

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491388** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.07.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/4402* (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(54) **КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ
ДОКСИЛАМИН И ПИРИДОКСИН**

(86) PCT/TR2021/051318

(87) WO 2023/101620 2023.06.08

(71) Заявитель:
**ИЛКО ИЛАДЖ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.Ш. (TR)**

(72) Изобретатель:

**Онджел Хатидже, Пинарбасли Онур,
Билгин Феристах, Коксел Озген
Бахар, Атилган Нурдан, Айбей
Доганай Асуман, Сарраджоглу
Нагехан (TR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической таблетированной композиции замедленного высвобождения без дезинтегранта, включающей сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина в качестве активных ингредиентов. Оно относится к способу приготовления указанной композиции с определенным соотношением маннитола и двухосновного фосфата кальция в качестве разбавителя/наполнителя, обеспечивающим превосходную стабильность при хранении производимых таблеток.

**202491388
A1**

202491388

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581589EA/032

КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДОКСИЛАМИН И ПИРИДОКСИН

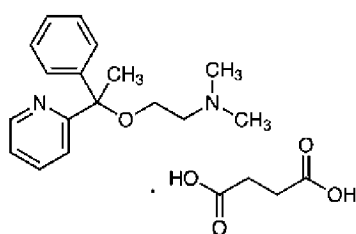
Область техники:

Настоящее изобретение относится к разработке фармацевтической таблетированной композиции замедленного высвобождения без дезинтегранта, включающей доксиламин и пиридоксин, способа производства указанной композиции с таблетками, обеспечивающими стабильность хранения при высокой температуре и поглощении влаги.

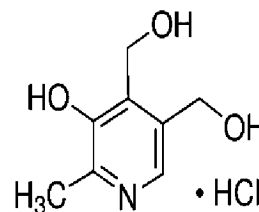
Уровень техники:

Доксиламин сукцинат - это антигистамин первого поколения, используемый в качестве кратковременного седативного и снотворного средства (средства для сна) или в комбинированных препаратах для ночного облегчения аллергии и простуды. Его химическое название - N,N-диметил-2-[1-фенил-1-(2-пиридилил)этокси]-, бутандиоат (1:1) с молекулярной формулой $C_{17}H_{22}N_2O - C_4H_6O_4$. Доксиламин сукцинат хорошо растворим в воде и спирте, легко растворим в хлороформе и слабо растворим в эфире и бензоле.

Пиридоксина гидрохлорид, также известный как витамин В6, - это форма витамина В6, которая часто встречается в продуктах питания и используется в качестве биологически активной добавки. В качестве добавки он используется для лечения и профилактики дефицита пиридоксина, сидеробластической анемии, пиридоксин-зависимой эпилепсии, некоторых метаболических нарушений, побочных эффектов или осложнений при использовании изониазида, а также некоторых видов отравления грибами. Химическое название - 5-гидрокси-6-метил-3,4-пиридин диметанола гидрохлорид с молекулярной формулой $C_8H_{11}NO_3 - HCl$. Пиридоксина гидрохлорид легко растворим в воде, слабо растворим в спирте и нерастворим в эфире. Доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид представлены химическими формулами, как показано ниже.



Доксиламина сукцинат



Пиридоксина гидрохлорид

Комбинация доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида с замедленным высвобождением (по 10 мг) была представлена на рынке в 1950-х годах для лечения тошноты и рвоты при беременности (NVP). Эти два компонента проявляли синергетическое противотошнотное действие. Доксиламина сукцинат (антигистамин) и

пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) обеспечивают противорвотную и противорвотную активность. Отсроченное действие доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида позволяет ночной дозе быть эффективной в утренние часы, когда пациент нуждается в ней больше всего.

В EP1397133B1 раскрыта формула быстрого действия, включающая дезинтегрант, предпочтительно в форме таблетки с энтеральным покрытием, для лекарственного средства, содержащего синергический дуэт активных ингредиентов, а именно доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид. В данном патенте не рассматриваются проблемы стабильности таблеток в присутствии тепла и влаги.

WO2013/082706A1 раскрывает фармацевтическую композицию замедленного высвобождения без дезинтегрантов, содержащую доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид для лечения тошноты и рвоты во время беременности для перорального приема, включающую ядро и энтеральное покрытие. В этом патенте не говорится о проблемах стабильности таблеток в присутствии тепла и влаги.

Доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид в настоящее время продаются в виде таблеток с энтеральным покрытием для замедленного высвобождения под торговым названием Diclectin® (Duchesnay Inc.). В ходе исследований, проведенных с референтным препаратом, было отмечено, что коммерчески доступные продукты имеют тенденцию к нарушению стабильности.

Коммерчески доступный эталонный продукт доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид в таблетках с энтеральным покрытием имеет свойство растрескиваться на поверхности таблетки во время хранения в присутствии тепла и влаги. Однако из-за трещин на поверхности таблеток могут возникнуть проблемы, которые могут привести к преждевременному высвобождению активных веществ из лекарственных форм. Трещины, образующиеся на поверхности таблеток в условиях стабильности, приводят к высвобождению действующего вещества из таблетки в кислой среде, где высвобождение действующего вещества не ожидается. Другими словами, таблетки не стабильны в отношении растворения. Это создает проблемные ситуации, поскольку ожидаемые профили высвобождения не могут быть достигнуты в тестах растворения таблеток *in-vitro*. Однако в уровне техники отсутствуют ссылки, посвященные проблемам образования трещин в таблетках и, соответственно, влиянию на специфическое высвобождение активного вещества при хранении в условиях стабильности. Препараты для перорального применения, описанные в предшествующем уровне техники, требуют дальнейшего усовершенствования в свете чувствительной к теплу и влаге природы таблеток. Поэтому существует необходимость в разработке рецептуры для приготовления стабильной комбинации доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида с отсроченным высвобождением в таблетках, которые не подвергаются растрескиванию из-за высокой температуры и поглощения влаги и, следовательно, обеспечивают отличную стабильность при хранении.

Настоящее изобретение направлено на решение этой проблемы и обеспечивает ее

решение. Таким образом, настоящие изобретатели разработали не содержащую дезинтегрантов пероральную таблетированную композицию, включающую доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид, имеющую профиль растворения, на который не влияют свойства растворения лекарственной формы, даже условия стабильности.

Описание изобретения:

Настоящее изобретение относится к разработке рецептуры таблетки без дезинтегранта, на которую меньше влияют неблагоприятные условия хранения, и способа ее производства.

Основной задачей настоящего изобретения является разработка бездезинтегрантной таблетированной формы с замедленным высвобождением, включающей доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид, которая обладает желаемой стабильностью в отношении поведения при растворении.

Другим объектом настоящего изобретения является разработка стабилизированной бездезинтегрантной рецептуры доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, обладающей заметным улучшением образования трещин в течение срока годности при использовании определенного соотношения маннитола и дибазового фосфата кальция, что преодолевает недостатки способов, описанных в предшествующем уровне техники.

Настоящее изобретение относится к производству не содержащей дезинтегрантов таблетированной композиции доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида с энтеральным покрытием, поддерживающей специфические профили растворения *in-vitro* в соответствии с условиями стабильности для обеспечения желаемого места высвобождения терапевтически эффективного количества терапевтических агентов в желудочно-кишечном тракте путем использования определенного соотношения маннитола и дибазового фосфата кальция в рецептуре, которая преодолевает недостатки трещин, образующихся в таблетках.

Настоящее изобретение предоставляет стабилизированную без дезинтегранта формулу доксиламина сукцината и пиридоксина HCl с замедленным высвобождением и способ производства с использованием определенного соотношения маннитола и дибазового фосфата кальция с прямым сжатием.

Согласно одному из вариантов реализации, фармацевтическая композиция замедленного высвобождения без дезинтегранта, включающая доксиламин и пиридоксин или их фармацевтически приемлемые соли, включает маннитол и дибазидный фосфат кальция в весовом соотношении от 3:1 до 1:3.

Согласно другому варианту реализации, фармацевтическая композиция замедленного высвобождения без дезинтегранта, включающая доксиламин и пиридоксин или фармацевтически приемлемые их соли, включает маннитол и дибазидный фосфат кальция в весовом соотношении 3:1 или менее, в весовом соотношении 2:1 или менее, в весовом соотношении 1:1 или менее, в весовом соотношении 1:2 или менее, в весовом соотношении 1:3.

Настоящее изобретение обеспечивает действие двух не связанных между собой

соединений. Доксиламина сукцинат (антигистамин) и пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) обеспечивают противотошнотную и противорвотную активность. Отсроченное действие состава позволяет ночной дозе быть эффективной в утренние часы, когда пациент нуждается в ней больше всего. Стах доксиламина и пиридоксина достигается в течение 7,5 и 5,5 часов, соответственно.

Одной из проблем доксиламина сукцината является его высокая гигроскопичность (склонность к поглощению влаги), что может привести к необходимости создания специальных условий производства или сложности сохранения свойств лекарственных форм в течение длительного периода времени. Доксиламина сукцинат также страдает от недостатка несовместимости с некоторыми фармацевтическими эксципиентами, что приводит к деградации и увеличению примесей в содержащем их фармацевтическом препарате. По этим причинам разработка пероральных препаратов, содержащих доксиламина сукцинат, может считаться сложной задачей.

Известно, что пиридоксин и его гидрохлоридная соль очень неустойчивы к воздействию тепла и света. Поэтому желательно предоставить композиции, содержащие гидрохлорид пиридоксина с улучшенной стабильностью.

Энтеральные покрытия использовались в течение многих лет для задержания высвобождения препарата из перорально проглатываемых лекарственных форм. В зависимости от состава и/или толщины, энтеральные покрытия устойчивы в течение требуемых периодов времени до высвобождения терапевтических агентов в нижнюю часть желудочно-кишечного тракта, особенно в толстый кишечник или толстую кишку.

Таким образом, составы для перорального применения, раскрытые в предшествующем уровне техники, требуют дальнейших усовершенствований в свете чувствительной к теплу и влаге природы таблеток. Кроме того, хотелось бы получить улучшенные стабильные пероральные составы, чтобы преодолеть тенденцию доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, покрытых энтеральной оболочкой, к нежелательному растрескиванию в таблетированных составах наряду с вышеупомянутыми ограничениями. Было высказано предположение, что трещины в покрытии могут возникать в условиях хранения. Эти трещины в оболочке могут привести к ненадежному или непостоянному высвобождению терапевтического агента в нужной области желудочно-кишечного тракта.

Термин «активный ингредиент» или «активный фармацевтический ингредиент» означает любой компонент, который предназначен для обеспечения фармакологической активности или другого прямого эффекта в диагностике, лечении, смягчении, терапии или профилактике заболеваний, или для воздействия на структуру или любую функцию организма человека или других животных. В настоящем изобретении активными ингредиентами являются доксиламин и пиридоксин или их фармацевтически приемлемые соли, эфиры и сольваты. В частности, в настоящем изобретении активными ингредиентами являются сукцинат доксиламина и гидрохлорид пиридоксина.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству

доксиламина и пиридоксина или их солей, или их комбинации, которое является количеством, достаточным для лечения, как определено в настоящем документе, при введении субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Термин «фармацевтическая композиция без дезинтегранта» относится к фармацевтической композиции доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, которая не содержит никакого дезинтегранта.

Термин «фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением» относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей энтеральное покрытие, которое противостоит высвобождению активных веществ при низком pH желудочной жидкости, однако обеспечивает быстрое высвобождение лекарства при более высоком pH двенадцатиперстной кишки. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением оптимально работает, если ее принимать за 4-6 часов до предполагаемого начала симптомов. Таким образом, активные ингредиенты доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид высвобождаются в более позднее время, чем непосредственно после введения, и обеспечивают плазменные концентрации активных ингредиентов со временем в пределах терапевтического диапазона активного ингредиента в течение определенного периода времени, и включает в себя композиции «продолжительного высвобождения», «расширенного высвобождения», «модифицированного высвобождения», «замедленного высвобождения» и «устойчивого высвобождения».

Термин «энтеральное покрытие» относится к покрытию, состоящему из одного или нескольких слоев, обычно устойчивых к распаду в желудочной жидкости человека, но распадающихся в кишечной жидкости, а также к покрытиям, которые распадаются очень медленно в желудочной жидкости человека, но более быстро в кишечной жидкости.

Энтеральные покрытия состоят из pH-чувствительных полимеров, что означает, что покрытие остается неповрежденным в кислой среде желудка, а затем растворяется в более щелочной среде тонкого кишечника. Энтеральная защита твердых пероральных лекарственных форм необходима для предотвращения раздражения слизистой оболочки желудка, защиты препарата, который нестабилен в желудочной жидкости, или для задержки высвобождения для местного высвобождения в кишечнике.

Термин «стабильный», используемый в настоящем документе, означает, что таблетка с энтеральным покрытием сохраняет свои физические и химические свойства при хранении. В частности, таблетки высвобождают терапевтически эффективные количества активных ингредиентов доксиламина сукцината и пиридоксина HCl в специфической области высвобождения после производства (то есть изначально) и при хранении в течение всего срока годности. Если конструкция лекарственной формы включает энтеральную оболочку, тест на растворение включает две стадии: кислую стадию, чтобы продемонстрировать целостность энтеральной оболочки, и стадию высвобождения лекарственного средства при более высоком pH. Количество высвобождаемого препарата на кислотной стадии обычно ограничивается 10% или менее

от заявленного содержания. В частности, эти продукты подразумевают применение методов растворения FDA для таблеток с расширенным высвобождением доксиламина сукцината/пиридоксина HCl. Предлагаемый FDA метод растворения для энтеральных таблеток требует, чтобы продукт выдерживал перемешивание (лопаткой при 100 об/мин) в искусственной желудочной жидкости (0,1 N соляная кислота, 1000 мл) при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, высвобождая менее 10% доксиламина сукцината и пиридоксина гидроксида в течение 2 часов (120 минут), при этом растворяясь в лопатке при 100 об/мин в течение 30 минут при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ с 0,2 М натрий-фосфатным буфером pH 6,8 (1000 мл). Критической ситуацией в процессе растворения является обеспечение того, чтобы свойства препарата с замедленным высвобождением оставались нерастворенными в кислой среде после производства и в течение всего процесса стабильности. Это также считается стабильностью растворения. Стабильность продуктов может быть определена с помощью исследований растворения in-vitro в реальном времени или в условиях хранения.

Препарат настоящего изобретения содержит сердцевину, покрытую энтеральной оболочкой. Ядро включает активные ингредиенты доксиламина сукцинат и пиридоксина гидрохлорид, а также неактивные вспомогательные вещества, такие как разбавитель/наполнитель, связующее вещество, смазка и другие фармацевтически приемлемые нетерапевтические агенты.

Разбавитель/наполнитель, используемый в композиции настоящего изобретения, может представлять собой одно или несколько соединений, способных обеспечивать компактность и хорошую текучесть. Подходящие разбавители/наполнители включают, но не ограничиваются ими, лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу), дигидратированный или безводный дибазовый фосфат кальция, карбонат кальция, сульфат кальция и другие, известные в данной области техники. В настоящем изобретении предпочтительными являются маннит и дибазовый фосфат кальция.

Связующие вещества используются для придания рецептуре таблеток когезивных свойств и, таким образом, обеспечивают сохранение целостности таблетки после уплотнения. Подходящие связующие материалы включают, но не ограничиваются ими, микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и мальтодекстрин), полиэтиленгликоль, воски, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, целлюлозные полимеры (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и тому подобные). В настоящем изобретении предпочтительно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу.

Смазочные материалы могут быть использованы при изготовлении некоторых лекарственных форм, и обычно они используются при изготовлении таблеток. В настоящем изобретении лубрикант добавляют непосредственно перед стадией таблетирования и смешивают с составом в течение минимального периода времени для получения хорошей дисперсии. Подходящие смазывающие вещества включают, но не

ограничиваются ими, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат алюминия, тальк, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксидные полимеры, лейцин и другие, известные в данной области техники. В настоящем изобретении предпочтительным является стеарат магния.

Следующие примеры представляют собой различные варианты осуществления настоящего изобретения. Примеры приведены исключительно с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения настоящего изобретения, поскольку возможны многие их вариации без отхода от духа и объема изобретения.

Пример 1. Методы производства

В рецептуре использовался эталонный препарат, выпускаемый компанией Duchesnay Inc. под торговой маркой Diclectin®. Разработка рецептуры началась с изучения физических свойств, химических свойств, растворимости и фармакокинетических свойств активных ингредиентов, а для получения доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида было применено энтеральное покрытие таким образом, чтобы оно раскрывалось в тощей и подвздошной части желудочно-кишечного тракта, где происходит всасывание активных ингредиентов.

Особенно для того, чтобы предотвратить чувствительность активных ингредиентов к влаге и появление трещин на таблетке под воздействием влаги, был выбран метод прямого смешивания, а в качестве наполнителя-разбавителя использовались маннитол и дибазидный фосфат кальция. После завершения разработки рецептуры основных таблеток, выбора подходящих агентов для нанесения пленочного и энтерального покрытия, нанесения покрытия с соответствующей скоростью и определения параметров процесса нанесения покрытия был сформирован готовый продукт.

Настоящее изобретение представляет собой фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением без дезинтегрантов для перорального приема, включающую: (а) доксиламина сукцинат и пиридоксина гидроксид в качестве активных фармацевтических ингредиентов, (б) маннитол и дибазид фосфата кальция дигидрат в качестве разбавителя/наполнителя, (в) гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве связующего, (г) магния стеарат в качестве смазки, (д) одно или несколько пленочных покрытий и энтеральное покрытие. Входящие в состав вспомогательные вещества определены международными фармакопеями, и их использование в фармацевтических продуктах является общепринятым.

Таблетированная композиция согласно настоящему изобретению включает от 1 до 10 масс.% доксиламина сукцината; от 1 до 10 масс.% пиридоксина гидрохлорида; от 20 до 68 масс.% дибазового фосфата кальция; от 20 до 68 масс.% маннитола; от 1 до 5 масс.% гидроксипропилметилцеллюлозы; от 0,2 до 2 масс.% стеарата магния; и одно или несколько пленочных и энтеральных покрытий.

В настоящем изобретении способ представляет собой прямое сжатие и включает следующие стадии:

- а) смешивание доксиламина сукцината, пиридоксина гидрохлорида,

гидроксипропилметилцеллюлозы и маннитола в подходящем блендере;

б) смешивание приготовленной смеси в кубическом миксере,

в) добавление стеарата магния в приготовленную смесь (б) и перемешивание,

д) прессование полученной на этапе (с) смеси с помощью ротационного таблеточного пресса,

д) покрытие таблеток (д) одним или несколькими пленочными и энтеральными покрытиями.

В таблице 1 приведены шесть рецептур (содержащих эквивалентные уровни активных веществ, связующего и смазки), которые демонстрируют влияние используемого весового соотношения маннитола и дибазового фосфата кальция на результаты долгосрочной стабильности полученных таблеток с энтеральным покрытием.

Таблица 1. Составы с различным весовым соотношением, проверенные на стабильность

Маннитол: дибазовый фосфат кальция	
Формула 1	4 : 1
Формула 2	3 : 1
Формула 3	2 : 1
Формула 4	1 : 1
Формула 5	1 : 2
Формула 6	1 : 3

Пример 2. Профили растворения

Сравнительные испытания на растворение проводились на основе предложенных FDA методов растворения для таблеток пролонгированного высвобождения доксиламина сукцината/пиридоксина гидрохлорида. Согласно предложенному FDA методу растворения для энтеральных таблеток, продукт должен выдерживать перемешивание (лопаткой при 100 об/мин) в искусственной желудочной жидкости (0,1 N соляная кислота, 1000 мл) при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, высвобождая менее 10% доксиламина сукцината и пиридоксина гидроксида в течение 2 часов (120 минут), при этом растворяясь в лопатке при 100 об/мин в течение 30 минут при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ с 0,2 M натрий-фосфатным буфером pH 6,8 (1000 мл). Приведенные выше примеры композиций (Формулы 1-6), содержащих доксиламина сукцинат и пиридоксин HCl, были протестированы *in vitro* и сравнены с коммерческим эталонным препаратом Diclectin®.

В результате анализа растворения, проведенного в среде pH 1,2 в течение 2 часов, не наблюдалось высвобождения доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида как в испытуемых препаратах, так и в эталонном продукте, как и ожидалось от энтеральных таблеток. Таким образом, сравнительные результаты f2 (табл. 2) относятся к среде pH 6,8, а затем к среде pH 1,2 в течение 2 часов.

Таблица 2. Результаты сравнительного растворения f2 испытуемых препаратов (рецептуры 1-6) с эталонным препаратом Диклектин® в среде с pH 6,8 и

последующими 2 часами в среде с рН 1,2.

	Доксиламин	Пиридоксин
Формула 1	$f_2: 63$	$f_2: 60$
Формула 2	$f_2: 70$	$f_2: 63$
Формула 3	$f_2: 75$	$f_2: 71$
Формула 4	$f_2: 83$	$f_2: 81$
Формула 5	$f_2: 66$	$f_2: 75$
Формула 6	$f_2: 74$	$f_2: 73$

Пример 3. Исследования стабильности

Стабильность лекарственной субстанции является важным фактором при производстве безопасных и эффективных фармацевтических продуктов. Исследования стабильности должны быть представлены любым заявителем, желающим получить разрешение на производство нового фармацевтического продукта. Требования к исследованиям стабильности изложены, например, в Фармакопее США, в Правилах надлежащей производственной практики (GMP), а также в Руководствах FDA и ICH. Проблемы со стабильностью могут быть вызваны факторами окружающей среды, такими как влажность, температура и т.д. Физическая и химическая стабильность может быть проверена обычным способом, например, таблетки с замедленным высвобождением доксиламина сукцината - пиридоксина гидрохлорида могут быть проверены путем измерения растворения и анализа активных веществ, продуктов деградации и внешнего вида.

Физическая стабильность означает, что состав остается абсолютно неизменным в течение всего срока годности и не претерпевает никаких изменений во внешнем виде, органолептических свойствах (цвет, запах и вкус), твердости, хрупкости, размере частиц и т.д. Кроме того, физическая стабильность влияет на фармацевтическую элегантность, равномерность содержания лекарственного вещества и скорость высвобождения препарата. Общий вид таблеток, их визуальная идентичность и общая элегантность важны для потребительского восприятия и однородности от партии к партии, общей однородности от таблетки к таблетке, а также для контроля бесперебойного производства. Контроль общего вида таблеток включает в себя измерение размера, формы, цвета, наличия или отсутствия запаха, вкуса, текстуры поверхности, физических дефектов и консистенции, а также разборчивости любой идентифицирующей маркировки.

В литературе имеются исследования стабильности и того, при каких условиях молекулы доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида подвергаются деградации, и в них говорится, что оба активных вещества разлагаются на некоторые продукты деградации при воздействии тепла, света или окисления. В частности, показано, что пиридоксина гидрохлорид является высокочувствительной молекулой, поскольку он подвергается деградации до 30% при воздействии окисления, тепла или света.

Для изучения физической и химической стабильности препаратов были проведены исследования стабильности в соответствии с рекомендациями ICH Q1A (R2) по проверке стабильности новых лекарственных веществ и лекарственных препаратов при различных условиях ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и $75\%\pm 5\%$ относительной влажности, $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и $65\%\pm 5\%$ относительной влажности, $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и $60\pm 5\%$).

В ускоренном режиме стабильности ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% относительной влажности) по результатам исследования эталонного продукта было отмечено, что продукт деградации активного вещества пиридоксина гидрохлорида значительно увеличился и в таблетках образовались трещины. Эти результаты характеризуют физико-химическую нестабильность эталонного продукта при высокой температуре.

Краткосрочные сравнительные данные стабильности композиций настоящего изобретения (рецептуры 1-6) при высокой температуре приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительные результаты стабильности

Продукт	Внешний вид	Через 3 месяца при температуре 40С состояние стабильности	
		Кислотная стадия	Буферная стадия
Формула 1	Появились трещины	Не подходит	X*
Формула 2	Пригодно/ Без трещин	Подходит	Подходит
Формула 3	Пригодно/ Без трещин	Подходит	Подходит
Формула 4	Пригодно/ Без трещин	Подходит	Подходит
Формула 5	Пригодно/ Без трещин	Подходит	Подходит
Формула 6	Пригодно/ Без трещин	Подходит	Подходит

* Поскольку таблетки показали высокое высвобождение в кислой среде, исследование растворения в основной среде не проводилось.

Влияние на стабильность растворения предлагаемого изобретения представлено в таблице 2. Тест на растворение *in vitro* обычно применяется для проверки стабильности композиции в отношении профиля растворения. Из результатов, приведенных в таблице 3, видна связь между соотношением маннита и дибазид кальция фосфата с образованием трещин и, следовательно, растворением *in vitro* после условий стабильности.

В соответствии с результатами, полученными в ходе исследований в ускоренных условиях, для дальнейших исследований была выбрана рецептура 4. Сравнительный профиль растворения *in-vitro* настоящего изобретения (рецептура 4) и эталонного продукта (Diclectin®) приведен на рисунке 1, который относится к среде pH 6,8, а затем к среде pH 1,2 в течение 2 часов (в среде pH 1,2 в течение 2 часов не наблюдалось высвобождения доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида). Испытания на длительную стабильность были проведены для рецептуры 4, и результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты долгосрочной стабильности рецептуры 4

	Характеристики	После 3 месяца при 40С	После 12 месяцев при 30С	После 36 месяцев при 25С
Внешний вид	Трещины не должны появляться.	Подходит	Подходит	Подходит
Анализ	Должно составлять 95,0% - 105,0%	D: 101.0% P: 99.2%	D: 98.3% P: 102.5%	D: 98.8% P: 97.0%
Растворение	Кислотная среда: Макс. 10% высвобождения через 120 минут	D: 0% P: 0%	D: 0% P: 0%	D: 0% P: 0%
	Буферная среда: Мин. 75% высвобождения через 30 минут	D: 89% P: 88%	D: 100% P: 97%	D: 97% P: 96%

* D - доксиламин и P - пиридоксин

Пример 4. Исследование биоэквивалентности

Согласно руководству USFDA «Исследования биодоступности и биоэквивалентности перорально принимаемых лекарственных средств - общие положения», биоэквивалентность определяется как: «отсутствие значительной разницы в скорости и степени, с которой активный ингредиент или активное вещество в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах становится доступным в месте действия препарата при приеме в той же молярной дозе в аналогичных условиях в соответствующим образом разработанном исследовании».

Таблетки, полученные по настоящему изобретению (рецептура 4), были признаны биоэквивалентными эталонному препарату Диклектин® в исследовании биоэквивалентности, проведенном на нормальных, здоровых, взрослых, женских субъектах в условиях голодания.

РИСУНКИ:

Рисунок 1. Профили растворения in-vitro испытуемого продукта - рецептуры 4 (таблетки с замедленным высвобождением доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида) и эталонного продукта (Диклектин®) в среде с pH 6,8, затем в среде с pH 1,2 в течение 2 часов (высвобождение доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида не наблюдалось в среде с pH 1,2 в течение 2 часов); а) для доксиламина и б) для пиридоксина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция замедленного высвобождения, включающая доксиламин и пиридоксин или их фармацевтически приемлемые соли, где указанная композиция не содержит дезинтегранта и включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении от 3:1 до 1:3.
2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении 3:1 или менее.
3. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении 2:1 или менее.
4. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении 1:1 или менее.
5. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении 1:2 или менее.
6. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный фосфат кальция в весовом соотношении 1:3.
7. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает сукцинат доксиламина.
8. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает гидрохлорид пиридоксина.
9. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция приготовлена методом прямого сжатия.
10. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает ядро таблетки с энтеросолюбильным покрытием.
11. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанная композиция включает ядро таблетки с активными ингредиентами и разбавителем/ наполнителем, связующим веществом, смазывающим веществом и другими фармацевтически приемлемыми не-терапевтическими агентами.
12. Фармацевтическая композиция по пункту 11, где указанная композиция включает маннитол и двухосновный дигидрат фосфата кальция в качестве разбавителя/ наполнителя.
13. Фармацевтическая композиция по пункту 12, где указанная композиция включает от 20 до 68 масс.% двухосновного фосфата кальция; и от 20 до 68 масс.% маннитола.
14. Фармацевтическая композиция по пункту 11, где указанная композиция включает гидроксипропилметил целлюлозу в качестве связующего вещества.
15. Фармацевтическая композиция по пункту 11, где указанная композиция включает стеарат магния в качестве смазывающего вещества.
16. Фармацевтическая композиция по пункту 11, где указанную композицию готовят следующим образом:

а) смешивают сукцинат доксиламина, пиридоксин HCl, гидроксипропилметил целлюлозу и маннитол в подходящем блендере;

б) смешивают подготовленную смесь в кубическом миксере,

с) добавляют стеарат магния в приготовленную смесь (б) и смешивают,

д) сжимают полученную смесь на этапе (с) с использованием ротационного таблеточного пресса,

е) покрывают таблетки, полученные на этапе (д), одним или несколькими пленочными покрытиями и энтеросолюбильными покрытиями.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-16, где указанная композиция используется для лечения тошноты и рвоты во время беременности.

По доверенности

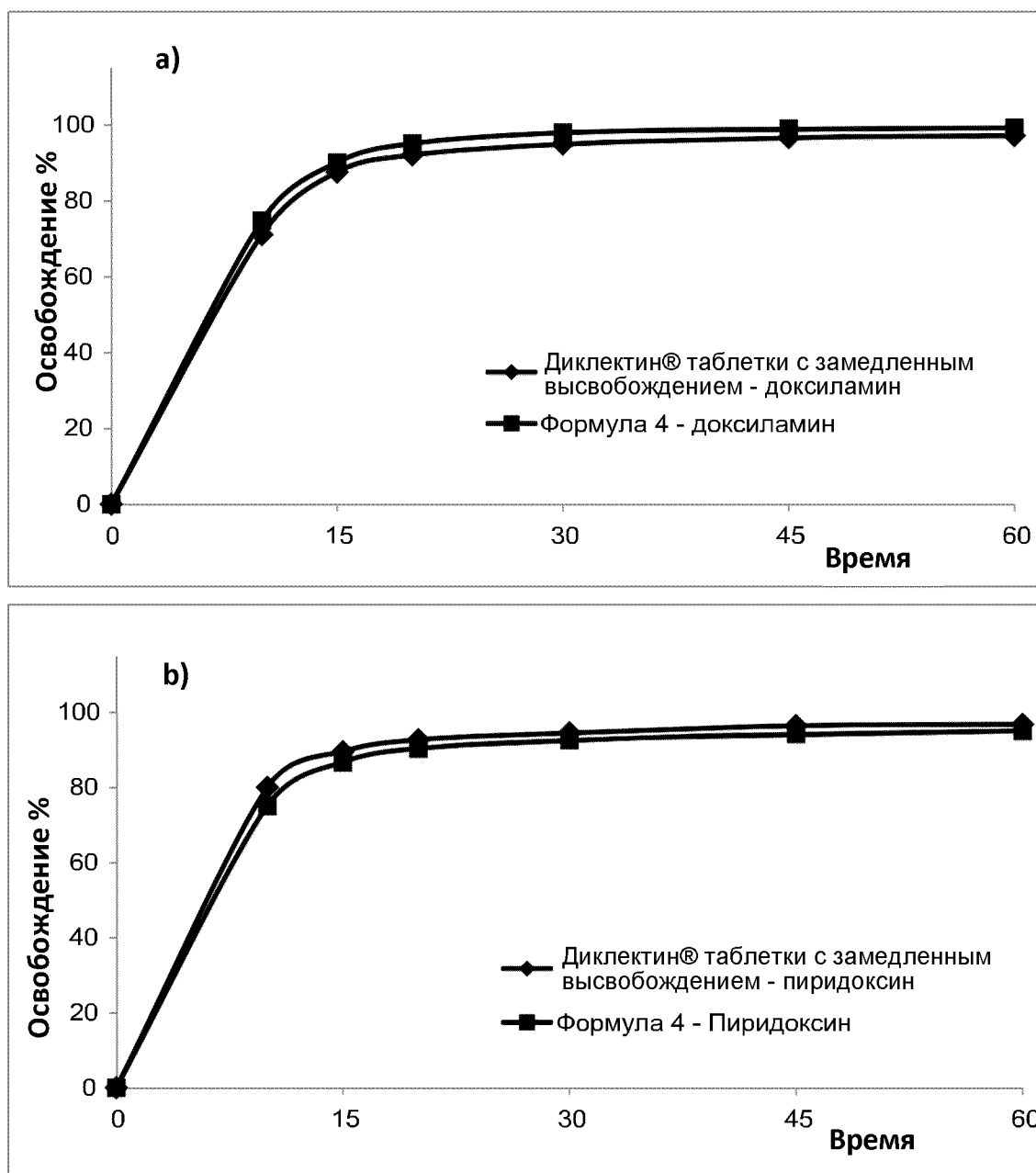


Рисунок 1