



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/14 (2024.08); A61K 31/00 (2024.08); A61K 47/00 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2021127588, 21.02.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.02.2020

Дата регистрации:
03.09.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.02.2019 US 62/809,293

(43) Дата публикации заявки: 22.03.2023 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 03.09.2024 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.09.2021

(86) Заявка РСТ:
GB 2020/050419 (21.02.2020)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2020/169988 (27.08.2020)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАКЛАФЛИН, Розалин (GB),
ХОУС, Саймон Эндрю Мартин (GB),
УАЙТХАУЗ, Джонатон (GB)

(73) Патентообладатель(и):

КАТАЛЕНТ Ю.КЕЙ. СУИНДОН
ЗАЙДИС ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 1405635 A1, 07.04.2004. WO
0247607 A2, 20.06.2002. EP 0636365 A1,
01.02.1995. WO 2006045830 A1, 04.05.2006. WO
9222369 A1, 23.12.1992.

(54) МИНИМИЗАЦИЯ АЭРАЦИИ СУСПЕНЗИЙ В ХОДЕ ПОТОЧНОГО СМЕШИВАНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к способу получения фармацевтической композиции, включающему обеспечение матричного раствора, содержащего матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество, 0,1-1,5 мас./мас.% лимонена и растворитель, смешивание множества активных фармацевтических ингредиентов (API) с покрытием в матричном растворе с образованием фармацевтической суспензии и дозирование фармацевтической суспензии в предварительно сформованные блистерные упаковки; также относится к

фармацевтической композиции, содержащей множество частиц активного фармацевтического ингредиента (API), материал покрытия, инкапсулирующий каждую частицу API из множества частиц API, матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество и 1-5 мас./мас.% лимонена. Группа изобретений обеспечивает минимизацию аэрации фармацевтической суспензии, содержащей частицы API с гидрофобным покрытием, для улучшения гомогенности фармацевтической суспензии и повышения точности взвешивания

дозы. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 7 ил., 3 табл., 4 пр.

R U 2 8 2 6 0 0 9 C 2

R U 2 8 2 6 0 0 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/14 (2024.08); A61K 31/00 (2024.08); A61K 47/00 (2024.08)(21)(22) Application: **2021127588, 21.02.2020**(24) Effective date for property rights:
21.02.2020Registration date:
03.09.2024

Priority:

(30) Convention priority:
22.02.2019 US 62/809,293(43) Application published: **22.03.2023 Bull. № 9**(45) Date of publication: **03.09.2024 Bull. № 25**(85) Commencement of national phase: **22.09.2021**(86) PCT application:
GB 2020/050419 (21.02.2020)(87) PCT publication:
WO 2020/169988 (27.08.2020)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**MAKLAFLIN, Rozalin (GB),
KHOUS, Sajmon Endryu Martin (GB),
UAJTKHAUZ, Dzhonaton (GB)**

(73) Proprietor(s):

**KATALENT YU.KEJ. SUINDON ZAJDIS
LIMITED (GB)**(54) **MINIMIZATION OF AERATION OF SUSPENSIONS DURING IN-LINE MIXING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a method for preparing a pharmaceutical composition, involving providing a matrix solution containing a matrix-forming substance, a structure-forming substance, 0.1–1.5 wt./wt.% of limonene and a solvent, mixing a plurality of coated active pharmaceutical ingredients (API) in a matrix solution to form a pharmaceutical suspension and dispensing the pharmaceutical suspension into the preformed blister packs; also relates to a pharmaceutical composition

containing a plurality of particles of an active pharmaceutical ingredient (API), a coating material encapsulating each API particle from the plurality of API particles, a matrix-forming substance, a structure-forming substance and 1–5 wt./wt.% of limonene.

EFFECT: group of inventions provides minimization of aeration of the pharmaceutical suspension containing API particles with a hydrophobic coating, to improve the pharmaceutical suspension homogeneity and increase the dose weighing accuracy.

16 cl, 7 dwg, 3 tbl, 4 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Эта заявка заявляет преимущество по предварительной заявке США № 62/809 293, поданной 22 февраля 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Настоящее изобретение относится к композициям и способам получения композиций, которые могут минимизировать аэрацию фармацевтических суспензий гидрофобных частиц, и более конкретно, к композициям и способам получения композиций, которые могут минимизировать аэрацию фармацевтических суспензий 10 покрытых активных фармацевтических ингредиентов (API) для повышения точности дозирования, при сохранении целостности функционального покрытия на частицах API.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Фармацевтические композиции обычно включают как активный фармацевтический 15 ингредиент, так и один или большее количество неактивных ингредиентов. Активный фармацевтический ингредиент (active pharmaceutical ingredient, API) является биологически активным и предназначен для непосредственного воздействия на симптомы, заболевания, нарушения и/или недомогания пациента. С другой стороны, неактивный ингредиент (ингредиенты) фармацевтической композиции является фармацевтически 20 инертным и может применяться для различных целей, включая, помимо прочего, улучшение долгосрочной стабилизации, наполнение или разбавление твердого состава, облегчение абсорбции лекарственного препарата, изменение вязкости жидких составов, повышение растворимости и/или облегчение изготовления фармацевтической композиции.

[4] Одним типом фармацевтической композиции является таблетка, распадающаяся 25 при пероральном введении (orally-disintegrating tablet, ODT). ODT представляют собой фармацевтические композиции, предназначенные для пациентов детского возраста, пожилых пациентов, пациентов-животных и/или других типов пациентов, у которых могут быть трудности с глотанием. Для этих типов фармацевтических композиций, 30 вводимых перорально, неактивные ингредиенты могут применяться для маскировки вкуса API.

[5] Покрытие можно применять для маскирования вкуса фармацевтической композиции посредством покрытия таблетки, содержащей API или посредством прямого 35 покрытия самих частиц API. Неактивный ингредиент может применяться для маскировки вкуса API путем влажного покрытия или сухого покрытия API для создания функционального покрытия, окружающего частицы API, так что оно предотвращает высвобождение API в полости рта. При влажном покрытии частицы неактивные ингредиенты (полимеры и добавки) растворяются или диспергируются в растворителе или воде с образованием суспензии или раствора. Эту суспензию или раствор можно 40 распылить на поверхность частиц API с образованием пленки путем испарения растворителя или воды. Примеры технологий влажного покрытия частиц включают микрокапсулирование, нанесение покрытия в псевдооживленном слое, испарение растворителя, распылительную сушку, дражирование и т.д. При сухом покрытии частиц (также называемом покрытием без растворителя), частицы API механически покрывают 45 мелкими частицами неактивных ингредиентов (полимеров и добавок) с образованием композитов частиц. Примеры сухого покрытия частиц включают нанесение покрытия из расплава, сверхкритическое покрытие, импактное покрытие, электростатическое покрытие. Частицы API, покрытые маскирующим вкус неактивным ингредиентом,

могут обеспечить более приятные ощущения для пациента, испытывающего трудности с глотанием или имеющего чувствительность к вкусу, что в противном случае привело бы к негативным впечатлениям пациента и плохой приверженности к лечению, в частности для фармацевтических композиций, которые растворяются или распадаются в полости рта. Тем не менее, множество материалов, применяемых для покрытия API, являются гидрофобными. Таким образом, частицы API с покрытием являются гидрофобными.

[6] С целью точного распределения фармацевтической композиции в малой вводимой форме, частица API с гидрофобным покрытием может быть помещена в матричный раствор/суспензию с образованием фармацевтической суспензии. Смешивание API с образованием фармацевтической суспензии позволяет повысить точность дозирования. Часто эта фармацевтическая суспензия, содержащая частицы API с гидрофобным покрытием, может быть дозирована в формы, высушена, а затем формованный продукт может быть перенесен, например, во флакон. Однако такая обработка фармацевтической композиции может увеличить риски, такие как повреждение и загрязнение.

[7] Соответственно, сегодня многие суспензии API дозируют в предварительно отформованные блистерные упаковки. Предварительно отформованные блистерные упаковки исключают один из этапов обработки, описанных выше. Вместо того, чтобы дозировать в форму и затем переносить формованный продукт во флакон для упаковывания, предварительно отформованные блистерные упаковки позволяют производителю дозировать фармацевтическую суспензию в предварительно отформованную блистерную упаковку, которую можно высушить, а затем запечатать и упаковать. Таким образом, предварительно отформованная блистерная упаковка служит и формой, и упаковкой, в которой может храниться фармацевтическая композиция.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] Представлены композиции и способы получения композиций, которые могут минимизировать аэрацию гидрофобных частицы API в фармацевтической суспензии. Например, частицы API с гидрофобным покрытием могут быть смешаны с матричным раствором/суспензией с образованием фармацевтической суспензии для точного дозирования в формы с образованием твердых фармацевтических композиций (то есть, изделия, таблетки и т.д.) для введения пациенту. Тем не менее, гидрофобность покрытых частиц API обеспечивает устойчивость покрытых частиц API к диспергированию в матричном растворе/суспензии. Следовательно, это может вызвать захват воздуха фармацевтической суспензией, что также называется аэрацией. Вовлеченный воздух или аэрация фармацевтической суспензии может вызвать фазовое разделение покрытых частиц API в фармацевтической суспензии, образуя неомогенную фармацевтическую суспензию. Аэрация и неомогенная фармацевтическая суспензия могут привести к низкой точности дозирования фармацевтической суспензии, содержащей гидрофобные частицы API, дозированные в предварительно отформованные блистерные упаковки, и низкой однородности содержимого в готовом продукте (то есть фармацевтической композиции).

[9] Традиционные механические средства предотвращения аэрации и/или минимизации аэрации оказались неэффективными из-за высокой вязкости фармацевтической суспензии. Например, минимизация аэрации может быть достигнута путем применения вакуума к фармацевтической суспензии, но в зависимости от состава и требований дальнейшей обработки этот подход может быть не пригодным. В частности, применение вакуума к фармацевтической суспензии может вызвать подъем суспензии, поскольку

вязкая суспензия «удерживает» захваченный воздух. Летучие компоненты состава также могут быть потеряны во время вакуумной обработки. Кроме того, традиционные антиаэрирующие агенты, такие как этанол или эмульсия симетикона, аналогичным образом являются неэффективными для предотвращения аэрации суспензии.

5 [10] Соответственно, представленные в данном документе композиции и способы сводят к минимуму аэрацию фармацевтической суспензии, содержащей частицы API с гидрофобным покрытием, для улучшения гомогенности суспензии и повышения
10 точности взвешивания дозы. В частности, представленные варианты осуществления могут включать матричные растворы/суспензии, содержащие химические соединения, содержащие терпен и/или терпинол. В некоторых вариантах осуществления матричный
раствор/суспензия может содержать терпен лимонен. Путем введения химического соединения, содержащего терпен, такой как лимонен, частицы API с гидрофобным
покрытием могут легче включаться в матричный раствор/суспензию, со сведением к
минимуму общей аэрации фармацевтической суспензии.

15 [11] Растворы, суспензии и композиции, представленные в данном документе, описаны относительно частиц API с гидрофобным покрытием. Тем не менее, растворы, суспензии, композиции и способы получения растворов, суспензий и композиций, представленных
в данном документе, можно применять для минимизации аэрации любого гидрофобного материала, который можно смешивать в фармацевтической суспензии. Например,
20 другие типы композиций можно смешивать в композиции суспензии в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

[12] В некоторых вариантах осуществления представлен способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает следующее: обеспечение
25 матричного раствора/суспензии, содержащей матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество, антиаэрирующий агент и растворитель; и смешивание множества гидрофобных частиц в матричном растворе/суспензии с образованием
фармацевтической суспензии; и дозирование фармацевтической суспензии в предварительно отформованные блистерные упаковки, причем отмеренный или
дозированный вес дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах
30 10,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления способа процентное содержание по отмеренному весу дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах 5,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых
вариантах осуществления способа отмеренный вес дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах 2,5 процентов целевого дозированного веса. В некоторых
35 вариантах осуществления способа отмеренный вес дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах 1,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления способа множество гидрофобных частиц содержит покрытый
активный фармацевтический ингредиент (API). В некоторых вариантах осуществления способа покрытый API содержит одно или более из противовоспалительных,
40 анальгезирующих, антипсихотических, противорвотных, слабительных, противодиарейных, антигистаминных или антидепрессивных средств. В некоторых вариантах осуществления способа композиция API с функциональным покрытием
содержит от 30-90% масс. API. В некоторых вариантах осуществления способа матричный раствор/суспензия содержит модификатор вязкости. В некоторых вариантах
45 осуществления способа модификатор вязкости содержит ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления способа смешивание множества гидрофобных частиц в матричном растворе/суспензии включает поточное смешивание при 15-20°C
(градусах Цельсия). В некоторых вариантах осуществления способа антиаэрирующий

агент содержит одно или более из терпена или терпинола. В некоторых вариантах осуществления способа антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления способа антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор, содержащий лимонен. В некоторых вариантах осуществления способа антиаэрирующий агент содержит одно или более из ароматизатора апельсина, ароматизатора лимона, ароматизатора грейпфрута, ароматизатора лайма, ароматизатора клубники или ароматизатора перечной мяты. В некоторых вариантах осуществления способа матричный раствор/суспензия или фармацевтическая суспензия содержат от 0,1-1,5% масс. антиаэрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления способа матричный раствор/суспензия или фармацевтическая суспензия содержат от 2,0-5,0% масс. матрицеобразующего вещества. В некоторых вариантах осуществления способа матричный раствор/суспензия или фармацевтическая суспензия содержат от 1,0-5,0% масс. структурообразующего вещества.

[13] В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, при этом фармацевтическая композиция получена посредством способа, включающего следующие стадии: обеспечение матричного раствора/суспензии, содержащей матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество, антиаэрирующий агент и растворитель; и смешивание множества гидрофобных частиц в матричном растворе/суспензии с образованием фармацевтической суспензии; и дозирование фармацевтической суспензии в предварительно отформованные блистерные упаковки, при этом процентное содержание по отмеренному весу дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах 10,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции отмеренный вес дозированной суспензии находится в пределах 5,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции отмеренный вес дозированной суспензии находится в пределах 2,5 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции отмеренный вес дозированной суспензии находится в пределах 1,0 процентов целевого дозированного веса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции множество гидрофобных частиц содержит покрытый активный фармацевтический ингредиент (API). В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции покрытый API содержит одно или более из противовоспалительных, анальгезирующих, антипсихотических, противорвотных, слабительных, противодиарейных, антигистаминных или антидепрессивных средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция API с функциональным покрытием содержит от 30-90% масс. API. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции матричный раствор/суспензия содержит модификатор вязкости. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции модификатор вязкости содержит ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции смешивание множества гидрофобных частиц в матричном растворе/суспензии включает поточное смешивание при 15-20°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит одно или более из терпена или терпинола. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор, содержащий лимонен. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит одно или более из ароматизатора

апельсина, ароматизатора лимона, ароматизатора грейпфрута, ароматизатора лайма, ароматизатора клубники или ароматизатора перечной мяты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 1-5% масс. антиаэрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 3-10% масс. матрицеобразующего вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 3-10% масс. структурообразующего вещества.

[14] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения пациента, при этом способ включает введение пациенту фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способа пациент является человеком.

[15] В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, при этом фармацевтическая композиция содержит следующее: множество частиц API; покрывающий материал, инкапсулирующий каждую частицу API из множества частиц API; матрицеобразующее вещество; структурообразующее вещество; и антиаэрирующий агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция образована посредством создания матричного раствора/суспензии, содержащих матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество и антиаэрирующий агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции множество частиц API содержит одно или более из противовоспалительных, анальгезирующих, антипсихотических, противорвотных, слабительных, противодиарейных, антигистаминных или антидепрессивных средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции матричный раствор/суспензия содержит модификатор вязкости. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции модификатор вязкости содержит ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит одно или более из терпена или терпинола. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит жидкий ароматизатор, содержащий лимонен. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции антиаэрирующий агент содержит одно или более из ароматизатора апельсина, ароматизатора лимона, ароматизатора грейпфрута, ароматизатора лайма, ароматизатора клубники или ароматизатора перечной мяты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция API с функциональным покрытием содержит от 30-90% масс. API. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 1-5% масс. антиаэрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 3-10% масс. матрицеобразующего вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит от 3-10% масс. структурообразующего вещества.

Краткое описание графических материалов

[16] Варианты осуществления настоящего изобретения далее будут описаны только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых:

[17] Фиг. 1 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d10 API с гидрофобным покрытием с различными концентрациями жидкого ароматизатора;

[18] Фиг. 2 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d50 API с

гидрофобным покрытием с различными концентрациями жидкого ароматизатора;

[19] Фиг. 3 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d90 API с гидрофобным покрытием с различными концентрациями жидкого ароматизатора;

[20] Фиг. 4 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d10 API с гидрофобным покрытием с различными концентрациями чистого лимонена;

[21] Фиг. 5 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d50 API с гидрофобным покрытием с различными концентрациями чистого лимонена;

[22] Фиг. 6 демонстрирует график, дающий оценку размера частиц d90 API с гидрофобным покрытием с различными концентрациями чистого лимонена; и

[23] Фиг. 7 демонстрирует график, сравнивающий результаты различных анализов размера частиц API с гидрофобным покрытием с жидкими ароматизаторами клубники и апельсина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[24] В настоящем документе описаны иллюстративные варианты осуществления композиций, составленных для минимизации аэрации фармацевтических суспензий, содержащих частицы API с гидрофобным покрытием. Также представлены минимизации аэрации фармацевтических суспензий, содержащих частицы API с гидрофобным покрытием. В некоторых вариантах осуществления представленные в данном документе варианты осуществления могут включать добавление химического соединения, содержащего терпен и/или терпинол, в матричный раствор/суспензию. В частности, варианты осуществления суспензий, представленных в настоящем документе, могут включать жидкие ароматизаторы, содержащие терпен и/или терпинолы. В некоторых вариантах осуществления жидкий ароматизатор(ы) может включать терпен лимонен. Конкретные химические соединения и, в частности, добавление жидких ароматизаторов, содержащих лимонен, могут минимизировать аэрацию фармацевтической суспензии, повысить гомогенность фармацевтической суспензии и повысить точность дозирования, когда фармацевтическую суспензию впрыскивают в формы. В данном контексте термин «точность веса дозы» и связанные с ним термины относятся к способности точно дозировать фармацевтическую суспензию в предварительно отформованную форму. Точность дозирования фармацевтической суспензии может зависеть от ряда переменных, включая, помимо прочего, однородность, вязкость, химические компоненты, дозирующий инструмент и т. д.

[25] Как описано выше, традиционные механические средства предотвращения аэрации и/или минимизации аэрации оказались неэффективными из-за высокой вязкости фармацевтической суспензии. Например, применение вакуума к суспензии может вызвать подъем суспензии, поскольку вязкая суспензия «удерживает» захваченный воздух. Летучие компоненты состава также могут быть потеряны во время вакуумной обработки. Кроме того, традиционные антиаэрирующие агенты, такие как этанол или эмульсия симетикона, аналогичным образом являются неэффективными для предотвращения аэрации суспензии.

[26] Соответственно, было обнаружено, что некоторые химические соединения и, в частности, жидкие ароматизаторы, содержащие терпены и/или терпинолы, такие как лимонен, могут минимизировать аэрацию фармацевтической суспензии, если частицы API с гидрофобным покрытием смешивают в матричном растворе/суспензии. За счет минимизации аэрации, частицы API с гидрофобным покрытием более рационально и эффективно диспергируются по всей фармацевтической суспензии. Эта увеличенная дисперсия может повысить однородность суспензии, точность веса дозы, а также однородность содержимого готового продукта.

[27] В некоторых вариантах осуществления частицы API с покрытием или фармацевтическая композиция могут содержать от 30,0 до 90,0% масс. API. В некоторых вариантах осуществления частицы API с покрытием или фармацевтическая композиция могут содержать от 40,0 до 85,0% масс., от 50,0 до 80,0% масс. или от 70,0 до 80,0% масс. API. В некоторых вариантах осуществления частицы API с покрытием или фармацевтическая композиция могут содержать более 40,0% масс., более 50,0% масс., более 60,0% масс., более 65% масс., более 70,0% масс., более 75,0% масс., более 80,0% масс. или более 85,0% масс. API. В некоторых вариантах осуществления частицы API с покрытием или фармацевтическая композиция могут содержать менее 90,0% масс., менее 85,0% масс., менее 80,0% масс., менее 75,0% масс., менее 70,0% масс., менее 60,0% масс., менее 50,0% масс. или менее 40,0% масс. API.

[28] Композиции и способы, представленные для минимизации аэрации фармацевтических суспензий в соответствии с описанными в данном документе вариантами осуществления можно применять с частицами API с гидрофобным покрытием, полученными посредством способов смешивания без растворителя. Соответственно, некоторые варианты осуществления, представленные ниже, описаны ниже в контексте фармацевтических суспензий, содержащих одну или более частиц API с гидрофобным покрытием, полученных посредством способов смешивания без растворителя. Тем не менее, специалист в данной области может легко распознать другие варианты применения раскрытых способов минимизации аэрации суспензий. Например, различные способы смешивания, которые можно применять для покрытия или инкапсулирования API с неактивным ингредиентом, включают сахарное покрытие, пленочное покрытие, другие варианты микроинкапсулирования, покрытие оболочкой путем прессования, другие варианты сухого покрытия, покрытие плавлением, покрытие погружением, покрытие ротационной штамповкой, электростатическое покрытие и/или другие подходящие виды покрытия.

[29] Как описано выше, при смешивании частиц API с гидрофобным покрытием в матричном растворе/суспензии может образовываться захваченный воздух или пузырьки воздуха в жидкости. Поскольку частицы API с покрытием являются гидрофобными, они обычно имеют низкую аффинность к матричному раствору/суспензии. Таким образом, вместо того, чтобы легко связываться и диспергироваться в матричном растворе/суспензии, частицы API с гидрофобным покрытием предпочтительно связывается с захваченным воздухом. Во многих жидкостях пузырьки воздуха обычно перемещаются к поверхности жидкости и исчезают в воздухе над ней. Тем не менее, поскольку частицы API с гидрофобным покрытием имеют аффинность к захваченному воздуху, частицы API с гидрофобным покрытием «удерживают» пузырьки воздуха, не позволяя им перемещаться на поверхность и попадать в воздух над жидкостью. Это вызывает аэрацию фармацевтической суспензии. Аэрация суспензии может вызвать разделение фаз и, следовательно, привести к получению неоднородной фармацевтической суспензии. Разделение фаз может также увеличиваться при воздействии сил сдвига, создаваемых дозирующими насосами. Неоднородные фармацевтические суспензии могут вызывать заклинивание насоса при прохождении их через дозирующие насосы, что приводит к неточности показателей веса доз и отсутствию однородности по всему готовому продукту, а также к снижению эффективности изготовления из-за остановок.

[30] Кроме того, фармацевтические суспензии, содержащие частицы API с гидрофобным покрытием, могут иметь высокую вязкость вследствие высокой загрузки частиц API с гидрофобным покрытием (то есть до 50% масс. частиц API с гидрофобным

покрытием). Попадание воздуха в суспензию во время поточного смешивания частиц АРІ с гидрофобным покрытием в суспензию, как описано выше, может еще больше повысить вязкость суспензии. Соответственно, не только разделение фаз и неоднородность фармацевтической суспензии отрицательно сказываются на точности дозирования и однородности конечного продукта (т.е. фармацевтической композиции), но также и повышенная вязкость.

[31] Представляет интерес обнаружение того, что определенные химические соединения при добавлении к матричному раствору/суспензии могут минимизировать аэрацию фармацевтических суспензий, содержащих частицы АРІ с гидрофобным покрытием. В частности, химические соединения, содержащие терпен и/или терпинол, согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, могут минимизировать количество захваченного воздуха в суспензиях, вызванное поточным смешиванием частиц АРІ с гидрофобным покрытием в матричных растворах/суспензиях. Например, матричные растворы/суспензии, имеющие в своем составе жидкие ароматизаторы, содержащие терпены и/или терпинолы, даже в относительно низких концентрациях, могут минимизировать аэрацию фармацевтических суспензий. В частности, было обнаружено, что матричные растворы/суспензии, содержащие один или более жидких ароматизаторов, содержащих лимонен, могут минимизировать аэрацию в фармацевтических суспензиях во время поточного смешивания частиц АРІ с гидрофобным покрытием. Было продемонстрировано, что другие химические соединения, включая терпены и терпинолы, также успешно минимизируют аэрацию суспензий. Например, химические соединения, включая терпены, такие как лимонен, карвон, гумулен, таксадиен и сквален, могут быть пригодными для минимизации аэрации суспензии. Терпинол также может быть пригодным антиаэрирующим агентом. В некоторых вариантах осуществления чистые терпены и/или чистые терпинолы можно применять в качестве антиаэрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления жидкий ароматизатор, содержащий терпен и/или терпинол, можно применять в качестве антиаэрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления другие пригодные химические соединения, содержащие терпен и/или терпинол, можно применять в качестве антиаэрирующего агента.

[32] В контексте данного документа «активный фармацевтический ингредиент» или «АРІ» относится к лекарственному препарату, который можно применять в диагностике, излечении, облегчении, лечении или предупреждении заболевания. Любой АРІ можно применять в целях настоящего раскрытия. Подходящие АРІ включают без ограничения следующие: анальгезирующие и противовоспалительные средства, антациды, противоглистные средства, противоаритмические средства, антибактериальные средства, антикоагулянты, антидепрессивные средства, противодиабетические средства, противодиаурейные средства, противозипептические средства, противогрибковые средства, противоподагрические средства, антигипертензивные средства, противомаларийные средства, противомигренозные средства, антиму斯卡риновые средства, противоопухолевые средства и иммуносупрессанты, противопротозойные средства, антипсихотические средства, противорвотные средства, противоревматические средства, антитиреоидные средства, противовирусные препараты, анксиолитики, вспомогательные средства, седативные, снотворные и нейролептические средства, бета-адреноблокаторы, сердечные инотропные средства, кортикостероиды, средства от кашля, цитотоксические средства, противоотечные средства, диуретики, ферменты, противопаркинсонические средства, желудочно-кишечные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов, слабительные средства, липидорегулирующие средства,

местные анестетики, нервно-мышечные средства, нитраты и антиангинальные средства, питательные средства, опиоидные анальгезирующие средства, пероральные вакцины, белки, пептиды и рекомбинантные препараты, слабительные, половые гормоны и противозачаточные средства, спермициды и стимуляторы; и их комбинации. Список конкретных примеров данных API можно найти в патенте США № 6 709 669, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Если API присутствует в фармацевтическом составе, он присутствует в количестве, необходимом для проявления необходимого физиологического эффекта, установленного клиническими исследованиями. Специалист в данной области может легко определить подходящее количество API для включения в лекарственную форму, полученную в соответствии с настоящим раскрытием. Кроме того, композиции и способы получения композиций, представленные в данном документе, не ограничены приведенными выше API. Свойства аэрации, описанные в данном документе, не зависят от API, поскольку матричный раствор/суспензия взаимодействует с покрытием API, а не с самим API.

[33] Одна проблема, связанная с некоторыми химическими соединениями, содержащими терпен и/или терпинол, такими как некоторые жидкие ароматизаторы, заключается в том, что они имеют тенденцию быть относительно маслянистыми. Как и в случае с обычными маслами и водой, эти маслянистые химические соединения не могут легко диспергироваться в матричном растворе/суспензии. Однако, как обсуждается ниже, матричные растворы/суспензии в соответствии с вариантами осуществления, описанными в данном документе, могут включать желатин в качестве матрицеобразующего вещества. Желатин по своей природе является поверхностно-активным веществом мягкого действия. Поверхностно-активные вещества могут снизить поверхностное натяжение между двумя материалами. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления желатин в матричном растворе/суспензии может снижать поверхностное натяжение между маслянистыми химическими соединениями и матричным раствором/суспензией. Это может обеспечить надлежащее включение маслянистых химических соединений, таких как жидкие ароматизаторы, в матричный раствор/суспензию.

[34] При нормальных условиях обработки, без применения химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол, частицы API с покрытием с гидрофобным покрытием со временем разрушаются вследствие сил сдвига, необходимых для смешивания частиц API с гидрофобным покрытием в матричном растворе/суспензии. Однако существует «интервал обработки» продолжительностью два или большее количество часов, в течение которого покрытие сохраняет значительную функциональность. Точное время этого «интервала обработки» варьирует для каждого продукта и может зависеть от состава компонентов частиц API с гидрофобным покрытием, состава матричного раствора/суспензии, количества материала, применяемого для приготовления частиц API с гидрофобным покрытием, физико-химических свойств частиц API и/или условий смешивания. К сожалению, в присутствии химических соединений, содержащих терпены и/или терпинолы, этот «интервал обработки» может быть значительно сокращен вследствие взаимодействий между данными химическими соединениями и покрытием частиц API с гидрофобным покрытием. Эти взаимодействия могут нарушить функциональные свойства покрытия. Например, взаимодействие между жидкими ароматизаторами и покрытием частиц API с гидрофобным покрытием может нарушить любую маскирующую вкус функцию покрытия. Тем не менее, было обнаружено, что существует пороговая концентрация химических соединений (например, жидкого ароматизатора), ниже которой химическое

соединение не оказывает значительного воздействия на покрытие, но «интервал обработки» сокращается не настолько, чтобы покрытие частиц АРІ с гидрофобным покрытием значительно эрозировалось. Соответственно, это оптимальное количество химического соединения, содержащего терпен и/или терпинол, надлежащим образом минимизирует аэрацию суспензии, в результате чего получают однородную фармацевтическую суспензию, которую можно точно дозировать в формы для получения однородного конечного продукта.

[35] Кроме того, химические соединения, содержащие терпен и/или терпинол, и, в частности, жидкие ароматизаторы, содержащие лимонен, могут снижать температуру замерзания фармацевтической суспензии, что может привести к дефектам плавления продуктов, которые затем подвергаются сублимационной сушке. В частности, лимонен имеет температуру замерзания $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$. Однако во время приготовления описанного продукта не наблюдали никаких дефектов плавления, и, таким образом по меньшей мере некоторые химические соединения, содержащие терпен и/или терпинол, не влияют на суспензию, так что этапы процесса замораживания и сублимационной сушки, расположенные ниже в иерархии процесса, подвергаются неблагоприятному воздействию. Считается, что отсутствие дефектов плавления в данных обстоятельствах связано с высоким содержанием твердых веществ в фармацевтической суспензии, что помогает поддерживать структуру продукта даже в присутствии агента, снижающего температуру замерзания (например, лимонена).

[36] Матричные растворы/суспензии в соответствии с вариантами осуществления, описанными в данном документе, могут включать в себя матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество, антиаэрирующий агент, модификатор вязкости и/или растворитель.

[37] В некоторых вариантах осуществления количество химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол (то есть антиаэрирующий агент), в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции может составлять от 0,001 до 5,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол (то есть антиаэрирующий агент), в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции может составлять 1-5 мас %, 1-4% масс., 1-3% масс., 1-2% масс., от 0,05 до 3,0% масс., от 0,1 до 2,0% масс. или 0,5 до 1,0% масс. В некоторых вариантах осуществления более 0,001% масс., более 0,01% масс., более 0,05% масс., более 0,1% масс., более 0,3% масс., более 0,5% масс., более 0,8% масс., более 1,0% масс., более 1,5% масс., более 2,0% масс., более 2,5% масс., более 3,0% масс., более 3,5% масс., более 4,0% масс. или более 4,5% масс. химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол (то есть антиаэрирующий агент), находятся в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления менее 5,0% масс., менее 4,5% масс., менее 4,0% масс., менее 3,5% масс., менее 3,0% масс., менее 2,5% масс., менее 2,0% масс., менее 1,5% масс., менее 1,0% масс., менее 0,8% масс., менее 0,6% масс., менее 0,3% масс. или менее 0,1% масс. химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол (то есть антиаэрирующий агент), находятся в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления пригодный антиаэрирующий агент может включать ароматизатор апельсина, ароматизатор клубники, ароматизатор мяты, ароматизатор малины, ароматизатор лакрицы, ароматизатор апельсина, ароматизатор лимона, ароматизатор лайма, ароматизатор грейпфрута, ароматизатор карамели, ароматизатор ванили, ароматизатор вишни,

ароматизатор винограда, ароматизатор смешанных фруктов, ароматизатор тутти-фрутти или любую их комбинацию.

[38] Матрицеобразующее вещество матричного раствора/суспензии в соответствии с некоторыми вариантами осуществления может включать любой водорастворимый или диспергируемый в воде материал, который является фармакологически приемлемым или инертным по отношению к частицам API с гидрофобным покрытием. В некоторых вариантах осуществления матрицеобразующее вещество может представлять собой полипептид, такой как желатин. Желатин может быть по меньшей мере частично гидролизован (путем нагревания в воде). Другие пригодные материалы для формирования матрицы включают, помимо прочего, полисахариды, такие как гидролизованный декстран, декстрин и альгинаты, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и/или гуммиарабик. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять от около 0,1 до 10% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять от 1,0 до 8,0% масс. или от 2,0 до 5,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять более 0,1% масс., более 0,5% масс., более 1,0% масс., более 2,0% масс., более 3,0% масс., более 4,0% масс., более 4,5% масс., более 5,0% масс. или более 8,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять менее 10% масс., менее 8,0% масс., менее 6,0% масс., менее 5,0% масс., менее 4,0% масс., менее 3,0% масс., менее 2,5% масс., менее 2,0% масс., менее 1,5% масс. или менее 1,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять около 3-15% масс., около 4-10% масс. или около 4-7% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять более 0,1% масс., более 0,5% масс., более 1,0% масс., более 2,0% масс., более 3,0% масс., более 4,0% масс., более 5,0% масс., более 6,0% масс., более 7,0% масс., более 8,0% масс., более 9,0% масс., более 10,0% масс., более 11,0% масс., более 12,0% масс., более 13,0% масс. или более 14,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество матрицеобразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять менее 15% масс., менее 14,0% масс., менее 13,0% масс., менее 12,0% масс., менее 10,0% масс., менее 9,0% масс., менее 8% масс., менее 7% масс., менее 6% масс., менее 5% масс. или менее 4,0% масс.

[39] Структурообразующее вещество или объемобразующий агент матричного раствора/суспензии в соответствии с некоторыми вариантами осуществления могут включать сахар. Например, пригодные структурообразующие вещества включают, помимо прочего, маннит, декстрозу, лактозу, галактозу, глицин, циклодекстрин или их комбинации. Структурообразующее вещество можно применять при сублимационной сушке в качестве наполнителя, поскольку он кристаллизуется для обеспечения структурной прочности сублимированной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления количество структурообразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять от около 0,1 до 10% масс. В некоторых вариантах осуществления количество структурообразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять от 1,0 до 8,0% масс. или от 2,0 до 5,0% масс. В некоторых вариантах осуществления

количество структурообразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять более 0,1% масс., более 0,5% масс., более 1,0% масс., более 2,0% масс., более 3,0% масс., более 4,0% масс., более 4,5% масс., более 5,0% масс. или более 8,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество

5 структурообразующего вещества в матричном растворе/суспензии или фармацевтической суспензии может составлять менее 10% масс., менее 8,0% масс., менее 6,0% масс., менее 5,0% масс., менее 4,0% масс., менее 3,0% масс., менее 2,5% масс., менее 2,0% масс., менее 1,5% масс. или менее 1,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество

10 структурообразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять около 3-15% масс., около 4-10% масс. или около 4-7% масс. В некоторых вариантах осуществления количество структурообразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять более 0,1% масс., более 0,5% масс., более 1,0% масс., более 2,0% масс., более 3,0% масс., более 4,0% масс., более 5,0% масс., более 6,0% масс., более 7,0% масс., более 8,0% масс., более 9,0% масс., более 10,0% масс., более 11,0%

15 масс., более 12,0% масс., более 13,0% масс. или более 14,0% масс. В некоторых вариантах осуществления количество структурообразующего вещества в фармацевтической композиции может составлять менее 15% масс., менее 14,0% масс., менее 13,0% масс., менее 12,0% масс., менее 10,0% масс., менее 9,0% % масс., менее 8% масс., менее 7% масс., менее 6% масс., менее 5% масс. или менее 4,0% масс.

20 [40] В некоторых вариантах осуществления матричный раствор/суспензия и фармацевтическая суспензия могут включать модификатор вязкости. Например, модификатор вязкости согласно вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, может включать растительные камеди, такие как ксантановая камедь, альгинин, гуаровая камедь или камедь рожкового дерева, белки, такие как коллаген

25 или желатин, сахара, такие как агар, карбоксиметилцеллюлоза, пектин или каррагинан, крахмалы, такие как аррорут, кукурузный крахмал, крахмал катакури, картофельный крахмал, саго или тапиока, и/или другие пригодные модификаторы вязкости. В некоторых вариантах осуществления количество модификатора вязкости в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции

30 может составлять от 0 до 0,2% масс. или от 0,01 до 0,1% масс. В некоторых вариантах осуществления количество модификатора вязкости в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции может составлять более 0,01% масс., более 0,03% масс., более 0,05% масс., более 0,07% масс., более 0,1% масс., более 0,12% масс., более 0,15% масс. или более 0,17% масс. В некоторых вариантах

35 осуществления количество модификатора вязкости в матричном растворе/суспензии, фармацевтической суспензии или фармацевтической композиции может составлять менее 0,2% масс., менее 0,18% масс., менее 0,15% масс., менее 0,12% масс., менее 0,1% масс., менее 0,08% масс., менее 0,06% масс. или менее 0,03% масс.

[41] Растворителем раствора/суспензии и фармацевтической суспензии может быть

40 вода, но суспензионный раствор также может включать соразтворитель. В некоторых вариантах осуществления растворителем может быть этанол, спирт, изопропанол, другие низшие алканола, вода (например, очищенная вода) или их комбинации. Например, пригодный растворитель и/или соразтворитель может представлять собой спирт, такой как трет-бутиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления остаток

45 фармацевтического состава представляет собой растворитель (т.е. добавляется в достаточном количестве 100%).

[42] Матричный раствор/суспензия и фармацевтическая суспензия могут также содержать дополнительные фармацевтически приемлемые агенты или вспомогательные

вещества. Такие дополнительные фармацевтически приемлемые агенты или вспомогательные вещества включают, без ограничения, сахара, неорганические соли, такие как хлорид натрия и силикаты алюминия, модифицированные крахмалы, консерванты, антиоксиданты, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители, агенты, маскирующие вкус, и их комбинации. Пригодные красители могут включать красные, черные и желтые оксиды железа и красители FD&C, такие как FD&C Blue № 2 и FD&C Red № 40, а также их комбинации. Пригодные модификаторы pH могут включать лимонную кислоту, винную кислоту, фосфорную кислоту, соляную кислоту, малеиновую кислоту, гидроксид натрия (например, 3% масс. раствор гидроксида натрия) и их комбинации. Пригодные подсластители могут включать аспартам, ацесульфам К, сукралозу и тауматин, а также их комбинации. Пригодные агенты, маскирующие вкус, могут включать бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения циклодекстрина, адсорбаты или микрокапсулированные активные вещества и их комбинации. При желании обычный специалист в данной области техники может легко определить пригодные количества этих различных дополнительных вспомогательных веществ.

[43] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая суспензия может быть получена посредством смешивания API с одним или более материалами покрытия при температуре 10-40, 15-25 или 15-20 градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления материалы можно смешивать при температуре менее 40, менее 35, менее 30, менее 25, менее 20 или менее 15 градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления материалы можно смешивать при температуре более 10, более 15, более 20, более 25, более 30 или более 35 градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления материалы можно смешивать с использованием акустического смесителя PharmaRAM II, акустического смесителя RAM 5 Pharma или смесителя RAM 55 Pharma (Resodyn Mixers).

[44] Фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем дозирования фармацевтической суспензии в предварительно отформованные блистерные упаковки. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная распадающаяся при пероральном введении таблетка может быть приготовлена путем дозирования фармацевтической суспензии в блистерные упаковки. В некоторых вариантах осуществления дозирующие насосы перекачивают по объему, но процесс контролируется по весу. Таким образом, для обеспечения однородности содержимого от одной лекарственной формы к другой, процесс дозирования можно контролировать таким образом, чтобы соотношение объема к процентному содержанию по весу дозированной суспензии или отмеренный вес фармацевтической суспензии были согласованными. Например, процентное соотношение объема к весу может быть постоянным в пределах 10 процентов, в пределах 8 процентов, в пределах 6 процентов, в пределах 5 процентов, в пределах 4 процентов, в пределах 3 процентов, в пределах 2 процентов, в пределах 1,5 процента, в пределах 1 процента, в пределах 0,5 процента или в пределах 0,25 процента. В некоторых вариантах осуществления вес дозированной фармацевтической суспензии находится в пределах 10 процентов, 8 процентов, 6 процентов, 5 процентов, 4 процентов, 2,5 процента, 2 процентов, 1,5 процента, 1 процента, 0,5 процента или в пределах 0,25 процента от целевого дозированного веса. Кроме того, вязкость суспензии должна быть достаточно низкой для облегчения дозирования. Как описано выше, высокая вязкость суспензии может вызвать заклинивание насоса во время дозирования.

[45] В некоторых вариантах осуществления каждая лекарственная форма фармацевтической композиции соответствует требованиям Фармакопеи США к

однородности состава. В некоторых вариантах осуществления каждая лекарственная форма фармацевтической композиции соответствует требованиям Фармакопеи США к однородности состава (например, содержание летучих веществ, распад, прочность таблеток на раздавливание, однородность дозированных единиц и т.д.).

5 ПРИМЕРЫ

[46] Эффективность химических соединений, содержащих терпен и/или терпинол, для минимизации аэрации может быть определена частично путем измерения размера частиц API с гидрофобным покрытием в фармацевтической суспензии с течением времени. Если химическое соединение является эффективным, аэрация суспензии будет 10 достаточно низкой, а размер частиц API с гидрофобным покрытием останется постоянным или будет очень незначительно уменьшаться с течением времени. В случае неэффективности соединения аэрация фармацевтической суспензии будет выше, чем желательно, и размер частиц API с гидрофобным покрытием может со временем уменьшаться более существенно. Степень аэрации фармацевтической суспензии 15 оценивают путем измерения высоты пены в смесительной емкости. Размер частиц с функциональным покрытием может быть измерен с помощью лазерной дифракции, анализатора частиц, такого как Malvern Mastersizer, или любого другого пригодного инструмента для анализа мелких частиц.

[47] **Пример 1.** Серии суспензионных смесей были изготовлены путем смешивания 20 покрытого API с матричным раствором/суспензией, содержащими различные уровни лимонена, ароматизатора апельсина и ароматизатора клубники. Высота пены из этих суспензий приведена в Таблицах 1, 2 и 3 соответственно.

Концентрация лимонена (% масс.)	Высота пены (мм)
0	5
0,15	2
0,30	1
0,6	1

25 **Таблица 1. Высота пены из смесей, содержащих различные уровни лимонена.**

Концентрация ароматизатора апельсина (% масс.)	Высота пены (мм)
0	5
0,15	1
0,30	0
0,6	0

30 **Таблица 2. Высота пены из смесей, содержащих различные уровни ароматизатора апельсина.**

Концентрация ароматизатора клубники (% масс.)	Высота пены (мм)
0	5
0,15	3
0,30	3
0,6	3

35 **Таблица 3. Высота пены из смесей, содержащих различные уровни ароматизатора клубники.**

[48] Результаты в Таблицах 1 и 2 демонстрируют, что добавление лимонена и 40 ароматизатора апельсина на уровне 0,15% и выше минимизирует аэрацию. Относительно ароматизатора клубники (Таблица 3), он также уменьшал аэрацию, но не в такой степени.

[49] **Пример 2.** На Фиг. 1, 2 и 3 продемонстрировано уменьшение размера частиц

(d10, d50 и d90, соответственно) API с гидрофобным покрытием в фармацевтической суспензии, содержащей различные концентрации жидкого ароматизатора апельсина. В качестве модели API применяли ибупрофен. Размер частиц, выраженный через d10, означает, что 10 процентов частиц в данном объеме образца определяются ниже данного размера. Соответственно, размер частиц d50 представляет 50 процентов частиц в данном объеме образца, определяющихся ниже данного размера частиц, а размер частиц d90 представляет 90 процентов частиц в данном объеме образца, определяющихся ниже данного размера частиц. В частности, на Фиг. 3-5 приведены результаты испытаний суспензионных композиций, содержащих API с гидрофобным покрытием и жидкий ароматизатор апельсина в концентрациях, включающих 0,0% масс., 0,15% масс., 0,45% масс. и 0,60% масс., выдержанных в течение периода до 6 часов со смешиванием с низким сдвигом.

[50] При концентрациях ароматизатора апельсина до 0,45% масс. (включая 0,15% масс.) уменьшение размеров частиц d10, d50 и d90 в течение первых 2 часов «интервала обработки» во многом аналогично таковому для суспензии, содержащей частицы API с гидрофобным покрытием, без какого-либо жидкого ароматизатора (0% жидкого ароматизатора). Однако при концентрации 0,6% масс. жидкого ароматизатора апельсина покрытие частиц API с гидрофобным покрытием легко удаляется, и наблюдается быстрое уменьшение размера частиц. Кроме того, при концентрации жидкого ароматизатора апельсина 0,3% масс. аэрация фармацевтической суспензии была достаточно низкой с незначительным повреждением покрытия покрытых частиц API, если оно вообще наблюдалось, и только с минимальным уменьшением размера частиц API с гидрофобным покрытием.

[51] **Пример 3.** На Фиг. 4, 5 и 6 представлены данные об уменьшении размера частиц d10, d50 и d90, соответственно, частиц API с гидрофобным покрытием для конкретного компонента лимонена, который присутствует в некоторых жидких ароматизаторах. Эти испытания были проведены для изучения характеристик конкретного компонента жидкого ароматизатора, лимонена, на частицах API с гидрофобным покрытием в суспензии. В качестве модели API применяли ибупрофен. Следует отметить, что концентрации лимонена, приведенные на Фигурах, значительно превышают концентрацию лимонена, которая могла бы присутствовать, если бы применялся жидкий ароматизатор. На Фиг. 6-8 чистый лимонен применяли в концентрациях 0,25% масс., 0,45% масс. и 0,75% масс. и испытывали в течение 24 часов. Как показано на всех трех Фигурах, концентрация лимонена 0,25% масс. оказывала гораздо менее негативное воздействие на покрытие частиц API с гидрофобным покрытием, чем концентрация лимонена 0,45% масс. и 0,75% масс. Кроме того, фармацевтические суспензии, испытанные с 0,25% масс. лимонена, характеризовались достаточно низкой степенью аэрации. Соответственно, эти испытания подтверждают, что лимонен из жидкого ароматизатора апельсина, испытанный на Фиг. 3-5, по меньшей мере частично отвечает за минимизацию аэрации фармацевтической суспензии и последующее эрозирование покрытия частиц API с гидрофобным покрытием в относительно больших количествах и/или при относительно длительном времени воздействия.

[52] **Пример 4.** На Фиг. 7 приведены данные испытаний двух разных жидких ароматизаторов: клубники и апельсина. Размеры частиц D10, d50 и d90 API с гидрофобным покрытием испытывали как с жидким ароматизатором клубники, так и с жидким ароматизатором апельсина. Жидкие ароматизаторы как клубники, так и апельсина содержат лимонен. В качестве модели API применяли ибупрофен. Как продемонстрировано на Фигуре, оба ароматизатора ведут себя одинаково в отношении

размера частиц API с гидрофобным покрытием. Образцы с размером частиц d10 продемонстрировали большее уменьшение размера частиц в течение первых двух часов испытания, чем образцы частиц d50 и d90. Образцы с размером частиц d50 и d90 продемонстрировали меньшее уменьшение размера частиц в течение того же
5 двухчасового периода. Однако это наблюдение согласуется с данными о размерах частиц d10, d50 и d90 в ранее описанных примерах.

[53] Кроме того, во всех испытаниях наблюдали, что по мере уменьшения размера частиц API (ибупрофена) с гидрофобным покрытием, появлялась отдельная популяция частиц, имеющих размер от 5 до 20 мкм, которая со временем увеличивалась. Полагают,
10 что эти частицы представляют собой частицы недеформируемого покрывающего материала, включенные в деформированный сплошной покрывающий материал до эрозии покрытия из-за сил сдвига. Соответственно, по мере того, как покрытие разрушается и размер частиц API с гидрофобным покрытием увеличивается, размер популяции этих более мелких частиц увеличивается по мере того, как деформированный
15 покрывающий материал, окружающий их, эрозируется, вызывая высвобождение этих недеформируемых частиц API с гидрофобным покрытием.

[54] В целом, эти испытания демонстрируют, что за счет оптимизации количества терпен-лимонена для добавления в фармацевтическую суспензию, содержащую частицы API с гидрофобным покрытием, степень аэрации суспензии может быть сведена к
20 минимуму, чтобы обеспечить дальнейшую обработку, в то же время не оказывая неблагоприятного воздействия на покрытие частиц API с гидрофобным покрытием (что определяется размером частиц API с гидрофобным покрытием).

[55] Вышеприведенное описание с целью объяснения было приведено со ссылкой на конкретные варианты осуществления. Однако приведенные выше иллюстративные
25 обсуждения не предназначены для того, чтобы быть исчерпывающими или ограничивать данное изобретение точными описанными формами. С учетом изложенного выше возможны многие модификации и вариации. Варианты осуществления были выбраны и описаны для лучшего объяснения принципов приведенных методик их практического применения. Таким образом, другие специалисты в данной области техники могут
30 наилучшим образом применять методики и различные варианты осуществления с различными модификациями, которые пригодны для конкретного предполагаемого применения.

[56] Несмотря на то, что раскрытие и примеры были полностью описаны со ссылкой на прилагаемые фигуры, следует отметить, что различные изменения и модификации
35 станут очевидными для специалистов в данной области. Такие изменения и модификации следует понимать как включенные в объем раскрытия и примеры, определенные формулой изобретения.

(57) Формула изобретения

40 1. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:
обеспечение матричного раствора, содержащего матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество, 0,1-1,5 мас./мас.% лимонена и растворитель;
смешивание множества активных фармацевтических ингредиентов (API) с покрытием в матричном растворе с образованием фармацевтической суспензии; и
45 дозирование фармацевтической суспензии в предварительно сформованные блистерные упаковки.

2. Способ по п. 1, где покрытый API содержит одно или более противовоспалительных, анальгезирующих, антипсихотических, противорвотных,

слабительных, противодиарейных, антигистаминных или антидепрессивных средств.

3. Способ по п. 1 или 2, где API с покрытием содержит от 30-90 мас./мас.% API.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где матричный раствор содержит модификатор вязкости.

5. Способ по п. 4, где модификатор вязкости включает ксантановую камедь.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где смешивание множества API с покрытием в матричном растворе включает поточное смешивание при температуре 15-20°C.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где матричный раствор или фармацевтическая суспензия содержит 2,0-5,0 мас./мас.% матрицеобразующего вещества.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где матричный раствор или фармацевтическая суспензия содержит 1,0-5,0 мас./мас.% структурообразующего вещества.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая:

множество частиц активного фармацевтического ингредиента (API);

материал покрытия, инкапсулирующий каждую частицу API из множества частиц

API;

матрицеобразующее вещество;

структурообразующее вещество; и

1-5 мас./мас.% лимонена.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где фармацевтическая композиция образована посредством создания матричного раствора, содержащего матрицеобразующее вещество, структурообразующее вещество и лимонен.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9 или 10, где множество частиц API содержит одно или более из противовоспалительных, анальгезирующих, антипсихотических, противорвотных, слабительных, противодиарейных, антигистаминных или антидепрессивных средств.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-11, где фармацевтическая композиция содержит модификатор вязкости.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где модификатор вязкости содержит ксантановую камедь.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-13, где фармацевтическая композиция содержит 65-85 мас./мас.% частиц API.

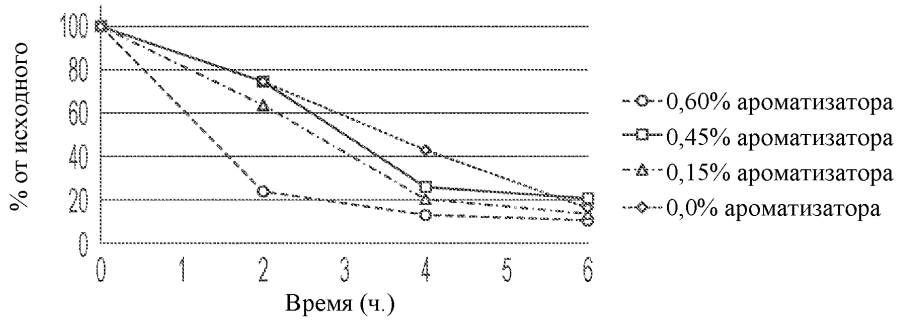
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-14, где фармацевтическая композиция содержит 3-10 мас./мас.% матрицеобразующего вещества.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-15, где фармацевтическая композиция содержит 3-10 мас./мас.% структурообразующего вещества.

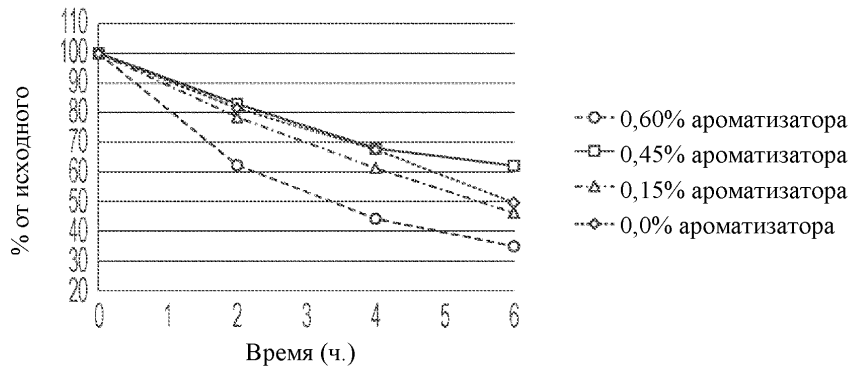
40

45

1

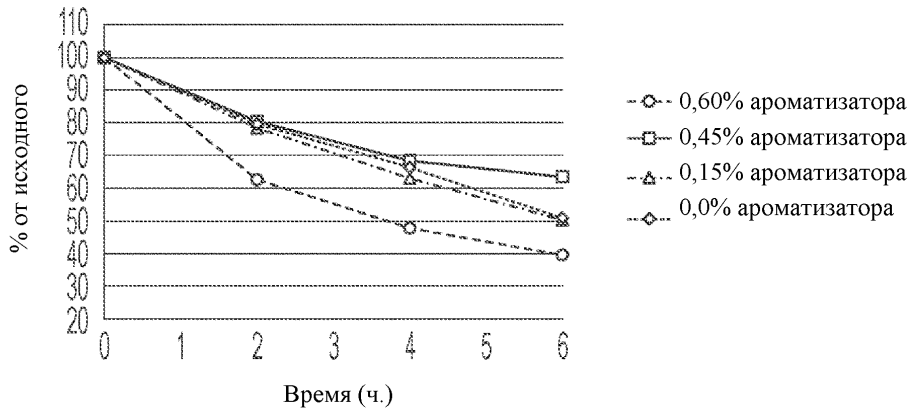


ФИГ. 1

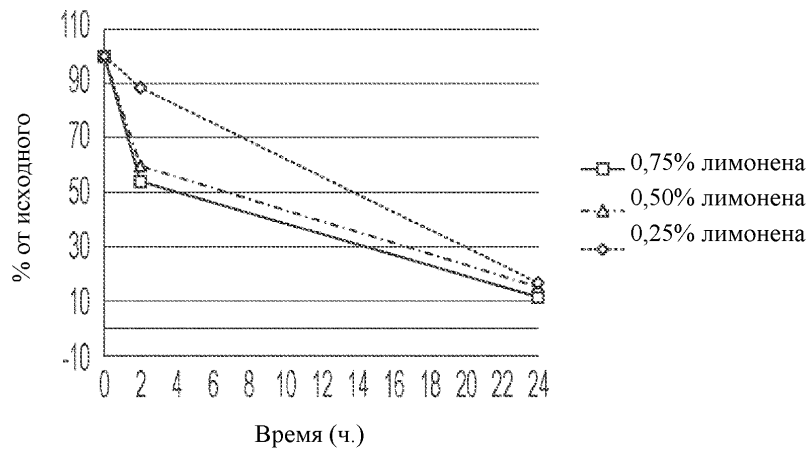


ФИГ. 2

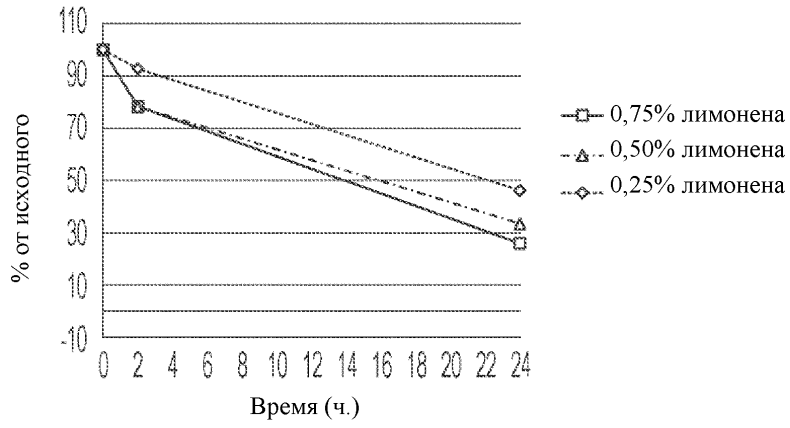
2



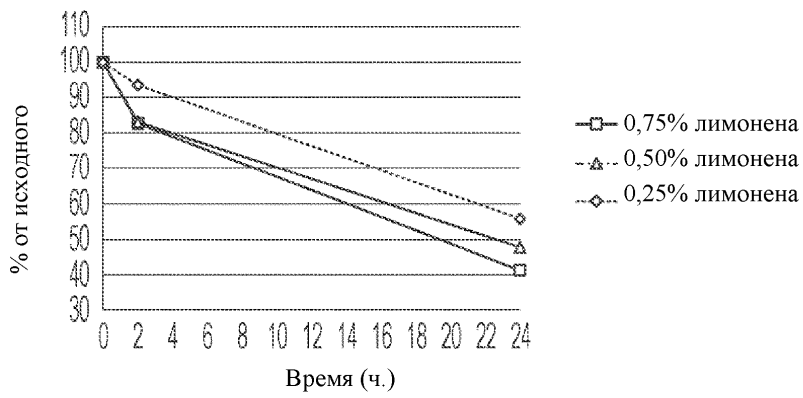
ФИГ. 3



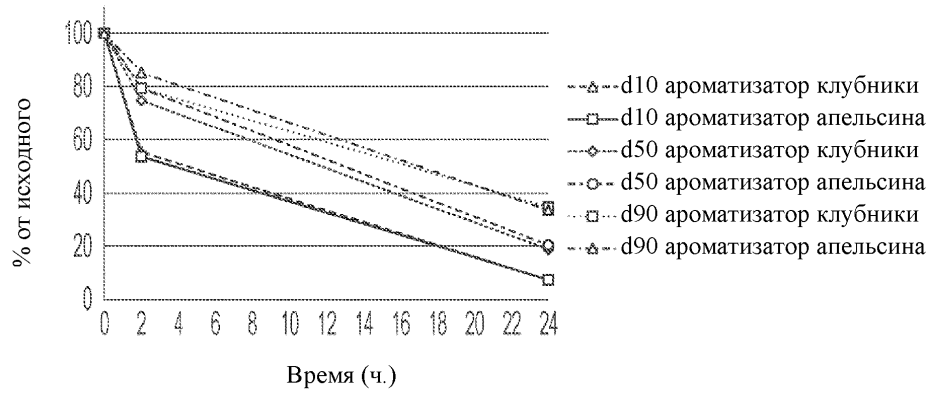
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7