пеллет, имеющих высокую гомогенность содержания активного ингредиента. Это означает, что каждый пеллет имеет примерно такое же количество активного ингредиента и, в таком случае, это доказывает, что многоединичная пероральная лекарственная форма, содержащая данные пеллеты, всегда имеет такое же терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли. Это означает, что недостаточная и сверхдозировка активных ингредиентов в многоединичной пероральной лекарственной форме минимизирована использованием способа по настоящему изобретению.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что способ получения гомогенных партий многоединичной пероральной лекарственной формы по настоящему изобретению дешевле, надежнее, является воспроизводимым и легче в отношении увеличения масштаба, по сравнению со способами современного уровня техники. Фактически, способ по изобретению позволяет получать гомогенные партии обоих

множеств пеллет обоих активных ингредиентов и получать многоединичную пероральную лекарственную форму с высоким выходом без необходимости в промежуточных стадиях просеивания во время процесса получения обоих множеств пеллет для удаления нежелательного порошкообразного вещества и агрегатов, также уменьшать до минимального уровня потерю выхода на возможной конечной стадии просеивания или даже быть способными осуществлять способ получения обоих множеств пеллет без необходимости в какой-либо из данных дополнительных нежелательных стадий просеивания. Наконец, авторы изобретения обнаружили, что данный способ позволяет получать покрытие с модифицированным высвобождением обоих множеств пеллет по настоящему изобретению, которое демонстрирует целевой профиль растворения.

Тогда, первый аспект изобретения относится к многоединичной пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением, содержащей следующее:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

возможно промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где:

размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра первого и второго множества пеллет является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и в частности не более 75 мкм.

В частности, настоящее изобретение относится к многоединичной пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением, содержащей следующее:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где:

размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра первого и второго множества пеллет является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и, в частности, не более 75 мкм.

Второй аспект изобретения относится к способу получения многоединичной пероральной лекарственной формы, как определено в первом аспекте изобретения, включающему следующее:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и возможно промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, возможно одного или более порообразующих агентов, и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и, в частности, не более 75 мкм;

и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно, одного или более порообразующих агентов и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и, в частности, не более 75 мкм.

Подробное описание изобретения

Все термины, в том виде, в котором они использованы в данном документе в данной заявке, если особым образом не указано иное, следует понимать в их обычном значении, как известно в данной области. Другие более конкретные определения для определенных терминов, в том виде, в котором они используются в настоящей заявке, представляют собой такие, как изложено ниже, и предназначены для применения единообразно по всему объему описания изобретения и формулы изобретения, если иначе недвусмысленным образом изложенное определение не предоставляет более широкое определение.

В целях настоящего изобретения любые приведенные интервалы включают как нижнюю, так и верхнюю границы интервала. Приведенные интервалы и значения, такие как температуры, моменты времени и тому подобное, следует считать приблизительными, если конкретно не указано.

Термины "массовый процент (%)" или "(мас./мас.) процент (%)" имеют такое же значение и используются взаимозаменяемо. Данный термин относится к проценту компонента в отношении к общей массе.

Термин "примерно" или "приблизительно", в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к интервалу значений $\pm 10\%$ заустановленного значения. Например, выражение "примерно 10" или "приблизительно 10" включает $\pm 10\%$ от 10, а именно, от 9 до 11.

Термины "соотношение" и "взаимоотношение" имеют одно и то же значение и используются взаимозаменяемо. Данный термин используется в настоящем изобретении для того, чтобы иметь соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердой фазы смеси в твердой форме.

Термин "многоединичная лекарственная форма" определяет лекарственную форму, которая состоит из более чем одной единицы, которая содержит эффективное количество доксиламина и пиридоксина. Обычно, многоединичные лекарственные формы основаны на субъединицах, таких как гранулы, пеллеты

или мини-таблетки. Они обычно доставляются в твердых желатиновых капсулах или трансформируются в таблетки.

Как известно в современном уровне техники, термин "введение" относится к способу доставки композиции к желательному участку. Термины "пероральный" и "пероральное введение" имеет одно и то же значение, и они используются взаимозаменяемо. Конкретно, они относятся к приему внутрь лекарственного средства посредством глотания или жевания. Предпочтительно, посредством глотания.

Как раскрыто выше, многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению, включает два множества пеллетов. Термин "пеллет" относится к маленьким частицам с приблизительно одинаковыми формами и размерами, полученным способом экструзии или посредством покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра. "Маленькая частица" относится к частице, диаметр, длина, высота и ширина и т.д. которой составляет от 100 мкм до 3000 мкм, в частности, от 300 мкм до 1700 мкм. Маленькие частицы имеют приблизительно одинаковые размеры, если диаметр, длина, высота, ширина или т.п. самой маленькой частицы составляет по меньшей мере примерно одну половину среднего диаметра, длины, высоты, ширины или т.п. частиц, и если диаметр, длина, высота, ширина или т.п. самой большой частицы максимум примерно в два раза больше среднего диаметра, длины, высоты, ширины или т.п. частиц. Тогда, термин "пеллет", "сферический пеллет", "шары", "шарики", "сферические частицы", "сфероиды" и "микросферы" имеют одно и то же значение и используются взаимозаменяемо. Термин "гранула" относится к маленьким частицам без приблизительно единообразных форм и размеров, полученным способом грануляции. Обычно, гранулы менее однородны в размере и форме, чем пеллеты. Таким образом, гранулы имеют более низкую однородность из-за их неправильных поверхностей и делают неприемлемой однородность дозирования и предоставляют несоответствующий профиль растворения. Таким образом, в целях изобретения термины "пеллет" и "гранула" не являются одним и тем же, и они не являются взаимозаменяемыми.

Термины лекарственная форма с "модифицированным высвобождением" и "лекарственная форма с модифицированной доставкой", а также пеллет "с модифицированным высвобождением" и пеллет "с модифицированной доставкой" имеют одно и то же значение и являются взаимозаменяемыми. Оба термина следует понимать, как лекарственную форму или пеллет, которые демонстрируют более медленное высвобождение активных агентов, чем высвобождение активных агентов общепринятой фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, вводимой таким же путем. В общем, термин "модифицированное высвобождение" относится к тому, что активный ингредиент высвобождается из фармацевтической лекарственной формы при контролируемом, длительном, пролонгированном или замедленном высвобождении.

В целях настоящего изобретения термин "модифицированное высвобождение" относится к многоединичной пероральной лекарственной форме, которая демонстрирует профиль растворения, в соответствии с которым: от 5 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (pH равен 1); затем, среду заменяют средой с pH, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания доксиламина; затем, среду заменяют средой с pH, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч растворяется по меньшей мере накопленных более чем 75 мас.% исходного содержания доксиламина; и от 5 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (pH равен 1); затем, среду заменяют средой с pH, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания пиридоксина; затем, среду заменяют средой с pH, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется по меньшей мере более чем 75 мас.% исходного содержания пиридоксина; где профиль растворения измеряют с использованием соответствующего способа. Обычно соответствующим способом является способ USP, такой как, например, посредством использования прибора USP 2 типа (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред/буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об./мин. (оборотов в минуту) или с использованием прибора USP 3 типа (качающийся цилиндр), помещая композицию в 250 мл соответствующих сред / буферов при 37°C ± 0,5°C и 15 погр./мин. (погружений в минуту). В настоящем изобретении измерение профиля растворения многоединичной пероральной лекарственной формы проводят посредством прибора USP 2 типа (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред / буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об./мин. (оборотов в минуту).

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма, которая демонстрирует профиль растворения, в соответствии с которым: от 10 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (pH равен 1); затем, среду заменяют средой с pH, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется 45 мас.% - 70 мас.% исходного содержания доксиламина; затем, среду заменяют средой с pH, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется по меньшей мере 80 мас.% исходного содержания доксиламина; и от 10 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (pH равен 1); затем, среду заменяют средой с pH, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется 40 мас.% - 65 мас.% исходного содержания пиридоксина; затем, среду заменяют средой с pH, рав-

ным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется по меньшей мере 80 мас.% исходного содержания пиридоксина; где профиль растворения измеряют с использованием соответствующего способа.

В контексте изобретения термин "покрывающие агенты" и "пленкообразующие покрывающие агенты" имеют одно и то же значение и используются взаимозаменяемо. Под обоими терминами следует подразумевать средство, способное образовывать тонкое покрытие для твердой лекарственной формы или промежуточной лекарственной формы, как например, таблетке и пеллетов. Примеры каждого из типов покрывающих агентов раскрыты ниже.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой покрывающий агент внутреннего активного слоя покрытия первого и второго множества пеллет независимо выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, карбоната кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, ферментативно гидролизованной натрий-карбоксиметилцеллюлозы, целлабурата, целлацефата, ацетата целлюлозы, цетилового спирта, хитозана, гидрогенизованного кокосового масла, коповидона, сухой кукурузной патоки, этилцеллюлозы, водной дисперсии этилцеллюлозы, дисперсии этилцеллюлозы типа b, этиленгликоля и привитого сополимера винилового спирта, желатина, фармацевтической глазури, жидкой глюкозы, глицерилбегената, глицерилдигбегената, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, изомальта, альфа-лактальбумина, мальтитола, мальтодекстрина, полимеров метакриловой кислоты и сополимеров, имеющих в продаже под торговым названием Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Германия), как например, Eudragit® E, Eudragit® NE, Eudragit® NM, Eudragit® RL и Eudragit® RS, метилцеллюлозы, косточкового пальмового масла, пальмового масла, гидрогенизованного пальмового масла, полидекстрозы, гидрогенизированной полидекстрозы, полиэтиленгликоля, полиэтиленгликоля 3350, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, пуллулана, полностью гидрогенизованного рапсового масла, полностью гидрогенизованного суперглицеринированного рапсового масла, шеллака, модифицированного прежелатинизированного крахмала, сахарозы, кондитерского изделия из сахара, подсолнечного масла, диоксида титана, карнаубского воска, микрокристаллического воска, ксилита и оксида цинка, альгиновой кислоты, коповидона, дибутилфталата, диэтилфталата, пироксилина, альгината натрия и их смеси. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой покрывающий агент внутреннего активного слоя покрытия первого и второго множества пеллет независимо выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона, шеллака, гипромеллозы, гидроксипропилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и их смеси.

В частности, термин "покрывающий агент с модифицированным высвобождением" относится к средству, способному образовывать пленки, которые обеспечивают доставку лекарственного средства с заранее определенной скоростью и/или локализацией в соответствии с потребностями организма и состояниями при заболевании в течение определенного периода времени. Иллюстративные, не ограничивающие примеры "полимеров с модифицированным высвобождением" и "полимеров с модифицированной доставкой" представляют собой полимеры, которые обеспечивают контролируемое высвобождение, длительное высвобождение, пролонгированное высвобождение или замедленное высвобождение. Примеры покрывающих агентов с модифицированным высвобождением включают, без ограничения, акриловые полимеры, целлюлозы и их производные, шеллак, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло и их смеси. Примеры подходящих акриловых полимеров включают полимеры метакриловой кислоты и сополимеры, имеющиеся в продаже под торговым названием Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Германия), как например, Eudragit® E, Eudragit® NE, Eudragit® NM, Eudragit® RL и Eudragit® RS. Примеры покрывающих агентов с модифицированным высвобождением включают, без ограничения, альгиновую кислоту, сополимер карбомер, гомополимер карбомер, интерполимер карбомер, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, каррагинан, целлабурат, этилцеллюлозу, водную дисперсию этилцеллюлозы, дисперсию этилцеллюлозы типа b, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, гуаровую камедь, гидроксипропилбетадекс, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, полиэтиленоксид, шеллак, альгинат натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированную модифицированную или ксантановую камедь. Предпочтительно, покрывающий агент с модифицированным высвобождением представляет собой шеллак, в частности шеллак, не содержащий воск. Полимеры с модифицированным высвобождением могут сопровождаться пластификаторами, такими как триэтилцитрат (ТЕС - от англ. triethyl citrate), полиэтиленгликоль (ПЭГ), цетиловый и стеариловый спирт, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, касторовое масло, хлорбутанол, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебакат, диэтилфталат, глицерин, маннит, полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 3350, монометиловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, пуллулан, сорбит, раствор сорбита и сорбитана, диацетат гексаизобутират сахарозы, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и витамин Е; поверхностно-активными средствами, такими как лаурилсульфат натрия, полисорбат и полксамер; пигментами, такими как диоксид титана, полуторный оксид железа; смазывающими веществ-

вами, такими как тальк, стеарат магния, глицерилмоностеарат, бегеноилполиоксилглицериды, стеарат кальция, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное кокосовое масло, глицерилбегенат, глицерилдибегенат, глицерилмоно- и дикаприлат, глицерилмоно- и дикаприлокапрат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмоностеарат, глицерилтрикаприлат, глицерилтристеарат, лауриновая кислота, стеарат магния, минеральное легкое масло, миристиновая кислота, гидрогенизированное пальмовое масло, пальмовая кислота, полоксамер, полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 3350, полиоксил-10-олеиловый эфир, полиоксил-15-гидроксистеарат, полиоксил-20-цетостеариловый эфир, полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, бензоат калия, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат натрия, стеарилфумарат натрия, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, сорбитансесквиеолеат, сорбитан триолеат, стеариновая кислота, очищенная стеариновая кислота, стеарат сахарозы, тальк, гидрогенизированное растительное масло, типа I, стеарат цинка и их смеси.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой покрывающие агенты с модифицированным высвобождением независимо выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона и шеллака, в частности, поливинилпирролидона и шеллака, не содержащего воск, и их смеси.

Термин "высвобождение в кишечнике" относится к композиции или слою лекарственной формы, которая приготовлена для высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) при нахождении в условиях специфики желудочно-кишечного тракта. В одном воплощении растворимое в кишечнике вещество является рН-чувствительным и подвержено влиянию изменений в рН, с которыми сталкивается в желудочно-кишечном тракте (рН-чувствительное высвобождение). Растворимое в кишечнике вещество обычно остается нерастворимым при рН желудка, что в таком случае делает возможным высвобождение активного ингредиента в среде с более высоким рН после желудочно-кишечного тракта (например, часто двенадцатиперстная кишка или иногда толстая кишка). В еще одном воплощении растворимое в кишечнике вещество содержит ферментативно деградируемые полимеры, которые разлагаются под действием бактериальных ферментов, находящихся в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, в частности, в толстой кишке. Возможно, единичная лекарственная форма приготовлена посредством рН-чувствительного вещества, растворимого в кишечнике, сконструированного для достижения высвобождения за примерно соответствующие часы, в условиях конкретного рН или выше конкретного рН. В разных воплощениях конкретный рН может, например, составлять от примерно 4 до примерно 7, как например, примерно 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 6,8 или 7. В контексте изобретения термин "покрывающий агент с высвобождением в кишечнике" относится к средству, способному образовывать пленки, которые обеспечивают доставку доксиламина и пиридоксина при нахождении в условиях специфики желудочно-кишечного тракта, как определено выше. Вещества, используемые для композиций с высвобождением в кишечнике, например, в качестве покрытий, хорошо известны в данной области и включают, но не ограничиваются полимерами целлюлозы, такими как сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат ацетата целлюлозы и тримеллитат ацетата целлюлозы; предпочтительно образованные из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата и другие метакриловые смолы, которые имеются в продаже под торговым названием Acryl-EZE® (Colorcon, США), Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Германия), включая Eudragit® L30D-55 и L100-55 (растворимы при рН 5,5 и выше), Eudragit® L100 и L12.5 (растворимы при рН 6,0 и выше), Eudragit® S, S12.5 и FS 30D (растворимы при рН 7,0 и выше, как результат более высокой степени этерификации); виниловые полимеры и сополимеры, образованные из винилацетата, винилацетатфталата, сополимер винилацетата и кротоновой кислоты, и сополимер этилена и винилацетата; ферментативно деградируемые полимеры, такие как азополимеры; и зеин. Могут быть использованы комбинации разных веществ, растворимых в кишечнике. Также можно применять многослойные покрытия с использованием разных полимеров. Свойства, изготовление и конструирование систем доставки в кишечник хорошо известны средним специалистам в данной области. В конкретном воплощении кишечнорастворимое покрывающий агент выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, фталата ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, тримеллитата ацетата целлюлозы и их смеси. Более конкретно, Eudragit L®, такой как, например, Eudragit L100 (продан Evonik). В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой кишечнорастворимые покрывающие агенты независимо выбраны из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты-метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты-метилакрилата, фталата ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, тримеллитата ацетата целлюлозы и их смеси. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой кишечнорастворимое покрывающий агент выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, фталата ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, тримеллитата ацетата целлюлозы и их смеси.

творимый покрывающий агент представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, в частности Eudragit L100.

Как определено выше, многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит первое множество пеллетов, которое включает терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и второе множество пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "терапевтически эффективное количество", в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к количеству активного ингредиента на многоединичную пероральную лекарственную форму, которое, при введении, является достаточным для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или более из симптомов заболевания, которое рассматривается. Конкретная доза соединения, вводимая согласно данному изобретению, будет определяться конкретными обстоятельствами, окружающими данный случай, включая вводимое соединение, путь введения, конкретное состояние, подлежащее лечению, и похожие факторы.

Термин "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)", в том виде, в котором он используется в данном документе, охватывает любую соль, образованную из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические или органические кислоты. Отсутствуют ограничения, относительно солей, за исключением того, если они используются в терапевтических целях, они должны быть фармацевтически приемлемыми. Поскольку доксиламин и пиридоксин являются основными соединениями, соли можно получать из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают, среди других, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, фосфорную, янтарную, серную, винную или п-толуолсульфоновую кислоту. Получение фармацевтически приемлемых солей доксиламина и пиридоксина можно осуществлять способами, известными в данной области. Например, они могут быть получены из исходного соединения, которое содержит основную или кислую группировку, общепринятыми химическими способами. Обычно, такие соли, например, получают в результате взаимодействия форм свободной кислоты или основания данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующих фармацевтически приемлемых оснований или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, которая содержит фармацевтически приемлемую соль доксиламина и фармацевтически приемлемую соль пиридоксина. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, которая содержит доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид.

Как упоминается выше, размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра первого и второго множества пеллет является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и, в частности, не более 75 мкм. Это означает, что фармацевтически приемлемое инертное ядро обоих множеств пеллет имеет значение размера частиц и значение вариабельности размера частиц, попадающие в объем настоящего изобретения. Оно охватывает то, что значения размера частиц и вариабельности размера частиц первого множества пеллет и второго множества пеллет могут быть равными или разными, но при этом оба попадают в интервалы настоящего изобретения.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц, такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм от данного значения, составляющего от 500 мкм до 1400 мкм, измеряемую посредством ситового анализа. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее такой размер частиц, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1400 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 150 мкм от данного значения, составляющего от 450 мкм до 1250 мкм, измеряемую посредством ситового анализа. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее такой размер частиц, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по

Примеры способов, обычно используемых для измерения размера частиц, являются следующими: динамическое рассеяние света (DLS - от англ. Dynamic light scattering), сообщающее среднечисловое значение диаметра, атомно-силовая микроскопия (AFM - от англ. Atomic force microscopy) или просвечивающая электронная микроскопия (TEM - от англ. transmission electron microscopy) для измерения высушенных частиц; лазерная дифракция (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) и посредством седиментационного анализа (Sedigraph-Stoke's Law; ISO 13317-3) и посредством ситового анализа. В целях настоящего изобретения размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра и пеллет первого и второго множества, как определено в данном документе, измеряется посредством ситового анализа, в частности, в соответствии с указаниями Европейской фармакопеи (см. также Европейская фармакопея, глава 2.9.38).

Термины "вариабельность" и "дисперсия" имеют одно и то же значение и используются взаимозаменяемо. Они относятся к тому, как распределяется набор данных. Вариабельность дает вам способ описания того, как сильно наборы данных варьируют. В частности, термин "вариабельность размера частиц" относится к тому, насколько распространенным является размер частиц данной величины.

Выражение "по меньшей мере 90% [...] имеет размер частиц от X до Y мкм" означает, что 90% общего количества популяции частиц имеет размер частиц, составляющий от X до Y мкм. В целях изобретения выражение "по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер или пеллет имеет вариабельность размера частиц не более 200 мкм" означает, что от данного значения 90% популяции фармацевтически приемлемых инертных ядер или пеллет имеет размер частиц, охватывающий ± 200 мкм от данного значения. Например, для заустановленного значения 500 мкм, по меньшей мере 90% популяции фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 700 мкм (а именно ± 200 мкм). Вариабельность размера частиц фармацевтически приемлемых инертных ядер или пеллет можно измерить любым способом, раскрытым в современном уровне техники. Примеры способов, обычно используемых для измерения вариабельности размера частиц, представляют собой следующие: динамическое рассеяние света (DLS), сообщающее среднечисловое значение диаметра, атомно-силовая микроскопия (AFM) или просвечивающая электронная микроскопия (TEM) для измерения высушенных частиц; лазерная дифракция (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1), посредством седиментационного анализа (Sedigraph-Stoke's Law; ISO 13317-3), посредством ситового анализа и оптической микроскопии. В целях настоящего изобретения вариабельность размера частиц предпочтительно измеряется посредством ситового анализа.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой размер частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли характеризуется тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой размер частиц пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой размер частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм; и размер частиц пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой размер частиц одного или более антислеживателей, характеризуется тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой размер частиц одного или более возможно присутствующих порообразующих агентов характеризуется тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм.

Значение DX показывает, что определенный процент X частиц имеет массу/объем/количество, равную/ый/ое или меньше определенного предела. D₉₀ показывает, что 90% частиц имеет массу/объем/количество, равную/ый/ое или меньше определенного предела. D₉₀ можно выражать по объему, по массе или по количеству. В целях настоящего изобретения D₉₀ активных ингредиентов (доксиламина и пиридина) выражают по объему. И, D₉₀ антислеживателей, таких как тальк, выражают по массе. Например, значение D₉₀ доксиламина или пиридоксина, равное или меньше чем 250 мкм, означает, что 90 об.% частиц имеет диаметр, равный или меньше чем 250 мкм. И значение D₉₀ талька, равное или меньше 250 мкм, означает, что 90 мас.% частиц имеет диаметр, равный или меньше чем 250 мкм. DX (и, в частности, D₉₀) можно измерить с использованием соответствующего способа, раскрытого выше, для измерения размера частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра, пеллет с покрытием, активных ингредиентов и вспомогательных веществ по настоящему изобретению, такого как, например, ситовой анализ. В частности, среди подходящих способов, упомянутых выше, способ Малверна (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) является предпочтительным вариантом для определения D₉₀ и распределения частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли по размеру и также D₉₀ пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

единичная лекарственная форма содержит от 40 мг до 140 мг первого множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, доксиламина сукцината.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит примерно 60 мг первого множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, доксиламина сукцината.

В еще одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит примерно 120 мг первого множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, доксиламина сукцината.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит от 20 мг до 220 мг второго множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, пиридоксина гидрохлорида. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит от 40 мг до 140 мг второго множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, пиридоксина гидрохлорида. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит примерно 60 мг второго множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, пиридоксина гидрохлорида. В еще одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит примерно 120 мг второго множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, пиридоксина гидрохлорида.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит от 20 мг до 220 мг первого множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, доксиламина сукцината; и от 20 мг до 220 мг второго множества пеллетов, которое содержит терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, гидрохлорида пиридоксина. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит от 40 мг до 140 мг, более конкретно примерно 60 мг, первого множества пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг доксиламина сукцината, в частности, 10 мг доксиламина сукцината; и от 40 мг до 140 мг, более конкретно 60 мг, второго множества пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг пиридоксина гидрохлорида, в частности, 10 мг пиридоксина гидрохлорида.

В еще одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит от 40 мг до 140 мг, более конкретно примерно 120 мг, первого множества пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг доксиламина сукцината, в частности, 20 мг доксиламина сукцината; и от 40 мг до 140 мг, более конкретно 120 мг, второго множества пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина, в частности, 20 мг гидрохлорида пиридоксина.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит первое множество пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг доксиламина сукцината, в частности, 10 мг доксиламина сукцината; и второе множество пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг гидрохлорида пиридоксина, в частности, 10 мг гидрохлорида пиридоксина. В конкретном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит первое множество пеллетов, которое содержит 10 мг доксиламина сукцината, и второе множество пеллетов, содержащих 10 мг гидрохлорида пиридоксина.

В еще одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит первое множество пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг доксиламина сукцината, в частности, 20 мг доксиламина сукцината; и второе множество пеллетов, которое содержит от 5 мг до 50 мг пиридоксина гидрохлорида, в частности, 20 мг пиридоксина гидрохлорида. В конкретном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит первое множество пеллетов, которое содержит 20 мг доксиламина сукцината, и второе множество пеллетов, содержащих 20 мг пиридоксина гидрохлорида.

Термин "антислеживатель" или "антислеживатели" относится к любому фармацевтически приемлемому средству, способному уменьшать толщину поверхности и частоту возникновения ядра или пеллетов, слипшихся вместе во время нанесения покрытия, и, как следствие, улучшать эффективность способа, однородность покрытия и внешний вид, предотвращая образование комков (агрегатов), и обеспечивает облегчение упаковки, транспорта, сыпучести, наполнения в конечную лекарственную форму и потребления. Примеры антислеживателей, включают стеарат кальция, стеарат магния, диоксид кремния, силикаты, тальк, муку, крахмал, трикальцийфосфат, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, оксид магния, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния зубного типа, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеарат натрия и их смесь, но не ограничиваются ими. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит один или более антислеживателей, выбранных из группы, состоящей из талька и диоксида кремния (коллоидного диоксида кремния; в частности, Aegrosil) и их смеси. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит тальк в качестве антислеживателя. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит один или более антислеживателей, имеющих распределение частиц по размеру, отличающееся тем, что имеет D90, равный или меньше чем 250 мкм; в частности, меньше чем 150 мкм; более конкретно, меньше чем 100 мкм. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит один или более ан-

тислеживателей, имеющих распределение частиц по размеру, отличающееся тем, что имеет D90, равный или меньше чем 75 мкм. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит тальк в качестве антислеживателя, имеющего диаметр частиц D90, меньше чем 250 мкм; в частности, меньше чем 150 мкм; более конкретно, меньше чем 100 мкм. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма содержит тальк в качестве антислеживателя, имеющего диаметр частиц D90, меньше чем 75 мкм.

Термин "порообразующий агент" относится к любому фармацевтически приемлемому средству, способному образовывать одну или более пор в оболочке/покрытии для обеспечения модифицированного высвобождения активных ингредиентов. Порообразующий агент может быть органическим или неорганическим или любой их комбинацией. Примеры порообразующего средства включают полиэтиленгликоль (ПЭГ), пропиленгликоль, изопропиловый спирт, глицерин, лактозу, глюкозу, сахарозу, маннит, сорбит, хлорид натрия, хлорид калия, тальк, гидроксипропилцеллюлозу, тонкодисперсный сахар, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), поливиниловые спирты, сополимеры метакриловой кислоты или их смесь, но не ограничиваются ими. В одном воплощении порообразующий агент выбрано из группы, состоящей из талька, тонкодисперсного сахара, хлорида натрия или калия и их смеси. Как упомянуто выше, многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, возможно, содержит один или более порообразующих агентов. В одном воплощении один или более порообразующих агентов, как определено выше, находятся в многоединичной пероральной лекарственной форме. В одном воплощении один или более порообразующих агентов, как определено выше, отсутствуют в многоединичной пероральной лекарственной форме.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к любой композиции, соединению или веществу, подходящему для применения в фармацевтической технологии. В целях настоящего изобретения термин "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители" относится к таким вспомогательным веществам или носителям для получения композиций с медицинским применением. Соответствующие вспомогательные вещества и/или носители и их количества могут быть быстро определены специалистами в данной области в соответствии с типом получаемой композиции. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению дополнительно содержит один или более связующих веществ, веществ, способствующих скольжению, наполнителей, смазывающих веществ, средств, способствующих впитыванию влаги, и их смеси. В одном воплощении способ включает получение многоединичной лекарственной формы, которая может содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Как упомянуто выше, многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, возможно, содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма содержит один или более порообразующих агентов, как определено выше; и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

Термин "связующее вещество" относится к любому фармацевтически приемлемому соединению, обладающему свойствами связывания. Вещества, обычно используемые в качестве связующих веществ, включают микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон (также называемый повидоном или ПВП), полимеры метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, L-гидроксипропилцеллюлозу (низкозамещенную), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилен, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, крахмалы или модифицированные крахмалы, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000, гуаровую камедь, крахмал или шеллак и их смесь. Примеры связующих веществ включают камедь, агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, лактат кальция, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, коповидон, декстраты, декстрины, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, глицерилбегенат, глицерилдигбенат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, гипромеллозы ацетата сукцинат, инулин, инвертированный сахар, моногидрат лактозы, мальтодекстрин, мальтозу, метилцеллюлозу, гидрогенизированную полидекстрозу, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон (также называемый повидоном или ПВП), пуллулан, шеллак, альгинат натрия, прежелатинизированный крахмал, модифицированный прежелатинизированный крахмал, крахмал кукурузы, гидроксипропиловый крахмал кукурузы, прежелатинизированный гидроксипропиловый крахмал кукурузы, крахмал гороха, гидроксипропиловый крахмал гороха, прежелатинизированный гидроксипропиловый крахмал гороха, картофельный крахмал, гидроксипропиловый крахмал картофеля, прежелатинизированный гидроксипропиловый крахмал картофеля, крахмал тапиока, крахмал пшеницы, гидрогенизированный гидролизат крахмала, сахарозу, подсолнечное масло, патоку, трегалозу, гидрогенизированное растительное масло, витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой фармацевтически приемлемые вспомога-

тельные вещества или носители включают одно или более связующих веществ; предпочтительно включают шеллак и поливинилпирролидон (ПВП), и более конкретное воплощение представляет собой шеллак, не содержащий воск, и PVP-K30.

Термин "вещество, способствующее скольжению" относится к фармацевтически приемлемому веществу, которое улучшает характеристики текучести порошковых смесей в сухом состоянии. Вещества, обычно используемые в качестве вещества, способствующего скольжению, включают стеарат магния, диоксид кремния (коллоидный диоксид кремния; в частности, Aerosil) или тальк. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают одно или более веществ, способствующих скольжению; предпочтительно, включают коллоидный диоксид кремния и более предпочтительно Aerosil 200 Pharma.

Термин "смазывающее вещество" относится к фармацевтически приемлемому веществу, которое предупреждает совместное агрегирование и прилипание ингредиентов композиции к таблеточному прессу или машине для заполнения капсул и улучшает сыпучесть смеси композиции. Вещества, обычно используемые в качестве смазывающего вещества, включают олеат натрия, стеарат натрия, бензоат натрия, стеарат натрия, хлорид натрия, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, лаурилсульфат магния, стеарилфумарат натрия, сложные эфиры сахарозы или жирную кислоту, цинк, полиэтиленгликоль, тальк и их смеси. Примеры смазывающих веществ включают бехеноилполиоксилглицериды, стеарат кальция, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное кокосовое масло, глицерилбегенат, глицерилдибегенат, глицерилмоно- и дикаприлат, глицерилмоно- и дикаприлокапрат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмоностеарат, глицерилтрикаприлат, глицерилтристеарат, лауриновую кислоту, стеарат магния, светлое минеральное масло, миристиновую кислоту, гидрогенизированное пальмовое масло, пальмитиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 3350, полиоксил 10-олеиловый эфир, полиоксил-15-гидроксистеарат, полиоксил-20-кетостеариловый эфир, полиоксил-35-касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил-40-стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, бензоат калия, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат натрия, стеарилфумарат натрия, монолаурат сорбитан, моноолеат сорбитан, монопальмитат сорбитан, моностеарат сорбитан, сорбитансесквиолеат, триолеат сорбитан, стеариновую кислоту, очищенную стеариновую кислоту, стеарат сахарозы, тальк, гидрогенизированное растительное масло типа I и стеарат цинка. Наличие смазывающего вещества особенно предпочтительно, когда композиция представляет собой таблетку для улучшения процесса таблетирования.

Термины "наполнитель" и "разбавитель" имеют одно и то же значение и используются взаимозаменяемо. Они относятся к любому фармацевтически приемлемому вспомогательному средству или носителю (веществу), которое наполняет размер композиции, делая ее пригодной для получения и удобной для применения потребителем. Вещества, обычно используемые в качестве наполнителя, включают карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный сульфат кальция, кальций-кабоксиметилцеллюлозу, целлюлозу, продукты целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза и ее соли, производные декстрина, декстрин, декстрозу, фруктозу, лактитол, лактозу, крахмалы или модифицированные крахмалы, карбонат магния, оксид магния, мальтитол, мальтодекстрины, мальтозу, маннит, сорбит, крахмал, сахарозу, сахар, ксилитол, эритритол и их смеси. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают один или более наполнителей; предпочтительно включает сахарозу, крахмал или микрокристаллическую целлюлозу. Примеры наполнителей включают сополимер метакрилата; сополимер метакрилата аммония, дисперсию сополимера метакрилата аммония; карбонат кальция; двухосновный фосфат кальция, безводный; двухосновный фосфат кальция, дигидрат; трехосновный фосфат кальция; сульфат кальция; целлабурат; микрокристаллическую целлюлозу; окремненную микрокристаллическую целлюлозу; порошкообразную целлюлозу; ацетат целлюлозы; кукурузную патоку; сухую кукурузную патоку; декстраты; декстрин; декстрозу; вспомогательное вещество - декстрозу; эритритол; дисперсию сополимера этилакрилата и метилметакрилата; фруктозу; инвертированный сахар; изомальт; каолин; альфа-лактальбумин; лактитол; безводную лактозу; моногидрат лактозы; карбонат магния; оксид магния; мальтитол; мальтодекстрин; мальтозу; маннит; сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата; дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата; сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата; полидекстрозу полиэтиленгликоль; полиэтиленгликоль 3350; пропиленгликоль монокаприлат; пуллулан; симетикон; хлорид натрия; сорбитол; прежелатинизированный крахмал; модифицированный прежелатинизированный крахмал; кукурузный крахмал; кукурузный гидроксипропиловый крахмал; кукурузный прежелатинизированный гидроксипропиловый крахмал; крахмал гороха; гидроксипропиловый крахмал гороха; прежелатинизированный гидроксипропиловый крахмал гороха; картофельный крахмал; картофельный гидроксипропилкрахмал; картофельный прежелатинизированный гидроксипропилкрахмал; крахмал тапиока; крахмал пшеницы; гидролизат гидрогенизированного крахмала; сахарозу; прессованный сахар; сахар кондитерского изделия; сахарные сферы; подсолнечное масло; тальк; трега-

лозу и ксилитол.

Термин "средства, способствующие впитыванию влаги" относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, которое обладает способностью втягивать воду в поровую сеть устройства доставки. Оно обладает способностью подвергаться физической сорбции в отношении воды. Роль средства, способствующего впитыванию влаги, заключается в действии подобно носителю и облегчении поступления воды во внутренние поверхности ядра. Вещества, обычно используемые в качестве средства, способствующего впитыванию влаги, включают лаурилсульфат натрия, каолин, диоксид титана, оксид алюминия, бентонит, магнево-алюминиевый силикат, повидон и коллоидный диоксид кремния (Aerosil). В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают одно или более средств, способствующих впитыванию влаги; предпочтительно, каолин, диоксид титана, оксид алюминия, бентонит, магнево-алюминиевый силикат, повидон и коллоидный диоксид кремния (Aerosil). В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают одно или более средств, способствующих впитыванию влаги, предпочтительно включают повидон или коллоидный диоксид кремния (Aerosil) или их смесь.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих внутренний активный слой покрытия, содержащий от 6 до 20 мас.% одного или более покрывающих агентов относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих внутренний активный слой покрытия, содержащий от 15 до 30 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих внутренний активный слой покрытия, содержащий от 6 до 20 мас.% одного или более покрывающих агентов относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия; от 15 до 30 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия, и возможно один или более порообразующих агентов, составляющих сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внутреннего активного слоя покрытия.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий от 45 до 65 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий от 35 до 55 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике, и возможно один или более порообразующих агентов.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит: первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий от 45 до 65 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике; от 35 до 55 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике, и, возможно, один или более порообразующих агентов; и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, составляющих сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий:

от 2 до 8 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением;

от 30 до 49 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением; и

от 46 до 65 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением, и возможно один или более порообразующих агентов; возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и составляющих сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением.

В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по изобретению представляет собой многоединичную пероральную лекарственную форму, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий:

терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 6 до 20 мас.% одного или более покрывающих агентов относительно общей массы внутреннего

активного слоя покрытия, и

от 15 до 30 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия, и возможно один или более порообразующих агентов;

возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

составляющих сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внутреннего активного слоя покрытия;

возможно промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий:

от 45 до 65 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике; и

от 35 до 55 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике, и возможно один или более порообразующих агентов;

возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

составляющих сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике;

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий:

от 7 до 14 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением;

от 38 до 46 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением; и

от 42 до 52 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением, и возможно один или более порообразующих агентов;

возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

составляющие сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением;

и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий:

терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли; и от 13 до 25 мас.% одного или более покрывающих агентов относительно общей массы внутреннего активного слоя покрытия;

возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

составляющие сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внутреннего активного слоя покрытия;

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий:

от 2 до 8 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением;

от 30 до 49 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением; и

от 46 до 65 мас.% одного или более антислеживателей, относительно общей массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением, и возможно один или более порообразующих агентов;

возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств; и

составляющие сумму компонентов вплоть до 100 мас.% относительно массы внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением.

В одном воплощении модифицированная, многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой модифицированную, многоединичную пероральную лекарственную форму, которая демонстрирует профиль растворения, в соответствии с которым:

от 5 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания доксиламина;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч растворяются по меньшей мере накопленные более чем 75 мас.% исходного содержания доксиламина; и

5 мас.% - 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания пиридоксина;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч растворяются по меньшей мере накопленные более чем 75 мас.% исходного содержания пиридоксина,

где профиль растворения измеряют, используя прибор USP типа 2 (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред / буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин (оборотов в минуту).

В одном воплощении модифицированная многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой модифицированную многоединичную пероральную лекарственную форму, которая демонстрирует профиль растворения, в соответствии с которым:

10 мас.% - 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется 45 мас.% - 70 мас.% исходного содержания доксиламина;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфера), и на 7^{ом} ч растворяются по меньшей мере накопленные 80 мас.% исходного содержания доксиламина; и

от 10 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется 40 мас.% - 65 мас.% исходного содержания пиридоксина;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч растворяются по меньшей мере накопленные 80 мас.% исходного содержания пиридоксина;

где профиль растворения измеряют, используя прибор USP типа 2 (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред/буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин (оборотов в минуту).

Как упоминается выше, лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой "многоединичную лекарственную форму". В одном воплощении многоединичная лекарственная форма представляет собой капсулу, наполненную первым и вторым множеством пеллет по настоящему изобретению в качестве субъединиц, имеющих активный ингредиент. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу.

В целях изобретения под твердой капсулой подразумевают твердую капсулу, подходящую для применения в полностью автоматизированной машине для заполнения капсул. Обычно, данные капсулы составлены из двух цилиндрических половин, где одна из них большая в диаметре, но короче по длине, называемая колпачком, и другая короче в диаметре, но длиннее по длине, называемая телом. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы, от размера 0 до размера 5. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы от размера 1 до размера 5. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы от размера 1 до размера 4. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы 3. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы 2. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, имеющую размер капсулы 1. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу, состоящую из вещества, выбранного из группы, состоящей из желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллоза, ГПМЦ), пуллулана и их смеси. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой желатиновую твердую капсулу. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу из гидроксипропилметилцеллюлозы.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит от 20 мг до 220 мг первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и от 20 мг до 220 мг

второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит от 40 мг до 140 мг первого множества гранул доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и от 40 мг до 140 мг второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит примерно 60 мг первого множества гранул доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и примерно 60 мг второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; в частности, твердая капсула имеет размер, выбранный из размера 2 или размера 3 или размера 4, более конкретно имеет размер 3.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит примерно 120 мг первого множества гранул доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и примерно 120 мг второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; в частности, твердая капсула имеет размер, выбранный из размера 1, размера 2 и размера 3. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит примерно 10 мг на капсулу доксиламина сукцината и примерно 10 мг на капсулу пиридоксина гидрохлорида; в частности, твердая капсула имеет размер 3. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу и содержит примерно 20 мг на капсулу доксиламина сукцината и примерно 20 мг на капсулу пиридоксина гидрохлорида; в частности, твердая капсула имеет размер, выбранный из размера 1, размера 2 и размера 3.

В целях настоящего изобретения многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению, в частности твердые капсулы могут находиться в соответствующей упаковке. Тип упаковки могут легко определить специалисты в данной области в соответствии с типом получаемой композиции. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению упакована в блистеры. В одном воплощении многоединичная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению упакована в бутылки с или без осушителя, расположенного внутри бутылки, или интегрирована в укупорочную систему (бутылки).

В целях изобретения многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению, в частности твердые капсулы, первично упакована в блистеры или бутылки, как определено выше, и вторично упакована во внешнюю катонную упаковку. Вещества, обычно используемые для сборки блистерных упаковок, в которые первично упакована многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению, в частности, твердые капсулы, представляют собой следующие: ПВХ (поливинилхлорид), ПВДХ (поливинилиденхлорид), ПЭ (полиэтилен, содержащий ПЭВП или полиэтилен высокой плотности и ПЭНП или полиэтилен низкой плотности), ПЭТФ (полиэтилентерефталат), ПЭТФГ (полиэтилентерефталат-гликоль), ПХТФЭ (полихлортрифторэтилен, имеющийся в продаже, как polyAclar®), ПВХ/ПЭ/ПВДХ (имеющийся в продаже, как AquaBa®), ЦОС (циклоолефиновый сополимер), алюминий или их комбинация. Вещества, обычно используемые для получения бутылок и релевантных укупорок и колпачков, в которых многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению, в частности, твердые капсулы, первично упакованы, представляют собой вещества - стекло, алюминий и пластмассу. Пример вещества - пластмассы представляет собой ПЭ (содержащий ПЭВП и ПЭНП), ПЭТФ, ПП (полипропилен), ПВХ, ПЭТФГ, ПС (полистирол), ЦОС и/или смесь более чем одного вещества - пластмассы и/или смесь одного или более веществ - пластмасс с дополнительными добавками. Пример добавок к веществу - пластмассе представляет собой связующие вещества, осушители, пластификаторы, антипирены, антиоксиданты, кислотные поглотители, свето- и термостабилизаторы, смазывающие вещества, пигменты, антистатики, соединения, облегчающие скольжение, и термостабилизаторы. Примеры осушителей представляют собой вещества - влагоудерживающие барьеры, молекулярное сито, такое как, например, цеолиты, оксид кальция, активированный уголь, сульфат кальция, хлорид кальция и диоксид кремния. Осушитель может быть или смешан с/включен в подходящее связующее средство в веществе - пластмассе, используемом для получения бутылки, или помещен внутрь бутылки или интегрирован в укупорочную систему бутылки.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что первичная упаковка, как описано выше, является преимущественной с точки зрения стабильности. В частности, они обеспечивают хранение при 25°C или ниже и относительной влажности 60%. Это является преимущественным, поскольку многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению подошла бы для длительного хранения, даже в странах климатической зоны I и II (страны умеренной и средиземноморской/субтропической зоны), без конкретных ограничений, например, без необходимости в хранении в холодильнике.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представ-

ляет собой твердые желатиновые или ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза) капсулы, имеющие первичную упаковку, выбранную из группы, состоящей из блистерной упаковки, сделанной из любого материала, упомянутого выше, и пластмассовой бутылки, сделанной из любого вещества - пластмассы, упомянутого выше, из осушителя. Они являются особенно преимущественными, поскольку являются стабильными, что делает возможным хранение при 25°C или ниже и относительной влажности 60%.

В конкретном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердые желатиновые или ГПМЦ капсулы, имеющие первичную упаковку в блистере, сделанном из ПВХ/ПВДХ (на одной стороне блистера) и алюминия (на другой стороне блистера), будучи стабильной, что делает возможным хранение при 25°C или ниже и относительной влажности 60%. Это является преимущественным, поскольку данный тип блистерной упаковки широко используется и удобен в обращении на стадии изготовления первичной упаковки, и, таким образом, ничего не стоит.

В конкретном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу, сделанную из желатина или ГПМЦ, первично упакованную в пластмассовые бутылки с осушителем. Они являются особенно преимущественными с точки зрения стабильности, что делает возможным хранение при 30°C или ниже и относительной влажности 75%. Это является преимущественным, поскольку многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению подошла бы для длительного хранения также в странах климатической зоны III и IV (станы жаркой сухой и жаркой влажной/тропической зон) без конкретных ограничений (например, без необходимости в хранении в холодильнике). Дополнительное преимущество заключается в избегании использования стеклянных бутылок, которые представляют собой непроницаемые контейнеры, и могут предложить максимальную защиту от влаги, но являются более хрупкими и тяжелыми, по сравнению с пластмассовыми бутылками, и, таким образом, они гораздо более трудны в обращении с логистической точки зрения при повышенных затратах и риске для производителя и потребителя.

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердую капсулу, сделанную из желатина или ГПМЦ, первично упакованную в блистер, сделанный из материалов, как определено выше, или пластмассовые бутылки с осушителем, поскольку первичная упаковка является еще более преимущественной с точки зрения стабильности, делая возможным хранение при 30°C или ниже и относительной влажности 75%. Это является преимущественным, поскольку многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению подошла бы для длительного хранения, также в странах климатической зоны III и IV (страны жаркой и сухой и жаркой и влажной/тропической зон) без конкретных ограничений (например, без необходимости в хранении в холодильнике).

В одном воплощении многоединичная лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой твердые капсулы из ГПМЦ, первично упакованные в блистер, сделанный из материалов, как определено выше, и, в частности, сделанный из AquaVa® или алюминия (одна сторона блистера) и алюминия (другая сторона блистера). Они являются преимущественными, поскольку являются стабильными, что делает возможным хранение при 30°C или ниже и относительной влажности 75%. Это еще более преимущественно для потребителя в странах климатической зоны III и IV (страны жаркой и сухой и жаркой и влажной/тропической зон), поскольку это не только делает возможным хранение без конкретных ограничений (например, без необходимости в хранении в холодильнике), но также поскольку блистерные упаковки легче в обращении, чем бутылки (например, их можно легко иметь под рукой в случае путешествия), и капсулы по отдельности защищены при хранении в блистере, таким образом, делая возможным более безопасное и более удобное применение.

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения. В частности, данный способ включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, возможно, одного или более порообразующих агентов, и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм; и, в частности, не более 75 мкм, измеряемую посредством ситового анализа; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих

агентов с модифицированным высвобождением, возможно, одного или более порообразующих агентов, и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм; и, в частности, не более 75 мкм, измеряемую посредством ситового анализа. Как упомянуто выше, данный способ дешевле, более надежен, воспроизводим и легче подвергается масштабированию, по сравнению со способами современного уровня техники. Он позволяет получать однородные партии обоих множеств пеллет с высоким выходом без потери значительного или большего количества выхода на стадиях просеивания, с получением высокого конечного выхода. Все воплощения, раскрытые выше в отношении размера частиц и вариабельности размера частиц фармацевтически приемлемого ядра, и первое и второе множество пеллет и их комбинация, раскрытые в первом аспекте изобретения, также распространяются на способ второго аспекта изобретения.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы первого аспекта изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и возможно промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, возможно, делая одну или более остановок; и, возможно, посредством непрерывной или периодической сушки потоком воздуха; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; возможно, посредством осуществления одной или более остановок; и возможно посредством непрерывной или периодической сушки с помощью потока воздуха.

В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа изобретения осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, и включения одного или более временных периодов остановок. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, и включения одного или более временных периодов остановок; и посредством непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, и включения одного или более временных периодов остановок; и посредством периодической сушки потоком воздуха.

В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, как определено выше, и включения одного или более временных периодов остановок. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством периодического распыления жидкой смеси, как определено выше, и посредством непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, как определено выше, и посредством периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством периодического распыления жидкой смеси, как определено выше, включения одного или более временных периодов остановок и посредством периодической сушки потоком воздуха.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; возможно, посредством осуществления одной или более остановок; и, возможно, посредством непрерывной или периодической сушки потоком воздуха; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси,

содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; возможно, посредством осуществления одной или более остановок; возможно, одного или более временных периодов остановок; и, возможно, посредством непрерывной или периодической сушки потоком воздуха.

В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, и одновременного добавления смеси в форме порошка. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, и добавления поочередно смеси в виде порошка. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, одновременно добавления смеси в виде порошка; и посредством непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, добавления поочередно смеси в виде порошка; и посредством непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, добавления одновременно смеси в виде порошка; и посредством периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, как определено выше, добавления поочередно смеси в виде порошка; и посредством периодической сушки потоком воздуха.

В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления одновременно смеси в виде порошка и посредством осуществления одной или более остановок. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению проводят посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления одновременно смеси в виде порошка и непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления одновременно смеси в виде порошка и посредством периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, добавления одновременно смеси в виде порошка, посредством осуществления одной или более остановок; и периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством непрерывного распыления жидкой смеси, добавления поочередно смеси в виде порошка и посредством осуществления одной или более остановок. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления поочередно смеси в виде порошка и посредством непрерывной сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления поочередно смеси в виде порошка и посредством периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси, добавления поочередно смеси в виде порошка, посредством осуществления одной или более остановок; и посредством периодической сушки потоком воздуха. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси и добавления одновременно смеси в виде порошка. В одном воплощении стадии (a1) и (b1) способа по изобретению осуществляют посредством периодического распыления жидкой смеси и добавления поочередно смеси в виде порошка.

В целях изобретения термин "жидкая смесь" относится к любой смеси одного или более компонентов, как определено в настоящем изобретении, таких как, например, покрывающие агенты, покрывающие агенты с модифицированным высвобождением, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, фармацевтически активные ингредиенты (пиридоксин и доксиламина), где смесь ведет себя как жидкое состояние. Термин "поведение жидкого состояния" относится к смеси или веществу, которое может течь, не имеет фиксированной формы и не является твердым веществом или газом. Данная смесь может находиться в виде раствора или в виде суспензии (или густой суспензии). Раствор представляет собой тип гомогенной смеси, состоящей из двух или более веществ. В такой смеси растворенное вещество представляет собой вещество, растворенное в еще одном веществе, известном как растворитель. Суспензия представляет собой гетерогенную смесь, которая содержит твердые частицы в жидком растворителе. Фактически, твердые частицы не растворяются в жидком растворителе.

Термин "жидкий растворитель" относится к любому органическому и неорганическому жидкому

растворителю или их смеси, способной растворять соединение/компонент/ингредиент, создавая жидкий раствор, или относится к любой жидкости, способной создавать суспензию или густую суспензию одного из соединений/компонентов/ингредиентов или более. Жидкий растворитель выбран предпочтительно из группы летучего жидкого растворителя (точка кипения ниже 125°C), включающей один или более органически жидких растворителей, выбранных из группы, состоящей из (C₁-C₄)спирта, (C₁-C₄)алкил-СО-(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-СО-О-(C₁-C₄)алкила или воды или их смесей. Термин "спирт" относится к "алкану", в котором по меньшей мере один атом водорода замещен гидроксильной группой и который содержит число атомов углерода, установленное в описании или формуле изобретения. Термин "алкан" относится к насыщенному, разветвленному или линейному углеводороду, который содержит число атомов углерода, указанное в описании или формуле изобретения. Примеры включают метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол и втор-бутанол. Термин "алкил" относится к насыщенной прямой или разветвленной цепи углевода, которая содержит число атомов углерода, указанное в описании или формуле изобретения. Примеры включают, среди прочих, группу метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В одном воплощении способ представляет собой способ, в котором смесь включает один или более органических растворителей, выбранных из группы, состоящей из этанола, 2-пропанола, метанола, ацетона, бутанола, этилацетата, воды и их смеси; в частности, выбранных из этанола, ацетона, воды и их смеси. Отсутствует ограничение относительно жидкого растворителя, за исключением того, если использовать в терапевтических целях, они должны быть фармацевтически приемлемыми.

Термин "смесь в виде порошка" относится к любым отдельным твердым соединениям/компонентам/ингредиентам или их комбинации, как определено в настоящем изобретении, которые представляют собой твердые вещества и находятся в виде порошка. В целях изобретения форма порошка считается твердым веществом в виде порошка, когда он имеет D₉₀, равный или меньше чем 500 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 250 мкм и более предпочтительно равный или меньше чем 150 мкм.

Термин "непрерывное распыление" относится к распылению, на протяжении определенной стадии способа, непрерывно с течением времени до тех пор, пока вся жидкость, подлежащая распылению, не будет израсходована. Термин "периодическое распыление" относится к прерывистому и циклическому распылению с течением времени. Это означает распыление на протяжении определенного периода времени, остановку распыления на еще один период времени и повтор данного "цикла" необходимое количество раз до тех пор, пока вся жидкость, подлежащая распылению, необходимая для конкретной стадии способа, не будет израсходована.

Термин "добавление одновременно смеси в виде порошка" относится к одновременному добавлению твердых веществ с течением времени в отношении распыления жидкой смеси на протяжении одной стадии способа. Это означает, что когда добавляют смесь порошка, жидкая смесь также распыляется в тот же момент времени. Возможно, что распыление является постоянным и непрерывным, или что, наоборот, оно прерывается, хотя оно всегда совпадает с распылением, будь то это непрерывное или периодическое распыление. Термин "добавление поочередно смеси в виде порошка" относится к добавлению смеси твердых веществ в виде порошка одновременно, которое является прерывистым и периодическим в отношении распыления жидких смесей, которое также является прерывистым и периодическим, циклическим (в "цикле") повторением данного процесса до завершения добавления твердых веществ в виде порошка и/или спрея жидкой смеси.

Термин "непрерывная сушка" относится к факту сушки потоком воздуха пеллет в установке для нанесения покрытия на протяжении всего периода времени, когда стадия покрытия продолжается, не зависимо от того, является ли распыление непрерывным или периодическим, или является ли добавление твердого вещества одновременным или альтернативным. Термин "периодическая сушка" относится к факту сушки потоком воздуха пеллет в установке для нанесения покрытия только на протяжении определенного периода времени в пределах "цикла", независимо от того, является ли распыление непрерывным или периодическим, или является ли добавление твердого вещества одновременным или альтернативным.

Термин "поток воздуха" относится к потоку сухого воздуха, при температуре от 5 до 90°C, измеряемому в м³/ч.

Термин "остановка" относится к определенному периоду времени во время "цикла", повторяющемуся на протяжении стадии покрытия, когда отсутствует распыление какой-либо жидкой смеси, отсутствует добавление какой-либо твердой смеси в виде порошка и отсутствует сушка потоком воздуха. На протяжении данного времени, установка для нанесения покрытия только вращается и перемешивает и гомогенизирует пеллеты. Термин "цикл" относится к последовательности, которая длится определенный период времени стадии покрытия, данная последовательность повторяется непрерывно необходимое количество раз до завершения стадии покрытия. Данный цикл включает по меньшей мере определенный период распыления жидкой смеси, равный или меньше чем период времени цикла; возможно, определенный период добавления смеси в виде порошка, равный или меньше чем период времени цикла, возможно один или более временных периодов остановки, меньше чем период времени цикла; возможно

период времени сушки, равный или меньше чем период времени цикла.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по второму аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и возможно промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, возможно одного или более порообразующих агентов, и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм; и, в частности, вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеряемую посредством ситового анализа; и сумма кишечнорастворимых покрывающих агентов и покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в жидкой смеси для распыления составляет от 10 мас.% до 49 мас.% относительно массы жидкой смеси; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, возможно одного или более порообразующих агентов, и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа; и сумма кишечнорастворимых покрывающих агентов и покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в жидкой смеси для распыления составляет от 10 мас.% до 49 мас.% относительно массы жидкой смеси. Все воплощения, раскрытые выше, в отношении размера частиц и вариабельности размера частиц фармацевтически приемлемого ядра, и первое и второе множество пеллет и их комбинация, раскрытые в первом аспекте изобретения, также распространяются на способ по второму аспекту изобретения.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, и размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, и размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа. Все воплощения, раскрытые выше в отношении размера частиц и вариабельности размера частиц фармацевтически приемлемого ядра, и первое и второе множество пеллет и их комбинация, раскрытые в первом аспекте изобретения, также распростра-

с модифицированным высвобождением, где местная скорость потока при распылении жидкой смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 40,00 г/мин на кг инертных ядер.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где средняя скорость потока при распылении жидкой смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,95 до 18,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и соотношение средней скорости потока при распылении жидкой смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 90:10 до 70:30;

и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 2,25 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении жидкой смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 80:20 до 60:40.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,95 до 40,00 г/мин на кг инертных ядер; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, где местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 40,00 г/мин на кг инертных ядер.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и возможно промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, в массовом соотношении между ними от 5:95 до 30:70, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в виде порошка, содержащей одно или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,05 до 1,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 90:10 до 70:30; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в виде порошка, содержащей одно или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет

от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 2,25 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 80:20 до 60:40.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия и возможно промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, в массовом соотношении между ними от 5:95 до 30:70, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в виде порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и местная скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,95 до 40,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в виде порошка, содержащей одно или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где: местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и местная скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 40,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

Термин "средняя скорость потока при распылении" относится к средней скорости распыления на протяжении цикла, которая соответствует также средней скорости распыления соответствующей стадии покрытия, понимая ее, как результат деления общего количества, распыляемого на протяжении цикла, на период времени, требующийся для завершения данного цикла, который является таким же результатом деления общего количества жидкой смеси, подлежащей распылению во время стадии покрытия, на время, требуемое для завершения стадии покрытия, которая обычно выражена в г/мин или в данном документе также в г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер. Среднюю скорость потока при распылении можно измерять любым известным способом современного уровня техники. И, термин "местная скорость потока при распылении" относится к реальной скорости потока, рассматривая один или более распылителей, работающих параллельно в одно и то же время в системе распылителей, которую предлагает комбинация (совокупность) всех распылителей данной системы распылителей, когда данные распылители работают (осуществляют распыление). Местная скорость потока при распылении может быть измерена любым известным способом современного уровня техники. В целях настоящего изобретения "местная скорость потока при распылении" измеряется посредством предварительной калибровки соответствующего насоса распылителей, для определенного значения качания, осуществляя деление распыляемого объема на время, на протяжении которого работает насос, или используя массовый датчик или измеритель скорости потока во время временного периода распыления. Таким образом, различие между "средней скоростью потока при распылении" и "местной скоростью потока при распылении" заключается в том, что местная скорость потока представляет собой реальную скорость потока, которую предлагает система распылителей, когда работает (осуществляет распыление), и средняя скорость потока при распылении представляет собой среднее на протяжении цикла или стадии покрытия (г распыляемой жидкой смеси в минуту). Очевидно, средняя скорость потока при распылении ниже, чем местная скорость потока при распылении, когда жидкую смесь распыляют периодически, и равна ей, когда жидкую смесь распыляют непрерывно.

Термин "средняя скорость добавления твердых веществ" относится к средней скорости добавления твердой смеси в форме порошка на протяжении цикла, которая соответствует также средней скорости добавления порошка соответствующей стадии покрытия, подразумевая под ней результат деления общего добавляемого количества на протяжении цикла на период времени, требуемый для завершения данно-

го цикла, который является тем же результатом деления общего количества твердого вещества/порошка/смеси, подлежащего добавлению, на протяжении стадии покрытия, на время, требуемое для завершения данной стадии покрытия, обычно выражена в г/мин или в данном документе также в г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер. Среднее скорости добавления твердых веществ можно измерять любым известным способом современного уровня техники. И, термин "местная скорость добавления твердого вещества" относится к реальной скорости добавления твердого вещества, соответствующей той, которую предлагает устройство подачи винтового конвейера, или даже скорости добавления, которая соответствует количеству, добавляемому вручную, за короткий период времени, требуемый для добавления твердого вещества вручную. Местную скорость добавления твердого вещества можно измерять любым известным способом современного уровня техники. В целях настоящего изобретения "местная скорость добавления твердого вещества" измеряется посредством предварительной калибровки соответствующего винтового устройства для подачи или посредством взвешивания количества порошка, добавляемого вручную, на протяжении периода времени, требуемого для местного добавления. Таким образом, разница между "средним скорости добавления твердого вещества" и "местной скоростью добавления твердого вещества" заключается в том, что местная скорость добавления порошка представляет собой реальную скорость добавления, которую предоставляет винтовое устройство подачи или также предоставляет добавление вручную (с помощью лопаты), когда происходит добавление порошка, и средняя скорость добавления порошка представляет собой среднее на протяжении цикла или на протяжении стадии покрытия (г добавляемого порошка в минуту). Очевидно, средняя скорость добавления порошка ниже, чем локальная скорость добавления порошка, когда жидкую смесь распыляют периодически, и порошок добавляют одновременно или поочередно, и когда жидкую смесь распыляют непрерывно, но порошок добавляют поочередно, и равна местной скорости добавления порошка, только когда жидкую смесь распыляют непрерывно, и порошок добавляют одновременно.

Выражение "соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ" относится к взаимосвязи между обеими скоростями. Данное соотношение можно измерить посредством деления одного на другое. И, выражение "соотношение местной скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и местной скоростью добавления твердого вещества" относится к взаимосвязи между обеими скоростями. Данное соотношение можно измерить посредством деления одного на другое.

Как раскрыто выше, многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, возможно содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении способ по изобретению включает получение многоединичной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, включает промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, и один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении, где многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, тогда способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия по отдельности:

(a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении, где многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, в таком случае способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия в отдельности:

(a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременного или поочередно, смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, и, возможно, одно или более

фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и средней скорости добавления твердого вещества смеси в твердой форме, составляет от 85:15 до 95:5; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, средняя скорость добавления твердых веществ порошка составляет от 0,50 до 9,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и где соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ составляет от 25:75 до 40:60.

В одном воплощении, где многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, тогда способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия в отдельности:

(a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более поробразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где местная скорость потока при распылении смеси, содержащей кишечнорастворимые покрывающие агенты, составляет от 0,3 до 8,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердого вещества смеси в твердой форме составляет 0,025-0,40 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где: местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 9,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердого вещества порошка составляет от 0,95 до 40,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

В одном воплощении, где многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, в таком случае способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия в отдельности:

(a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка от 5,0 до 6,5 г на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более поробразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей кишечнорастворимые покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 3,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; средняя скорость добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,025 до 0,400 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 85:15 до 95:5; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра посредством распыления, одновременно или поочередно, жидкой смеси, содержащей от 20 мас.% до 45 мас.% один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; средняя скорость добавления твердых веществ порошка составляет от 0,50 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ составляет от 25:75 до 40:60.

В одном воплощении, где многоединичная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, тогда способ дополнительно включает предварительную стадию покрытия в отдельности:

(a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка от 5,0 до 6,5 г на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где: местная скорость потока при распылении смеси, содержащей кишечнорастворимые покрывающие агенты, составляет от 0,3 до 8,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорости добавления твердого вещества смеси в твердой форме составляет от 0,025 до 40,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра посредством распыления, одновременно или поочередно, жидкой смеси, содержащей от 20 мас.% до 45 мас.% одного или более покрывающих агентов и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где: местная скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 9,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, и местная скорость добавления твердого вещества порошка составляет от 0,95 до 40,0 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

В одном воплощении способ по изобретению включает получение многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, которая не содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В одном воплощении, где многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, как определено выше, не содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, тогда способ дополнительно включает стадию осуществления (b2), как определено выше. Все воплощения, раскрытые выше для стадии (b2) способа получения многоединичной лекарственной формы по настоящему изобретению, содержащей промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, также распространяются на способ получения многоединичной лекарственной формы, которая не содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, дополнительно включает предварительную стадию (a3) покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтическое эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, дополнительно включает предварительную стадию (a3) покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтическое эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, дополнительно включает предварительную стадию (a3) покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 15 мас.% до 40 мас.% одного или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтическое эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 18 до 36 мас.% одного или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, дополнительно включает предварительную стадию (a3) покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает получение по отдельности: первого множества гранул доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра, осуществляя стадии (a3), (a2) и (a1), как определено выше; и второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра, осуществляя стадии (b2) и (b1).

В одном воплощении способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения включает получение по отдельности: первого множества гранул доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра, осуществляя стадии (a3) и (a1), как определено выше; и второго множества гранул пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра, осуществляя стадии (b2) и (b1).

В одном воплощении каждую из стадий покрытия способа по изобретению проводят при температуре воздуха от 5°C до 80°C; в частности, от 20°C до 70°C; более конкретно от 25°C до 65°C и гораздо более конкретно от 25°C до 55°C. В одном воплощении каждую из стадий покрытия способа по изобретению проводят при потоке воздуха от 0 до 20 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; в частности от 0 до 6 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер. Поток воздуха контролируют, используя систему выявления воздуха типа анемометра. В одном воплощении каждую из стадий покрытия способа по изобретению проводят при температуре воздуха от 5°C до 80°C и потоке воздуха от 0 до 20 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

В одном воплощении каждая из стадий покрытия способа по изобретению, которая включает распыление смеси одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, как определено выше; в частности, кишечнорастворимое покрытие представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата; и покрывающий агент с модифицированным высвобождением представляет собой шеллак. В одном воплощении каждая из стадий покрытия способа по изобретению, которая включает распыление смеси одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, кишечнорастворимое покрытие представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, в частности, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L); и средством покрытия с модифицированным высвобождением является шеллак. В одном воплощении каждая из стадий покрытия способа по изобретению, которая включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, кишечнорастворимое покрытие представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L); и покрывающий агент с модифицированным высвобождением представляет собой шеллак в массовом соотношении от 5:95 до 30:70; в частности, от 8:92 до 20:80.

В одном воплощении на стадии покрытия стадии (a1) способа по изобретению, которая включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, распыляемая смесь содержит от 4 до 7 мас.% кишечнорастворимых покрывающих агентов, в частности, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L), и от 15 до 25 мас.% покрывающие агенты с модифицированным высвобождением, в частности, шеллака, (не содержащего воск). В одном воплощении на стадии покрытия стадии (a1) способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, распыляемая смесь содержит от 4 до 7 мас.% кишечнорастворимых покрывающих агентов, в частности, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L), и от 15 до 25 мас.% покрывающие агенты с модифицированным высвобождением, в частности, шеллака, (не содержащего воск), в массовом соотношении от 15:85 до 30:70. В одном воплощении на стадии покрытия стадии (b1) способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, смесь для распыления содержит от 2,0 до 7,5 мас.% кишечнорастворимых покрывающих агентов и от 10 до 35% покрывающих агентов с модифицированным высвобождением; в частности, от 20 до 35%. В одном воплощении на стадии покрытия стадии (b1) способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, смесь для распыления содержит от 2,0 до 7,5 мас.% кишечнорастворимых покрывающих агентов и от 10 до 35% покрывающих агентов с модифицированным высвобождением; в частности, от 20 до 35% в массовом соотношении от 5:95 до 15:85.

В одном воплощении на стадии покрытия стадии (b1) способа по изобретению, который включает

распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, смесь для распыления содержит от 2,0 до 7,5 мас.% сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимых покрывающих агентов и от 10 до 35 мас.% шеллака, (не содержащего воск), в качестве покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, в частности, от 20 до 35%. В одном воплощении на стадии покрытия стадии (b1) способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, смесь для распыления содержит от 2,0 до 7,5 мас.% сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) в качестве кишечнорастворимых покрывающих агентов и от 10 до 35 мас.% шеллака, (не содержащего воск), в качестве покрывающих агентов с модифицированным высвобождением; в частности, от 20 до 35 мас.% в массовом соотношении от 5:95 до 15:85.

В одном воплощении на стадии покрытия (a3) способа по изобретению покрывающие агенты выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона, шеллака, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и микрокристаллической целлюлозы и их смеси; в частности, смеси поливинилпирролидона и шеллака. В одном воплощении на стадии покрытия (a3) способа по изобретению покрывающий агент представляет собой смесь поливинилпирролидона, в частности, K30, и шеллака в массовом соотношении от 20:80 до 30:70. В одном воплощении на стадии покрытия (a3) способа по изобретению смесь для распыления содержит от 30 до 40 мас.% одного или более покрывающих агентов, как определено выше. В одном воплощении на стадии покрытия (a3) смесь для распыления содержит от 30 до 40 мас.% смеси поливинилпирролидона K30 и шеллака, (не содержащего воск), из поливинилпирролидона и шеллака, в массовом соотношении от 20:80 до 30:70. В конкретном воплощении на стадии покрытия (a3) смесь для распыления содержит один или более органических растворителей, как определено выше и ниже; в частности, смесь содержит количество концентрации растворителя от 0 до 70 мас.%. В конкретном воплощении на стадии покрытия (a3) смесь при распылении представляет собой раствор поливинилпирролидона K-30, 20% в этаноле и раствор шеллака, (не содержащего воск), 40 мас./мас.% в этаноле в массовом соотношении от 20:80 до 40:60; в частности, 30:70.

В одном воплощении на стадии покрытия (b2) способа по изобретению смесь для распыления содержит от 20 до 45% одного или более покрывающих агентов. В одном воплощении на стадии покрытия (b2) способа по изобретению покрывающие агенты выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), поливинилпирролидона (ПВП), шеллака, полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000, гуаровой камеди и крахмала; в частности, шеллака, (не содержащего воск); в частности, шеллака. В конкретном воплощении на стадии покрытия (b2) смесь для распыления содержит от 30 до 45 мас.% шеллака, (не содержащего воск). В конкретном воплощении на стадии покрытия (b2) смесь для распыления содержит один или более органических растворителей, как определено выше и ниже; в частности, этанол.

В одном воплощении на стадии покрытия (a2) способа по изобретению кишечнорастворимые покрывающие агенты представляют собой покрывающие агенты, определенные выше и ниже; в частности, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit L). В одном воплощении на стадии покрытия (a2) способа по изобретению смесь для распыления содержит от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов.

В одном воплощении на стадии покрытия (a2) способа по изобретению смесь для распыления содержит от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, и способ включает добавление от 5,0 до 6,5 г на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер антислеживателя, в форме порошка. В конкретном воплощении на стадии покрытия (a2) смесь для распыления содержит один или более органических растворителей, как определено выше и ниже; в частности, ацетон, или смесь ацетона, этанола и воды. В конкретном воплощении на стадии покрытия (a2) смесь для распыления содержит один или более органических растворителей в концентрации от 85 мас.% до 95 мас.%, более конкретно, в 90 мас.% растворителей.

В одном воплощении на каждой из стадий покрытия (a1) и (b1) способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей покрывающие агенты, смесь для распыления дополнительно содержит один или более органических растворителей, как определено выше, в количестве от 85 до 1200 г растворителя на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; в частности, от 85 до 650 г растворителя на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер. В одном воплощении каждая из стадий покрытия способа по изобретению, который включает распыление смеси, содержащей покрывающие агенты, смесь для распыления дополнительно содержит один или более органических растворителей, как определено выше, в количестве от 270 до 285 г растворителя на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер для (a1) и в количестве от 85 до 100 г растворителя на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер для (b1).

В одном воплощении каждую из стадий покрытия способа по изобретению проводят при потоке воздуха от 0 до 20 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; в частности, от 0 до 6 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

В одном воплощении на каждой из стадий покрытия способа по изобретению температура инертного ядра (сердцевины) пеллет на протяжении стадии покрытия составляет от 5°C до 50°C; в частности, от 10°C до 30°C. В другом воплощении на каждой из стадий покрытия способа по изобретению температура инертного ядра (сердцевины) пеллет на протяжении стадии покрытия составляет от 19°C до 30°C. Температуру контролируют, используя откалиброванный сенсор PT100, находящийся в прямом контакте с пеллетами, подлежащими покрытию, но ее можно было бы контролировать, используя эквивалентную систему.

В одном воплощении на каждой из стадий распыления (a1), (a2), (a3), (b1) и (b2), жидкую смесь распыляют при давлении распыления распылителя от 60 до 220 кПа и давлении в открытом контуре от 60 до 250 кПа.

Стадии покрытия способа второго аспекта изобретения можно осуществлять любым известным способом, раскрытым в современном уровне техники. В одном воплощении стадии покрытия осуществляют способом, выбранным из группы, состоящей из способа дражирования и способа нанесения покрытия в псевдооживленном слое. В одном воплощении стадии покрытия осуществляют посредством способа дражирования, и понижение давления внутри установки для нанесения покрытия составляет от 0 до 200 Па. В другом воплощении стадии покрытия осуществляют способом дражирования, и понижение давления внутри установки для нанесения покрытия составляет от 0 до 100 Па.

В одном воплощении способ по настоящему изобретению представляет собой способ, в котором одну или более стадий покрытия осуществляют в отсутствие стадий сушки.

В одном воплощении способ по настоящему изобретению представляет собой способ, в котором одна или более стадий покрытия дополнительно включают одну или более стадий сушки. В другом воплощении способ по настоящему изобретению представляет собой способ, который дополнительно включает дополнительную стадию сушки в отдельности каждого из множеств пеллетов, полученных после получения каждого слоя покрытия (чередующиеся стадии сушки и покрытия). Это означает, в случае первого множества пеллет после получения внутреннего активного слоя покрытия, промежуточного слоя покрытия с высвобождением в кишечнике и внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением; и в случае второго множества пеллет после получения внутреннего активного слоя покрытия и/или внешнего слоя покрытия с модифицированным высвобождением.

В одном воплощении каждую из стадий сушки способа по изобретению осуществляют при температуре от 15°C до 60°C; в частности, от 25°C до 45°C. В другом воплощении каждую из стадий сушки способа по изобретению осуществляют при потоке воздуха, равном или больше чем 1 м³/ч (ч на кг инертных ядер) в течение соответствующего периода времени для получения количества каждого из растворителей меньше чем 5000 млн⁻¹. В другом воплощении каждую из стадий сушки способа по изобретению осуществляют при температуре от 15°C до 60°C и при потоке воздуха, равном или большем, чем 1 м³/ч (ч на кг инертных ядер) в течение соответствующего периода времени для получения количества каждого из растворителей меньше чем 5000 млн⁻¹.

В конкретном воплощении чередующиеся стадии покрытия и сушки осуществляют на протяжении не меньше чем 1 ч при температуре; в частности, от 15°C до 45°C, и при потоке воздуха, больше чем 1 м³/ч на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер. В конкретном воплощении стадию сушки внешнего покрытия обоих множеств осуществляют на протяжении не меньше чем 8 ч и не более 12 ч; в частности, при температуре от 15°C до 60°C, предпочтительно от 25°C до 50°C; более конкретно от 40°C до 45°C при потоке воздуха больше, чем 2 м³/ч кг фармацевтически приемлемых инертных ядер.

В конкретном воплощении стадии сушки способа по изобретению проводят на любом соответствующем оборудовании; в частности, в установке для нанесения покрытия при скорости от 0 до 10 об/мин.

В одном воплощении стадии покрытия способа по изобретению проводят в установке для нанесения покрытия и при скорости вращения 0 до 50 об/мин, в частности, от 2 до 25 об/мин; более конкретно, от 10 до 2 об/мин. Скорость вращения установки можно контролировать любым способом, известным в современном уровне техники. В частности, способ, используемый в настоящем изобретении, осуществляют посредством использования счетчика оборотов.

В одном воплощении способ по настоящему изобретению дополнительно включает одну или более дополнительных стадий просеивания в отдельности каждого из множеств пеллетов, полученных на каждой из стадий покрытия, если наблюдается агломерация порошка в гранулы. В другом воплощении способ по настоящему изобретению дополнительно включает одну или более дополнительных стадий просеивания в отдельности первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих: фармацевтически приемлемое инертное ядро; внутренний активный слой покрытия; промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике и внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением; и/или второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, содержащих: фармацевтически приемлемое инертное ядро; внутренний активный слой покрытия; и внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением.

В одном воплощении способ по настоящему изобретению дополнительно включает одну или более

дополнительных стадий просеивания, как определено выше, до получения размера частиц, такого что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм и более конкретно вариабельность размера частиц не более 75 мкм; размер частиц пеллет первого множества с модифицированным высвобождением доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, является таким, что по меньшей мере 90% пеллет имеет размер частиц от 400 мкм до 2000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеет вариабельность размера частиц не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм; и более конкретно вариабельность размера частиц не более 75 мкм; измеренную посредством ситового анализа; и размер частиц пеллет второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, является таким, что по меньшей мере 90% пеллет имеет размер частиц от 400 мкм до 2000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеет вариабельность размера частиц от не более 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 150 мкм; в частности, вариабельность размера частиц не более 100 мкм; и более конкретно вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа. Все воплощения, раскрытые выше, в отношении размера частиц и вариабельности размера частиц фармацевтически приемлемого ядра и первого и второго множества пеллет и их комбинации, раскрытых в первом аспекте изобретения, также распространяются на способ по второму аспекту изобретения.

В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда способ по настоящему изобретению дополнительно включает дополнительную стадию наполнения твердой капсулы первым множеством пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; и вторым множеством пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением. Способ наполнения капсулы может быть осуществлен с использованием известного способа, раскрытого в современном уровне техники. Примеры наполняющих машин, соответствующих настоящему изобретению, включают, без ограничения, автоматическую наполняющую машину, использующую движение с перерывом или непрерывное движение. Обычные наполнители капсул, которые используют движение с перерывом или непрерывное движение, включают машины от Bosch, IMA Zanasi, Dott Bonapace и MG2. В данном случае настоящего изобретения, наполнение твердых капсул проводят, используя автоматическую наполняющую машину, использующую движение с перерывом. В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда способ по настоящему изобретению дополнительно включает дополнительную стадию наполнения твердой капсулы, включающую наполнение отдельно и в отдельности первым множеством пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением и вторым множеством пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением. В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда способ по настоящему изобретению дополнительно включает дополнительную стадию наполнения твердой капсулы, во-первых, включающую: во-первых, наполнение тела капсулы первым множеством пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, и, во-вторых, наполнение тела капсулы вторым множеством пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением; или наоборот; и прилаживание колпачка капсулы над телом капсулы. В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда способ по настоящему изобретению дополнительно включает дополнительную стадию наполнения твердой капсулы, включающую наполнение комбинацией первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением и второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением.

Применение первого и второго множества пеллетов, раскрытых в настоящем изобретении, позволяет достичь точности отдельно взятого количества каждого множества пеллетов, которыми наполнена капсула, от менее чем или равной ± 5 мас.% теоретической массы наполнения. В целях изобретения термин "теоретическая масса наполнения" относится к целевой массе наполнения, рассчитанной на основе фактической активности пеллет в доксиламина сукцинате или пиридоксина гидрохлориде таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание X мг доксиламина сукцината (где X представляет собой, например, 10,0 или 20,0 мг) и Y мг (где Y представляет собой, например, 10,0 или 20,0 мг) пиридоксина гидрохлорида на капсулу, которую можно измерить посредством подходящих весов.

В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда стадия наполнения капсул включает добавление одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры соответствующих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для применения на стадии наполнения капсул выбраны из смазы-

вающих веществ, наполнителей, разбавителей, веществ, способствующих скольжению, и антислеживателей, или их смеси.

В одном воплощении, в котором, когда многоединичная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую капсулу, тогда способ дополнительно включает дополнительную стадию наполнения капсулы первым множеством пеллетов, содержащих терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и вторым множеством пеллетов, содержащих терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли; в частности, имея от 5 мг до 50 мг на капсулу доксиламина сукцината и от 5 мг до 50 мг на капсулу пиридоксина гидрохлорида.

Все воплощения, раскрытые выше и ниже, для многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения также распространяются на способ ее получения по второму аспекту изобретения.

Многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения может быть определена способом ее получения, как определено выше, во втором аспекте изобретения и, таким образом, многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения, получаемая способом по изобретению, считается частью изобретения. В целях изобретения выражения "получаемый", "полученный" и эквивалентные выражения используются взаимозаменяемо, и, в любом случае, выражение "получаемый" охватывает выражение "полученный".

Все воплощения, раскрытые выше для многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, а также для способа ее получения также распространяются на многоединичную пероральную лекарственную форму по изобретению, получаемую способом получения.

Наконец, также частью изобретения является многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения для применения в терапии. В частности, многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения для применения в симптоматическом лечении тошноты и рвоты. В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения для применения в симптоматическом лечении тошноты и рвоты беременных женщин (NVP - от англ. Nausea and vomiting of pregnancy). В одном воплощении многоединичная пероральная лекарственная форма по первому аспекту изобретения для применения в симптоматическом лечении тошноты и рвоты, ассоциированных с видами лечения онкологии, например, химиотерапией или лучевой терапией. Данный аспект мог бы быть также сформулирован, как применение многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше, для получения лекарственного средства для симптоматического лечения тошноты и рвоты. Оно также относится к способу профилактики и/или лечения страдания млекопитающих или чувствительных к страданию от тошноты и рвоты, причем способ включает введение указанному млекопитающему многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, как определено выше. В одном воплощении тошнота и рвота ассоциированы с беременностью женщин (NVP) или с видами лечения онкологии, например, химиотерапией или лучевой терапией. Все воплощения, раскрытые выше, для многоединичной пероральной лекарственной формы по первому аспекту изобретения, также распространяются на многоединичную пероральную лекарственную форму по первому аспекту изобретения, ограниченную ее применением.

На всем протяжении описания и формулы изобретения слово "содержат" и варианты данного слова не предназначены для исключения других технических признаков, добавок, компонентов или стадий. Кроме того, слово "содержат" охватывает случай "состоящего из". Дополнительные цели, преимущества и признаки изобретения станут очевидны специалистам в данной области при исследовании описания, или их можно узнать в практике осуществления настоящего изобретения. Следующие примеры предложены в качестве иллюстрации, и они не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все возможные комбинации конкретных и предпочтительных воплощений, описанных в данном документе.

Примеры

Общие соображения

Значения измерения D90 активных ингредиентов (доксиламин и пиридоксин) проводили, используя способ Малверна (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1).

Измерение значения D90 доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли проводили, используя способ Малверна (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) в условиях следующих основных используемых параметров:

Образец, дисперсионная среда 250 мг, 5 мл Isopar G плюс 5% (мас./мас.) лецитин

Время обработки ультразвуком 20 секунд

Диспергирующее средство (объем) Isopar G (примерно 100 мл)

Среды для промывания (объем)

Ацетон (примерно 50 мл), толуол (примерно 50 мл)

и Isopar G (примерно 50 мл)

Показатель преломления частиц 1,52

Поглощение частиц 0,1
 Показатель преломления диспергирующего средства 1,42
 Общее назначение аналитической модели - нормальная чувствительность
 Форма частиц - неправильная
 Повторы 3 измерения на аликвоту
 Задержка между измерениями 10 секунд
 Время измерения образца 15 секунд
 Время измерения фона 15 секунд
 Интервал затемнения 15-30%

Скорость перемешивания суспензии 2500 ±10 об/мин.

Образцы измеряли, используя следующий способ:

Способ: Флакон с образцом подвергали стандартному циклу перемешивания во вращающемся миксере Bio Grant PTR-30. Приблизительно 250 мг образца переносили во флакон, объемом 10 мл, и добавляли 5 мл 5%-ного (мас./мас.) раствора лецитина в Isorag G. Суспензию подвергали действию ультразвука в течение 20 секунд, используя Bandelin Sonopuls HD3100, с ультразвуковым зондом (MS72 наконечник при интенсивности 20%). При непрерывной циркуляции (2500 об/мин), суспензию образца добавляли в среду для измерения (примерно 100 мл Isorag G) до тех пор, пока значение затенения не достигнет 15-30%. Измерения проводили сразу после добавления образца и, спустя 3 минуты для обеспечения стабильности дисперсии. Каждый результат представляет собой среднее трех последовательных измерений 15000 ударов. Упомянутый выше способ осуществляли в трехкратной повторности.

Измерение значения D90 пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли проводили, используя способ Малверна (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) в условиях следующих основных используемых параметров:

Образец, дисперсионная среда 70-100 мг, 10 мл толуола

Время обработки ультразвуком 20 секунд

Диспергирующее средство (объем) Тoluол (примерно 100 мл)

Среды для промывания (объем) 2x ацетон (примерно 50 мл) и толуол (примерно 50 мл)

Показатель преломления частиц 1,52

Поглощение частиц 0,1

Показатель преломления диспергирующего средства 1,49

Общее назначение аналитической модели - нормальная чувствительность

Форма частиц - неправильная

Повторы 3 измерения на аликвоту

Задержка между измерениями 10 секунд

Время измерения образца 15 секунд

Время измерения фона 15 секунд

Интервал затемнения 15-30%

Скорость перемешивания суспензии 2500 ±10 об/мин.

Образцы измеряли, используя следующий способ:

Способ: Флакон с образцом подвергали стандартному циклу перемешивания во вращающемся миксере Bio Grant PTR-30. Приблизительно 70-250 мг образца переносили во флакон, объемом 20 мл, и добавляли 10 мл толуола. Суспензию подвергали действию ультразвука в течение 20 секунд, используя Bandelin Sonopuls HD3100, с ультразвуковым зондом (MS72 наконечник при интенсивности 20%). При непрерывной циркуляции (2500 об/мин), суспензию образца добавляли в среду для измерения (примерно 100 мл толуола) до тех пор, пока значение затенения не достигнет 15-30%. Флакон с образцом промывали примерно 5 мл толуола. Измерения проводили сразу после добавления образца и, спустя 3 минуты для обеспечения стабильности дисперсии. Каждый результат представляет собой среднее трех последовательных измерений 15000 ударов. Упомянутый выше способ осуществляли в трехкратной повторности.

1. Капсулы пеллет доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению

1.1 Количественный состав на твердую капсулу

Количество каждого из ингредиентов на капсулу выглядит следующим образом:

1.1.1 Твердые желатиновые капсулы доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые желатиновые капсулы, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными из инертного ядра, имеющего такой размер частиц, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют варибельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая желатиновая капсула, размер 3 | примерно 48 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм от данного значения, составляющего от 500 мкм до 1400 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическую целевую массу наполнения рассчитывают на основе фактической активности пеллет в доксиламина сукцинате или пиридоксина гидрохлориде, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу.

(3) 48 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

1.1.2 Твердые капсулы из ГПМЦ доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые капсулы из ГПМЦ, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|---|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая капсула из ГПМЦ, размер 3 | примерно 47 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющими состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм от данного значения, составляющего от 500 мкм до 1400 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в доксиламина сукцинате или пиридоксина гидрохлориде, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу.

(3) 47 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

(4) ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза)

1.1.3 Твердые желатиновые капсулы доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые желатиновые капсулы, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая желатиновая капсула, размер 3 | примерно 48 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | Каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, как предоставлено в примере | |
| | 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг гидрохлорида пиридоксина на капсулу.

(3) 48 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

1.1.4 Твердые желатиновые капсулы из ГПМЦ доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые желатиновые капсулы из ГПМЦ, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимый покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая капсула из ГПМЦ, размер 3 | примерно 47 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в доксиламина сукцинате или пиридоксина гидрохлориде, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу

(3) 47 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

(4) ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза)

1.1.5 Твердые желатиновые капсулы доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые желатиновые капсулы, наполненные пеллетами сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, полученными, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая желатиновая капсула, размер 3 | примерно 48 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм от данного значения, составляющего от 800 мкм до 900 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу

(3) 48 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

1.1.6 Твердые ГПМЦ капсулы доксиламина сукцината 10 мг и пиридоксина гидрохлорида 10 мг

Твердые ГПМЦ капсулы, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными, из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 10,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 79,5 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 7,6 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 9,5 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 1,1 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 0,7 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая капсула из ГПМЦ, размер 3 | примерно 47 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 60 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм от данного значения, составляющего от 800 мкм до 900 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 60 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 10,0 мг доксиламина сукцината и 10,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу.

(3) 47 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

(4) ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза)

1.1.7 Твердые желатиновые капсулы доксиламина сукцината 20 мг и пиридоксина гидрохлорида 20 мг

Твердые желатиновые капсулы, наполненные пеллетами сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, полученные, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|----------------------------|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 159,0 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 15,2 | Раствор покрывающие агенты/ |

| | | |
|--|--|--|
| | | связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,4 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 19,0 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 2,2 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 1,4 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая желатиновая капсула, размер 2 | примерно 61 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 120 мг $\pm 10\%$, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 20,0 мг доксиламина сукцината и 20,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу

(3) 61 мг $\pm 10\%$, на основе спецификации поставщика капсул.

1.1.8 Твердые капсулы из ГПМЦ доксиламина сукцината 20 мг и пиридоксина гидрохлорида 20 мг

Твердые капсулы из ГПМЦ, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученными, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|----------------------------|---------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 \leq 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 \leq 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |

| Вспомогательные вещества | | |
|--|--|--|
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 159,0 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 15,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,4 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 19,0 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 2,2 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 1,4 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая капсула из ГПМЦ, размер 2 | примерно 61 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 120 мг $\pm 10\%$, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 20,0 мг доксиламина сукцината и 20,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу

(3) 61 мг $\pm 10\%$, на основе спецификации поставщика капсул.

(4) ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза)

1.1.9 Твердые желатиновые капсулы доксиламина сукцината 20 мг и пиридоксина гидрохлорида 20 мг

Твердые желатиновые капсулы, наполненные пеллетами сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, полученные, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|------------|----------------------------|---------|
|------------|----------------------------|---------|

| Активные ингредиенты | | |
|--|--|--|
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 159,0 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 15,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,4 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 19,0 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 2,2 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 1,4 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая желатиновая капсула, размер 1 | примерно 76 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 120 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 20,0 мг доксиламина сукцината и 20,0 мг пиридоксина гидрохлорида на капсулу

(3) 76 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

1.1.10 Твердые капсулы из ГПМЦ доксиламина сукцината 20 мг и пиридоксина гидрохлорида 20 мг

Твердые капсулы из ГПМЦ, наполненные пеллетами доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению, полученные, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

| Ингредиент | Количество на капсулу (мг) | Функция |
|--|--|--|
| Активные ингредиенты | | |
| Доксиламина сукцинат (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Пиридоксина гидрохлорид (D90 ≤ 250 мкм) | 20,0 | Активный ингредиент |
| Вспомогательные вещества | | |
| Сахарные сферы из сахарозы и крахмала ⁽¹⁾ | 159,0 | Фармацевтически приемлемое инертное ядро |
| Шеллак, (не содержащий воск) | 15,2 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Поливинилпирролидон (Повидон К-30) | 0,4 | Раствор покрывающие агенты/ связующего вещества |
| Тальк (D90, равный или меньше 250 мкм) | 19,0 | Антислеживатель |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L) | 2,2 | Кишечнорастворимое покрывающий агент |
| Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil) | 1,4 | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению |
| Твердая капсула из ГПМЦ ⁽⁴⁾ , размер 1 | примерно 76 ⁽³⁾ | Упаковка единицы дозы |
| Масса наполнения капсулы | каждая капсула наполнена примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет доксиламина сукцината, имеющих состав, как предоставлено в примере 1.2.1, и примерно 120 мг ⁽²⁾ пеллет пиридоксина гидрохлорида, имеющих состав, предоставленный в примере 1.2.2 | |

(1) по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

(2) 120 мг ±10%, практическая целевая масса наполнения рассчитана на основе фактической активности пеллет в сукцинате доксиламина или гидрохлориде пиридоксина, таким образом, чтобы обеспечить теоретическое содержание 20,0 мг сукцината доксиламина и 20,0 мг гидрохлорида пиридоксина на капсулу

(3) 76 мг ±10%, на основе спецификации поставщика капсул.

(4) ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза)

Профиль растворения: Капсулы пеллет доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению примеров 1.1.1 - 1.1.10 демонстрируют профиль растворения в соответствии с целевым профилем растворения, измеренным с использованием прибора USP типа 2 (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред / буферов, при 37°C ±0,5°C и 100 об/мин (обороты/минута), как показано ниже.

1.2. Количественный состав на множество пеллет

1.2.1 Состав пеллет доксиламина сукцината по настоящему изобретению, полученных, исходя из инертного ядра, имеющего такой размер частиц, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, и с активным ингредиентом - сукцинатом доксиламина, имеющим размер частиц, отличающийся тем, что имеет D90, равный или меньше чем 250 мкм, и со средством, предотвращающим слеживание, - тальком, имеющим размер частиц, отличающийся тем, что имеет D90, равный или меньше чем 250 мкм.

Количество каждого из ингредиентов на партию примерно 25 кг или примерно 180 кг пеллет доксиламина сукцината выглядит следующим образом:

| Слой пеллета | Ингредиенты | Функция | Количество (кг) на партию примерно 25 кг | Количество (кг) на партию примерно 180 кг |
|---|---|--|--|---|
| Ядро | Сахарные сферы сахарозы и крахмала | Фармацевтически приемлемое инертное ядро | 15,625 | 112,564 |
| Внутренний активный слой покрытия | Доксиламина сукцинат | Активный ингредиент | 4,192 | 30,200 |
| | Тальк | Антислеживатель | 1,397 | 10,067 |
| | Диоксид кремния, коллоидный, безводный (Aerosil 200 pharma) | Антислеживатель, вещество, способствующее скольжению | 0,279 | 2,013 |
| | 20%-ный раствор поливинилпирролидона в этаноле (Повидон К-30) | Раствор покрывающие агенты/ раствор связующего вещества | 0,4188 | 3,020 |
| | 40%-ный раствор шеллака, (не содержащего воск), в этаноле | Раствор покрывающие агенты/ раствор связующего вещества | 1,169 | 8,419 |
| Промежуточный слой с высвобождением в кишечнике | Тальк | Порообразующий агент | 0,0890 | 0,641 |
| | Сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата (1:1) (Eudragit L), 10%, в ацетоне (*) | Смесь покрывающие агенты с высвобождением в кишечнике | 0,890 | 6,406 |
| Внешний слой с модифицированным высвобождением | Сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата (1:1) (Eudragit L), 10%, в ацетоне (*) | Смесь покрывающие агенты с высвобождением в кишечнике | 2,950 | 21,155 |
| | 40%-ный раствор шеллака, (не содержащего воск), в этаноле | Раствор покрывающие агенты с модифицированным высвобождением | 2,937 | 21,156 |
| | Тальк | Порообразующий агент | 1,308 | 9,425 |
| Суммарная сухая масса | | | 25,000 | 180,14 |

(*) при необходимости, можно добавлять очищенную воду или этанол в качестве технологического вспомогательного средства для облегчения получения раствора покрывающие агенты с высвобождением в кишечнике.

Полученные пеллеты доксиламина сукцината имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% пеллет имеют размер частиц от 710 мкм до 1400 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеют варибельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 850 мкм до 1250 мкм, измеренную посредством ситового анализа. Гомогенность размера частиц пеллет и гомогенность между пеллетами содержания активного ингредиента представляет собой такую, что пеллеты удобнее в обращении, что делает возможным высокий уровень однородности в дозировании, обеспечивая желательное содержание активного ингредиента и желательный профиль растворения, как описано в примерах выше.

1.2.2 Композиция пеллет гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, полученных, исходя из инертного ядра, имеющего размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют варибельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, и с активным ингредиентом - гидрохлоридом пиридоксина, имеющим размер частиц,

отличающийся D90, равным или меньше чем 250 мкм, и с тальком в качестве антислеживателя, имеющего размер частиц, характеризующийся D90, равным или меньше чем 250 мкм.

Количество каждого из ингредиентов на партию из примерно 25 кг или примерно 180 кг pellets пиридоксина гидрохлорида, выглядит следующим образом:

| Слой pellets | Ингредиенты | Функция | Количество | |
|--|---|--|-------------------------------|----------------------------------|
| | | | (кг) на партию примерно 25 кг | (кг) на партию примерно 180 (кг) |
| Ядро | Сахарные сферы сахарозы и крахмала | Фармацевтически приемлемое инертное ядро | 17,962 | 129,285 |
| Внутренний активный слой покрытия | Пиридоксина гидрохлорид | Активный ингредиент | 4,243 | 30,600 |
| | 40%-ный раствор шеллака, (не содержащего воск), в этаноле | Раствор покрывающие агенты/ раствор связующего вещества | 2,122 | 15,300 |
| Внешний слой с модифицированным высвобождением | Сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата (1:1) (Eudragit L), 10%, в ацетоне (*) | Смесь покрывающие агенты с высвобождением в кишечнике | 0,679 | 4,896 |
| | 40%-ный раствор шеллака, (не содержащего воск), в этаноле | Раствор покрывающие агенты с модифицированным высвобождением | 1,758 | 12,677 |
| | Тальк | Антислеживатель | 1,212 | 8,743 |
| Суммарная сухая масса: | | | 25,017 | 180,31 |

(*) при необходимости, можно добавлять очищенную воду или этанол в качестве технологического вспомогательного средства для облегчения получения раствора покрывающие агенты с высвобождением в кишечнике.

Полученные pellets гидрохлорида пиридоксина имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% pellets имеют размер частиц от 710 мкм до 1400 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% pellets имеют варибельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 850 мкм до 1250 мкм, измеренную посредством ситового анализа. Гомогенность размера частиц pellets и гомогенность между pellets содержания активного ингредиента представляет собой такую, что pellets удобнее в обращении, что делает возможным высокий уровень однородности в дозификации, обеспечивая желательное содержание активного ингредиента и желательный профиль растворения, как описано в примерах выше.

1.3 Способ получения посредством непрерывного распыления жидкой густой суспензии/суспензии

1.3.1. Получение 25 кг масштабной партии множества pellets доксиламина сукцината

А. Получение фаз

Фаза 1 - смесь жидкой густой суспензии /суспензии покрытия для получения внутреннего активного слоя покрытия: получают смесь 84 г повидона К30, 467 г шеллака, (не содержащего воск), и 4,28 кг этанола. Затем, к данной смеси добавляют 4,192 кг доксиламина сукцината (имеющего D90 меньше 250 мкм), 0,279 кг аэрозоля 200 Ph (имеющего D90 меньше 250 мкм) и 1,397 кг талька (с D90 меньше 250 мкм). Полученные 10,7 кг смеси непрерывно перемешивают.

Фаза 2 - жидкая смесь густой суспензии/суспензии покрытия для получения промежуточного слоя покрытия: получают смесь 89 г Eudradil L 100 и 1064 г ацетона и 133 г очищенной воды и 45 г талька (с D90 меньше 250 мкм). Полученные 1,331 кг смеси непрерывно перемешивали.

Фаза 3 - жидкая смесь густой суспензии/суспензии покрытия для получения внешнего слоя покрытия: 735 г талька (с D90 меньше 250 мкм) добавляли к смеси 294 г Eudradil L100, 1175 г шеллака, 10,71 кг ацетона, 7,93 кг этанола и 1,19 кг очищенной воды. Полученные 22,04 кг смеси непрерывно перемешивали.

В. Способ получения

внутренний активный слой покрытия

15,625 кг инертных ядер (сахарные сферы сахарозы и крахмала), имеющих размер частиц такой, что

по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, фазу 1 - жидкую смесь густой суспензии/суспензии покрытия непрерывно распыляли на pellets, при скорости вращения установки для нанесения покрытия 15 об/мин, скорости потока при распылении 65 г/мин, снижении давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па, давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре примерно 120 кПа. Пока распыляли фазу 1, одновременно pellets непрерывно сушили посредством использования горячего воздуха (поток воздуха примерно 100 м³/ч при 30-35°C) и поддержания температуры внутри pellets от 22°C до 26°C. Pellets с покрытием, полученные таким образом, сушили на протяжении 10 минут при 35-50°C посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, и при потоке воздуха примерно 160 м³/ч с получением высушенных pellets с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент. При необходимости, высушенные pellets можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты можно отбрасывать.

промежуточный слой покрытия

На покрытые активные pellets, полученные на предшествующей стадии, при скорости вращения установки для нанесения покрытия 15 об/мин, жидкую смесь фазы 2 непрерывно распыляли при скорости потока при распылении 20 г/мин, понижении давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па, давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре примерно 120 кПа. При распылении фазы 2, одновременно pellets непрерывно сушили посредством использования горячего воздуха (поток воздуха меньше 100 м³/ч при 30-35°C) и поддержания внутренней температуры pellets от 24°C до 28°C. Полученные pellets с покрытием сушили на протяжении 30 мин при 35-50°C, поддерживая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, и при потоке воздуха примерно 160 м³/ч с получением высушенных pellets с покрытием с внутренним активным слоем покрытия и промежуточным слоем покрытия.

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением

Затем, смесь покрытия фазы 3 непрерывно распыляли поверх двухслойных pellets, полученных на предыдущей стадии, при скорости вращения установки для нанесения покрытия 15 об/мин, скорости потока при распылении 75 г/мин, снижении давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па, давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре примерно 120 кПа. При распылении фазы 3, одновременно, pellets непрерывно сушили посредством использования горячего воздуха (поток воздуха больше 140 м³/ч при 45-50°C) поддержания внутренней температуры pellets от 25°C до 29°C. Полученные pellets с покрытием сушили на протяжении 30 мин при примерно 50°C посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 10 об/мин, и при потоке воздуха примерно 160 м³/ч с получением высушенных покрытых pellets с внутренним активным слоем покрытия, промежуточным слоем покрытия и внешним слоем покрытия.

Pellet, полученный таким образом, имеет целевой профиль растворения. При необходимости, высушенные pellets можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

Pellets доксиламина сукцината с модифицированным высвобождением, полученные таким образом, хранили в 25 кг закрытых двойных полиэтиленовых пакетах для пищевых продуктов фармацевтической степени чистоты внутри закрытых барабанов из полиэтилена высокой плотности.

1.3.2. Получение 25 кг масштабной партии множества pellets гидрохлорида пиридоксина

А. Получение фаз

Фаза 4 - жидкая смесь густой суспензии/суспензии покрытия для получения внутреннего активного слоя покрытия: получали смесь 0,850 кг шеллака, (не содержащего воск), и 3,48 кг этанола. Затем, поверх данной смеси добавляли 4,24 кг гидрохлорида пиридоксина (с D90 меньше 250 мкм). Полученные 8,43 кг смеси непрерывно перемешивали.

Фаза 5 - жидкая смесь густой суспензии/суспензии покрытия для получения внешнего слоя покрытия: 385 г талька (с D90 меньше 250 мкм) добавляли к смеси 68 г Eudradil L100, 702 г шеллака, 610 г ацетона, 9,72 кг этанола и 68 г очищенной воды. Полученные 11,56 кг смеси непрерывно перемешивали.

В. Способ получения

внутренний активный слой покрытия

17,962 кг инертных ядер (сахарные сферы из сахарозы и крахмала), имеющих размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, фазу 4 - жидкую смесь густой суспензии/суспензии для нанесения покрытия распыляли непрерывно по pellets, при постоянной скорости вращения установки для нанесения покрытия 15 об/мин, скорости потока при распылении 60 г/мин, снижении давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па, давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре

примерно 120 кПа. При распылении фазы 4, одновременно пеллеты непрерывно сушили посредством использования горячего воздуха (поток воздуха примерно 100 м³/ч при 38-42°C) и поддержания внутренней температуры пеллет от 21°C до 24°C. Полученные пеллеты с покрытием сушили в течение 20 мин посредством горячего воздуха (поток воздуха примерно 160 м³/ч при 40-50°C) посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости вращения, составляющей от 0 до 10 об/мин, с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент. При необходимости, высушенные пеллеты могут быть просеяны, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением

Затем, смесь покрытия фазы 5 непрерывно распыляли по активным пеллетам с покрытием, полученным на предыдущей стадии, при скорости вращения установки для нанесения покрытия 15 об/мин, скорости потока при распылении 63 г/мин, снижении давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па, давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре примерно 120 кПа. При распылении фазы 5, одновременно, пеллеты непрерывно сушили посредством использования горячего воздуха (поток воздуха больше 130 м³/ч при 50-65°C) и поддержания внутренней температуры пеллет от 26°C до 30°C. Полученные пеллеты с покрытием сушили на протяжении 30 мин посредством горячего воздуха (поток воздуха больше 120 м³/ч при 45-55°C) посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости вращения, составляющей от 0 до 10 об/мин, с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия и внешним слоем покрытия с выходом, равным 93% или больше.

Пеллет, полученный таким образом, имеет целевой профиль растворения. При необходимости, высушенные пеллеты могут быть просеяны, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

Пеллеты доксиламина сукцината с модифицированным высвобождением, полученные таким образом, хранили в 25 кг закрытых двойных полиэтиленовых пакетах для пищевых продуктов фармацевтической степени чистоты внутри закрытых барабанов из полиэтилена высокой плотности.

1.4. Способ получения посредством периодического распыления раствора и посредством добавления поочередно твердого вещества в форме порошка

1.4.1. Получение 25 кг масштабной партии множества пеллет доксиламина сукцината

А. Получение фаз

Фаза 1- смесь в виде порошка для получения внутреннего активного слоя покрытия: В установке для нанесения покрытия смешивали 4,192 кг доксиламина сукцината (D90 меньше 250 мкм), 0,279 кг Aerosil 200 pharma (с D90 меньше 250 мкм) и 1,397 кг талька (с D90 меньше 250 мкм).

Фаза 2 - связующий раствор для получения внутреннего активного слоя покрытия: смешивали 0,419 кг повидона К30 20% (мас./мас.) в этаноле и 1,169 кг шеллака, (не содержащего воск), 40% (мас./мас.) в этаноле.

Фаза 3 - раствор покрытия для получения внешнего покрытия: 89 г Eudragit L 100 добавляли к 711 г ацетона, и смесь перемешивали, затем добавляли 89 г воды, получая прозрачный раствор.

Фаза 4 - раствор покрытия для получения внешнего покрытия: смешивали 2,950 г Eudragit L 10% (мас./мас.) в ацетоне, 300 г очищенной воды и 2,937 кг шеллака, (не содержащего воск), 40% (мас./мас.), в этаноле.

В. Способ получения

внутренний активный слой покрытия

Упомянутое выше количество инертных ядер (сахарные сферы из сахарозы и крахмала), имеющих размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем начиналось вращение и поддерживалась скорость вращения установки для нанесения покрытия 20 об./мин. и снижение давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па на протяжении всей данной стадии покрытия, в то время как фазу 2 - связующий раствор периодически распыляли, повторяя циклы со следующей последовательностью:

24 с распыления связующего раствора Фазы-2 со скоростью потока при распылении 78 г/мин при давлении распылителя примерно 80 кПа и давлении в открытом контуре примерно 100 кПа;

5 с остановки 1;

66 с добавления смеси в виде порошка Фазы 1 при скорости добавления порошка 107 г/мин;

30 с остановки;

0 с периода сушки (отсутствие сушки).

Внутреннюю температуру пеллет поддерживали на уровне 21-25°C. Пеллеты с покрытием, полученные таким образом, сушили в течение 2 ч при комнатной температуре, поддерживая их вращение в установке для нанесения покрытия при скорости вращения, составляющей от 0 до 5 об/мин, и потоке воздуха больше 50 м³/ч с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент. При необходимости, высушенные пеллеты могут быть просеяны, и не-

желательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике

Активные пеллеты с покрытием, полученные на предыдущей стадии, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, начиналось вращение и поддерживалась скорость вращения установки для нанесения покрытия 20 об/мин и снижение давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па на протяжении данной стадии покрытия, в то время как раствор покрытия фазы 3 периодически распыляли, повторяя циклы со следующей последовательностью:

60 с распыления раствора покрытия Фазы-3 при скорости потока распыления 46 г/мин и давлении распылителя примерно 100 кПа и давлении в открытом контуре примерно 100 кПа;

15 с добавления талька (с D90 меньше 250 мкм) со скоростью добавления порошка 16,2 г/мин;

15 с остановки;

45 с периода сушки (поток воздуха 50 м³/ч при 40-45°C).

Внутреннюю температуру пеллет поддерживали на уровне 19-24°C. Пеллеты с покрытием, полученные таким образом, сушили на протяжении 1 ч при комнатной температуре посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей от 0 до 5 об/мин, и с потоком воздуха больше 50 м³/ч с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент. При необходимости, высушенные пеллеты могут быть просеяны, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением

Активные пеллеты с покрытием, полученные на предыдущей стадии, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, начиналось вращение и поддерживалась скорость вращения установки для нанесения покрытия 20 об/мин и снижение давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па на протяжении данной стадии покрытия, в то время как фазу 4 - раствор покрытия периодически распыляли, повторяя циклы со следующей последовательностью:

20 с распыления связующего раствора Фазы-4 при скорости потока при распылении 39 г/мин при давлении распылителя примерно 140 кПа и давлении в открытом контуре примерно 160 кПа;

10-с добавления талька (с D90 меньше 250 мкм) со скоростью добавления порошка 17 г/мин;

20 с остановки;

0 с периода сушки (отсутствие сушки).

Внутреннюю температуру пеллет поддерживали на уровне 24-29°C. Пеллеты с покрытием, полученные таким образом, сушили в течение 12 ч при 40-45°C, поддерживая их вращение в установке для нанесения покрытия со скоростью, составляющей от 0 до 5 об/мин, и при потоке воздуха больше 80 м³/ч с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент, с выходом, равным или более высоким чем 93%, рассчитанным посредством деления полученного количества на теоретическое количество x 100.

Пеллет, полученный таким образом, имеет целевой профиль растворения. При необходимости, высушенные пеллеты можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

Пеллеты с модифицированным высвобождением доксиламина сукцината, полученные таким образом, хранили в 25 кг закрытых двойных полиэтиленовых пакетах для пищевых продуктов фармацевтической степени чистоты внутри закрытых барабанов из полиэтилена высокой плотности.

1.4.2. Получение 25 кг масштабной партии множества пеллет пиридоксина гидрохлорида

А. Получение фаз

Фаза 5 - раствор покрытия для получения внешнего покрытия: смешивали 0,679 кг Eudragit L, 10% (мас./мас.), в ацетоне, 68 г воды и 1,758 кг шеллака, (не содержащего воск), 40% (мас./мас.), в этаноле.

В. Способ получения

внутренний активный слой покрытия

Упомянутое выше количество инертных ядер (сахарные сферы из сахара и крахмала), имеющих такой размер частиц, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 710 мкм до 1000 мкм, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, вращение продолжалось и поддерживалась скорость вращения установки для нанесения покрытия 20 об/мин и понижение давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па на протяжении всей данной стадии покрытия, в то время как шеллак, (не содержащий воск), 40% (мас./мас.), в этаноле периодически распыляли, повторяя циклы со следующей последовательностью:

18 с распыления раствора связывания Фазы со скоростью 56 г/мин при давлении распылителя примерно 80 кПа и давлении в открытом контуре примерно 100 кПа;

5 с остановки 1;

9-с добавления гидрохлорида пиридоксина (с D90 меньше 250 мкм) при скорости добавления порошка 233 г/мин;

30 с остановки 2;

0 с периода сушки (отсутствие сушки).

Внутреннюю температуру пеллет поддерживали на уровне 19-24°C. Пеллеты с покрытием, полученные таким образом, сушили в течение 2 ч при комнатной температуре посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия со скоростью, составляющей от 0 до 5 об/мин, при потоке воздуха больше 50 м³/ч с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активный ингредиент. При необходимости, высушенные пеллеты можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением

Активные пеллеты с покрытием, полученные на предыдущей стадии, переносили в установку для нанесения покрытия. Затем, начиналось вращение и поддерживалась скорость вращения установки для нанесения покрытия 20 об/мин и снижение давления внутри установки для нанесения покрытия меньше 100 Па на протяжении данной стадии покрытия, в то время как фаза 4 - раствора для нанесения покрытия периодически распыляли, повторяя циклы со следующей последовательностью:

18 с распыления связующего раствора Фазы 4 при скорости потока при распылении 40 г/мин при давлении распылителя примерно 140 кПа и давлении в открытом контуре примерно 160 кПа;

9 с добавления талька (с D90 меньше 250 мкм) со скоростью добавления порошка 40 г/мин;

20 с остановки;

0 с период сушки (отсутствие сушки).

Внутреннюю температуру пеллет поддерживали на уровне 23-28°C. Пеллеты с покрытием, полученные таким образом, сушили в течение 12 ч при 40-45°C посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия со скоростью, составляющей от 0 до 5 об/мин, при потоке воздуха больше 50 м³/ч с получением высушенных пеллет с покрытием с внутренним активным слоем покрытия, имеющим активным ингредиент, с выходом 93% или больше.

Пеллет, полученный таким образом, имеет целевой профиль растворения. При необходимости, высушенные пеллеты можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывали.

Пеллеты доксиламина сукцината с модифицированным высвобождением, полученные таким образом, хранили в 25 кг закрытых двойных полиэтиленовых пакетах для пищевых продуктов фармацевтической степени чистоты внутри закрытых барабанов из полиэтилена высокой плотности.

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением

На активные пеллеты с покрытием, полученные на предыдущей стадии, фазу 4 распыляли со скоростью потока 100 г/мин. При распылении раствора фазы 4 тальк применяли в твердой форме при скорости добавления твердого вещества 50 г/мин и скорости вращения 16 об/мин, поддерживая внутреннюю температуру пеллет на уровне 17-22°C и поток воздуха меньше 100 м³/ч. Полученные пеллеты с покрытием сушили в течение не меньше чем 8 ч и вплоть до 12 ч при 40-45°C посредством поддержания их вращения в установке для нанесения покрытия при скорости, составляющей 0-10 об/мин и с потоком воздуха больше 130 м³/ч (выход, равный или выше чем 93%).

Пеллет, полученный таким образом, имеет целевой профиль растворения. При необходимости, высушенные пеллеты можно просеивать, и нежелательный размер частиц, порошки и агрегаты отбрасывать.

Пеллеты доксиламина сукцината с модифицированным высвобождением, полученные таким образом, хранили в 50 кг закрытых двойных полиэтиленовых пакетах для пищевых продуктов фармацевтической степени чистоты внутри закрытых барабанов из полиэтилена высокой плотности.

Со способами, упомянутыми выше для получения первого и второго множества пеллет с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению полученные пеллеты доксиламина сукцината имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% пеллет имеют размер частиц от 710 мкм до 1400 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеют вариабельность размера не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 850 мкм до 1250 мкм, измеренную посредством ситового анализа, и полученные пеллеты пиридоксина гидрохлорида имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% пеллет имеет размер частиц от 710 мкм до 1400 мкм, измеряемый посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеет вариабельность размера частиц не более 100 мкм от данного значения, составляющего от 850 мкм до 1250 мкм, измеряемую посредством ситового анализа.

Такие же способы, упомянутые выше, для получения первого и второго множества пеллет с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению можно осуществлять с использованием инертных ядер (сахарные сферы из сахарозы и крахмала), но имеющих размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, измеренный посредством ситового анализа; и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм от данного значения, составляющего от 800 мкм до 900 мкм, измеряемую посредством ситового анализа. В данном случае полученные пеллеты доксиламина сукцината имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% пеллет имеют размер частиц от 800 мкм до 1400 мкм, измеряемый посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеют ва-

риабельность размера частиц не более 75 мкм от данного значения, составляющего от 900 мкм до 1180 мкм, измеренную посредством ситового анализа; и полученные pellets гидрохлорида пиридоксина имеют размер частиц такой, что по меньшей мере 90% pellets имеют размер частиц от 800 мкм до 1400 мкм, измеряемый посредством ситового анализа; и по меньшей мере 90% pellets имеют вариабельность размера частиц не более 75 мкм от данного значения, составляющего от 900 мкм до 1180 мкм, измеряемую посредством ситового анализа.

Наполнение капсул

Каждую твердую капсулу наполняли примерно 60 мг pellets доксиламина с модифицированным высвобождением сукцината и примерно 60 мг pellets с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, как определено выше, с использованием автоматической машины по наполнению капсул Bosch Zанасси E48; с получением капсул, содержащих примерно 10 мг доксиламина сукцината и примерно 10 мг пиридоксина гидрохлорида.

Такие же способы, упомянутые выше, для получения капсул, имеющих примерно 10 мг доксиламина сукцината и примерно 10 мг пиридоксина гидрохлорида, можно осуществлять посредством наполнения капсул примерно 120 мг pellets доксиламина с модифицированным высвобождением сукцината и примерно 120 мг pellets с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению, как определено выше, с использованием автоматической машины по наполнению капсул Bosch Zанасси E48; с получением капсул, содержащих примерно 20 мг доксиламина сукцината и примерно 20 мг гидрохлорида пиридоксина.

2. Тестирование растворения

Профиль растворения

Целевой профиль растворения требует, чтобы и сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина слабо растворялись в условиях желудка, и чтобы основная терапевтическая концентрация была достигнута в кишечном тракте за счет их быстрой скорости растворения. В частности, способ получения по настоящему изобретению делает возможным получение капсул, наполненных такими pellets с модифицированным высвобождением сукцината доксиламина и pellets с модифицированным высвобождением гидрохлорида пиридоксина, которые демонстрируют профиль растворения, в соответствии с которым:

от 5 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяются на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания доксиламина растворяется;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется по меньшей мере более чем 75% исходного содержания доксиламина;

от 5 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1);

затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания пиридоксина растворяется;

затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 75% исходного содержания пиридоксина,

где профиль растворения измеряют, используя прибор USP типа II (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред/буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин.

Условия бани для растворения

Скорость лопасти мешалки: 100 об/мин

Температура среды растворения: 37°C ± 0,5°C

среды растворения: соляная кислота 0,1 н.

объем сосуда: 900 мл

время: 1 час

среды растворения: рН 4,5; 0,05 М ацетатный буфер

объем сосуда: 900 мл

время: 1^{ый} час - 4^{ый} час

среды растворения: рН 6,8; 0,05 М фосфатный буфер

объем сосуда: 900 мл

время: 4^{ый} ч - 7^й ч

Условия хроматографического анализа

Получение образцов: Взять аликвоту приблизительно 10 мл и профильтровать ее через 0,70 мкм мембранный фильтр, затем профильтровать ее через еще один 0,22 мкм мембранный фильтр.

Поток: 1 мл/мин

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

Фазы: метанол в воде

Объем инъекции: 100 мкм

Длина волны возбуждения: 220 нм

Время хроматографирования: 25 мин.

Водная фаза: буфер на основе ацетата аммония 0,06 М рН 5,0 + 0,1% гексансульфонат натрия (PISB6):

Градиент:

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

Результаты

Капсулы по настоящему изобретению, как определено выше и ниже, которые содержат pellets доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, демонстрируют целевой профиль растворения. Таким образом, растворение как доксиламина сукцината, так и пиридоксина гидрохлорида, когда они подвергаются действию условий желудка, составляет по меньшей мере 5% общего количества в 1-ый час, и по меньшей мере 35% доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, спустя 4 часа, растворяется, когда они подвергаются воздействию условий двенадцатиперстной кишки (рН равен 4,5), и по меньшей мере 75% доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, спустя 7 часов, растворяется, когда они подвергаются воздействию условий толстого кишечника.

Тестирование упаковки и стабильности Блистеры:

Капсулы pellets доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению примеров 1.1.1 - 1.1.10, при первичной упаковке в блистер, сделанный из ПВХ/ПВДХ (с одной стороны блистера) и алюминия (с другой стороны блистера), являются стабильными, обеспечивая хранение при 25°C или ниже и 60% относительной влажности.

Капсулы pellets сукцината доксиламина и гидрохлорида пиридоксина по настоящему изобретению примеров 1.1.2; 1.1.4; 1.1.6; 1.1.8 и 1.1.10, при первичной упаковке в блистер, сделанный в AquaVa® или из алюминия (одна сторона блистера) и алюминия (другая сторона блистера), являются стабильными, обеспечивая хранение при 30°C или ниже и 75% относительной влажности.

Бутыли:

Капсулы pellets доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида по настоящему изобретению примеров 1.1.1 - 1.1.10, при первичной упаковке в пластиковые бутылки плюс осушитель, являются стабильными, обеспечивая хранение при 30°C или ниже и 75% относительной влажности.

Ввиду полноты, разные аспекты изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах:

Пункт 1. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая следующее:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

возможно промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где:

размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

Пункт 2. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по п.1, содержащая следующее:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов; и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где:

размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности,

вариабельность размера частиц 75 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

Пункт 3: Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1 или 2, в которой: лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и, более конкретно, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

в частности, лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1400 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и более конкретно вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

в частности, лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее

размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 600 мкм до 1180 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и более конкретно вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 1000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и более конкретно вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

в частности, лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 710 мкм до 850 мкм, измеренный посредством ситового анализа,

и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 70 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

в частности, лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое инертное ядро, имеющее размер частиц такой, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 850 мкм до 1000 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 70 мкм и, в частности, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

Пункт 4. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-3, в которой: размер частиц пеллет первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением является таким, что по меньшей мере 90% пеллет имеет размер частиц от 400 мкм до 1900 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеет вариабельность размера частиц 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и, более конкретно, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

и

размер частиц пеллет второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением является таким, что по меньшей мере 90% пеллет имеет размер частиц от 400 мкм до 1900 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% пеллет имеет вариабельность размера частиц 200 мкм; в частности, вариабельность размера частиц 150 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 100 мкм, в частности, вариабельность размера частиц 75 мкм и, более конкретно, вариабельность размера частиц 50 мкм, измеренную посредством ситового анализа.

Пункт 5. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-4, в которой: размер частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм; и размер частиц пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм;

или в альтернативном варианте,

размер частиц доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм; и размер частиц пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли отличается тем, что имеет D₉₀,

равный или меньше чем 250 мкм; размер частиц одного или более антислеживателей, отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм; и возможно, размер частиц одного или более поробразующих агентов отличается тем, что имеет D₉₀, равный или меньше чем 250 мкм.

Пункт 6. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-5, которая содержит фармацевтически приемлемую соль доксиламина и содержит фармацевтически приемлемую соль пиридоксина; предпочтительно, содержит доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид.

Пункт 7. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-6, которая содержит от 5 мг до 50 мг на пероральную лекарственную форму доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли; и от 5 мг до 50 мг на пероральную лекарственную форму пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

Пункт 8. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-7, где многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением демонстрирует профиль растворения, согласно которому: от 5 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{0M} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1); затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{0M} ч из накопленного раствора растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания доксиламина; затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8

(0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч растворяется по меньшей мере накопленные более чем 75 мас.% исходного содержания доксиламина; и от 5 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в среде 0,1 н. HCl (рН равен 1); затем, среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35 мас.% - 75 мас.% исходного содержания пиридоксина; затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется по меньшей мере более чем 75 мас.% исходного содержания пиридоксина;

где профиль растворения измеряют, используя прибор USP типа 2 (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред / буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин.

Пункт 9. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-8, которая представляет собой капсулу; в частности, твердую капсулу.

Пункт 10. Способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, как определено в любом из пп.1-9, включающий:

(a1) получение первого множества таблеток доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на таблетки доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей и, возможно, одного или более порообразующих агентов, и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, 150 мкм; в частности, 100 мкм; в частности, 75 мкм и, в частности, 50 мкм;

и

(b1) получение второго множества таблеток пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, возможно, одного или более порообразующих агентов и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что по меньшей мере 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа и по меньшей мере 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, 150 мкм; в частности, 100 мкм; в частности, 75 мкм и, в частности, 50 мкм.

Пункт 11. Способ по п.10, где способ включает:

(a1) получение первого множества таблеток доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на таблетки доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b1) получение второго множества таблеток пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на таблетки пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

или в альтернативном варианте

(a1) получение первого множества таблеток доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на таблетки доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b1) получение второго множества таблеток пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на таблетки пиридоксина или

его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Пункт 12. Способ по п.11, включающий:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный

кишечнорастворимый слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, и, возможно, одного или более порообразующих агентов и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где: сумма кишечнорастворимых покрывающих агентов и покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в жидкой смеси для распыления составляет от 10 мас.% до 49 мас.% относительно массы жидкой смеси, и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, одного или более антислеживателей, возможно одного или более порообразующих агентов, и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где: сумма кишечнорастворимых покрывающих агентов и покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в жидкой смеси для распыления составляет от 10 мас.% до 49 мас.% относительно массы жидкой смеси.

Пункт 13. Способ по любому из пп.11 или 12, где способ включает:

(a1) получение первого множества пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия и, возможно, промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер, среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,05 до 1,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение

средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 90:10 до 70:30; и

(b1) получение второго множества пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 2,25 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности, от 80:20 до 60:40.

Пункт 14. Способ по любому из пп.10-13, где способ дополнительно включает предшествующую стадию покрытия отдельно:

возможно (a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра посредством непрерывного периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

или в альтернативном варианте

возможно (a2) пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов, и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

Пункт 15. Способ по п. 14, где способ включает:

возможно (a2) пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей от 5,0 до 6,5 г на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов, и, возможно, одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

где: среднее скорости потока при распылении смеси, содержащей кишечнорастворимые покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 3,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,025 до 0,400 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 85:15 до 95:5; и

(b2) фармацевтически приемлемое инертное ядро посредством распыления, одновременно или поочередно, жидкой смеси, содержащей от 20 мас.% до 45 мас.% одного или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ: где: средняя скорость потока

при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ порошка составляет от 0,50 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ составляет от 25:75 до 40:60.

Пункт 16. Способ по любому из пп.14 или 15, где способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает:

(a3) осуществление покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

или в альтернативном варианте

(a3) осуществление покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более антислежи-

вателей, возможно один или более порообразующих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Пункт 17. Способ по п.16, где способ включает:

(a3) осуществление покрытия фармацевтически приемлемого инертного ядра путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 15 мас.% до 40 мас.% одного или более покрывающих агентов и возможно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и посредством добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли от 18 до 36 мас.% одного или более антислеживателей, возможно один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в форме порошка составляет от 0,95 до 18,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и

среднего скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 15:85 до 30:70.

Пункт 18. Способ по любому из пп.10-17, в котором на каждой из стадий распыления (a1), (a2), (a3), (b1) и (b2) жидкую смесь распыляют при давлении автоматизации распылителя от 60 до 220 кПа и давлении в открытом контуре от 60 до 250 кПа.

Список ссылок 1. WO2013123569

2. WO2016029290

3. European Pharmacopoeia chapter 2.9.38

4. European Pharmacopoeia Doxylamine hydrogen succinate monograph

5. European Pharmacopoeia Pyridoxine hydrochloride monograph

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая:

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более покрывающих агентов и один или более антислеживателей; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и один или более антислеживателей, и

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

фармацевтически приемлемое инертное ядро;

внутренний активный слой покрытия, содержащий терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и один или более покрывающих агентов; и

внешний слой покрытия с модифицированным высвобождением, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и один или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением;

где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра первого и второго множества пеллет является таким, что, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм от данного значения, составляющего 500-1400 мкм, измеренную посредством ситового анализа;

при этом вариабельность размера частиц означает, что от данного значения, по меньшей мере, 90% фармацевтически приемлемых инертных ядер первого и второго множества пеллет имеют размер частиц, составляющий ± 200 мкм от данного значения.

2. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по п.1, в которой первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением дополнительно содержит промежуточный слой покрытия с высвобождением в кишечнике, содержащий один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

3. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по

10. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-9, которая содержит фармацевтически приемлемую соль доксиламина и фармацевтически приемлемую соль пиридоксина; предпочтительно, содержит доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид.

11. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-10, которая содержит:

от 5 мг до 50 мг на пероральную лекарственную форму доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли; и от 5 мг до 50 мг на пероральную лекарственную форму пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли;

в частности, от 10 мг до 20 мг на пероральную лекарственную форму доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 10 мг до 20 мг на пероральную лекарственную форму пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-11, где указанная многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением демонстрирует профиль растворения, согласно которому: от 5 мас.% до 35 мас.% содержания доксиламина растворяется на 1^{ом} ч в 0,1 н. среде HCl (рН равен 1); затем среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35-75 мас.% исходного содержания доксиламина; затем, среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется, по меньшей мере, более чем 75 мас.% исходного содержания доксиламина; и от 5 мас.% до 35 мас.% содержания пиридоксина растворяется на 1^{ом} ч в 0,1 н. среде HCl (рН равен 1); затем среду заменяют средой с рН, равным 4,5 (0,05 М ацетатный буфер), и на 4^{ом} ч из накопленного растворяется более чем 35-75 мас.% исходного содержания пиридоксина; затем среду заменяют средой с рН, равным 6,8 (0,05 М фосфатный буфер), и на 7^{ом} ч из накопленного растворяется, по меньшей мере, более чем 75 мас.% исходного содержания пиридоксина;

где профиль растворения измеряют с использованием прибора USP типа 2 (корзинка), помещая композицию в 900 мл соответствующих сред/буферов при 37°C ± 0,5°C и 100 об/мин.

13. Многоединичная пероральная лекарственная форма с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-12, которая представляет собой капсулу; в частности твердую капсулу; более конкретно твердая капсула выбрана из группы, состоящей из твердой желатиновой капсулы и твердой капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.

14. Способ получения многоединичной пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением, охарактеризованной по любому из пп.1-13, включающий стадии, на которых:

(a1) получают первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением и одного или более антислеживателей, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм и, в частности, не более 75 мкм; и

(b1) получают второе множество пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем добавления одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением, где размер частиц фармацевтически приемлемого инертного ядра является таким, что, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют размер частиц от 300 мкм до 1700 мкм, измеренный посредством ситового анализа, и, по меньшей мере, 90% инертных ядер имеют вариабельность размера частиц не более 200 мкм, измеренную посредством ситового анализа; в частности, не более 150 мкм; в частности, не более 100 мкм; и, в частности, не более 75 мкм.

15. Способ по п.14, где на стадии (a1) получают первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, дополнительно имеющие промежуточный кишечнорастворимый слой покрытия;

где стадия (a1) дополнительно включает добавление одного или более порообразующих агентов и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где стадия (b1) дополнительно включает добавление одного или более порообразующих агентов и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

16. Способ по п.15, где указанный способ включает стадии, на которых:

(a1) получают первое множество пеллет доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты доксиламина или его

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрытие, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; средняя скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,05 до 1,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и средней скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности от 90:10 до 70:30; и

(b1) получают второе множество пеллет пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли с модифицированным высвобождением посредством нанесения покрытия на пеллеты пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 1,0 до 7,5 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов, от 10,0 до 35,0 мас.% одного или более покрывающих агентов с модифицированным высвобождением в массовом соотношении от 5:95 до 30:70 и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 5,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; средняя скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,10 до 2,25 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и средней скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 90:10 до 60:40, в частности от 80:20 до 60:40.

19. Способ по любому из пп.14-18, где указанный способ дополнительно включает предшествующую стадию нанесения покрытия по отдельности:

возможно, (a2) на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) на фармацевтически приемлемое инертное ядро путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтически эффективное количество пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

или в альтернативном варианте

возможно, (a2) на пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(b2) на фармацевтически приемлемое инертное ядро путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

20. Способ по п.19, где указанный способ включает:

возможно, (a2) пеллеты доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющие внутренний активный слой покрытия, путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 5 до 15 мас.% одного или более кишечнорастворимых покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей от 5,0 до 6,5 г на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер смеси в твердой форме, содержащей один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; где: средняя скорости потока при распылении смеси, содержащей кишечнорастворимые покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 3,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; средняя скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 0,025 до 0,400 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и средней скорости добавления твердых веществ смеси в твердой форме составляет от 85:15 до 95:5; и

(b2) фармацевтически приемлемое инертное ядро посредством распыления, одновременно или поочередно, жидкой смеси, содержащей от 20 мас.% до 45 мас.% одного или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления,

одновременно или поочередно, в форме порошка терапевтически эффективного количества пиридоксина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ: где средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ порошка составляет от 0,50 до 9,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ составляет от 25:75 до 40:60.

21. Способ по любому из пп.19 или 20, где указанный способ дополнительно включает дополнительную стадию, которая включает:

(а3) нанесение покрытия на фармацевтически приемлемое инертное ядро путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов, терапевтически эффективного количества доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

или в альтернативном варианте

(а3) нанесение покрытия на фармацевтически приемлемое инертное ядро путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей один или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, один или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

22. Способ по п.21, где указанный способ включает:

(а3) нанесение покрытия на фармацевтически приемлемое инертное ядро путем непрерывного или периодического распыления жидкой смеси, содержащей от 15 мас.% до 40 мас.% одного или более покрывающих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и добавления, одновременно или поочередно, смеси в форме порошка, содержащей терапевтически эффективное количество доксиламина или его фармацевтически приемлемой соли, от 18 до 36 мас.% одного или более антислеживателей, возможно, один или более порообразующих агентов и, возможно, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ;

где: средняя скорость потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, составляет от 0,30 до 4,50 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; среднее скорости добавления твердых веществ смеси в форме порошка составляет от 0,95 до 18,00 г/мин на кг фармацевтически приемлемых инертных ядер; и соотношение средней скорости потока при распылении смеси, содержащей покрывающие агенты, и среднего скорости добавления твердых веществ смеси в форме порошка составляет от 15:85 до 30:70.

23. Способ по любому из пп.21, 22, в котором на каждой из стадий распыления (а1), (а2), (а3), (b1) и (b2) жидкую смесь распыляют при давлении распыления распылителя от 60 до 220 кПа и давлении в открытом контуре от 60 до 250 кПа.

