



(51) МПК  
*A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 31/216* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 47/04* (2006.01)  
*A61P 11/14* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 31/137 (2018.08); A61K 31/216 (2018.08); A61K 9/20 (2018.08); A61K 47/02 (2018.08); A61P 11/14 (2018.08)*

(21)(22) Заявка: 2015143515, 11.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.03.2014

Дата регистрации:  
23.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.03.2013 US 61/780,689;  
30.08.2013 US 61/872,019

(43) Дата публикации заявки: 19.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 23.11.2018 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.10.2015

(86) Заявка РСТ:  
US 2014/023106 (11.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/159340 (02.10.2014)

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

(72) Автор(ы):

НЕЛЬСОН Андреа (US),  
 ЧЭНЬ Цюйин-цзэнэ (US),  
 ТУ Юй-син (US),  
 МЕХТА Харш (US)

(73) Патентообладатель(и):  
ТРИС ФАРМА, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Barbara Insley Crouch, et al. Benzonatate overdose associated with seizures and arrhythmias // Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. - 2009.- P. 713-718. RU 2466719 C2, 20.11.2012. RU 2143901 C2, 10.01.2000. UA 37278 C2, 15.05.2001. US 2008051198, 16.01.2008. WO 0141737 A2, 14.06.2001. US 2011/091509 A1, 21.04.2011. WO 2008/089260 A2, (см. прод.)**

(54) ТВЕРДЫЕ ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ БЕНЗОНАТАТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой противокашлевые твердые пероральные композиции модифицированного высвобождения, в частности 12-часового высвобождения, представляющие собой таблетку или капсулу, содержащие (а) бензонатат в матрице, где указанная матрица представляет

собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (i) адсорбат, содержащий бензонатат, адсорбированный на адсорбенте, содержащем неметаллический кремнезем, и (ii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое рН-независимое, гидрофильное или гидрофобное образующее матрицу вещество модифицированного высвобождения в

количестве, эффективном для обеспечения в отношении бензоната профиля модифицированного высвобождения, где не более чем около 55% бензоната высвобождается из композиции в пределах 1 часа, что установлено в исследовании растворения *in vitro*, и отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости. Гидрофильное образующее матрицу вещество в данных таблетках содержит гидрофильный полимер или смесь полимеров с низкой вязкостью, а гидрофобное образующее матрицу вещество содержит глицерилбегенат,

стеариловый спирт и/или цетиловый спирт. Таблетки по настоящему изобретению могут состоять из сердцевины, состав которой описан выше, и обратимой кишечнорастворимой оболочки. Группа изобретений позволяет обеспечить профиль модифицированного высвобождения бензоната, где практически отсутствует высвобождение бензоната из таблетки или капсулы в ротовой полости и не более чем 25% высвобождения бензоната в течение 1 часа, без нежелательных побочных эффектов. 4 н. и 22 з.п. ф-лы, 1 ил., 64 табл., 18 пр.

(56) (продолжение):

24.07.2008. JP 2006131575 A, 25.05.2006. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, No 6, 2009. P. 917, 20.06.1998.

RU 2 6 7 3 2 3 9 C 2

RU 2 6 7 3 2 3 9 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 31/216* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 47/04* (2006.01)  
*A61P 11/14* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/137* (2018.08); *A61K 31/216* (2018.08); *A61K 9/20* (2018.08); *A61K 47/02* (2018.08); *A61P 11/14* (2018.08)

(21)(22) Application: **2015143515, 11.03.2014**(24) Effective date for property rights:  
**11.03.2014**Registration date:  
**23.11.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**13.03.2013 US 61/780,689;**  
**30.08.2013 US 61/872,019**(43) Application published: **19.04.2017** Bull. № 11(45) Date of publication: **23.11.2018** Bull. № 33(85) Commencement of national phase: **13.10.2015**(86) PCT application:  
**US 2014/023106 (11.03.2014)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/159340 (02.10.2014)**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**NELSON Andrea (US),**  
**CHEN Tsyujin-tszene (US),**  
**TU Yuj-sin (US),**  
**MEKHTA Kharsh (US)**

(73) Proprietor(s):

**TRIS FARMA, INK. (US)**(54) **SOLID TABLETS AND CAPSULES OF MODIFIED RELEASE OF BENZONATATE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the chemical-pharmaceutical industry and is an antitussive solid oral modified release formulation, in particular a 12-hour release, which is a tablet or capsule containing (a) benzonatate in a matrix, wherein said matrix is a homogeneous solid dispersion comprising (I) adsorbate containing benzonatate adsorbed on an adsorbent containing non-metallic silica, and (II) at least one pharmaceutically acceptable pH-independent, hydrophilic or hydrophobic matrix-forming modified release agent in an amount effective to provide a

modified release profile for the benzonatate, where no more than about 55 % of the benzonatate is released from the composition within 1 hour as determined in the dissolution test in vitro, and there is no release of benzonatate from the composition in the buccal cavity. Hydrophilic matrix-forming agent in these tablets comprises a hydrophilic polymer or a mixture of low viscosity polymers, and the hydrophobic matrix-forming material contains glyceryl behenate, stearyl alcohol and/or cetyl alcohol. Tablets of the present invention may consist of a core, the composition of which is described above, and a reversible enteric coating.

EFFECT: group of inventions makes it possible to provide a modified release profile of a benzonatate, where there is practically no release of benzonatate from a tablet or capsule in the oral cavity and no more

than 25 % of the release of benzonatate for 1 hour, without undesirable side effects.

26 cl, 1 dwg, 64 tbl, 18 ex

R U 2 6 7 3 2 3 9 C 2

R U 2 6 7 3 2 3 9 C 2

## ПРЕДПОСЫЛКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Бензонатат представляет собой ненаркотическое пероральное подавляющее кашель средство, или противокашлевое средство, с терапевтическими эффектами, которые продолжают около 6-8 часов после доставки композиции немедленного высвобождения. Его полное название представляет собой 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нанооксаоктакозан-28-илпара-бутиламинобензоат. Поскольку он не является опиоидом, бензонатат не подпадает под риск потенциального злоупотребления, как некоторые другие противокашлевые средства, такие как кодеин. См., например, патент США № 8,357,398. Бензонатат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1958 г. для введения в качестве противокашлевого средства. [[www.medicinenet.com/Benzonatate/article.htm](http://www.medicinenet.com/Benzonatate/article.htm), по состоянию на 12 марта 2013 г.].

Бензонатат представляет собой бутиламин, химически родственный другим сложноэфирным местным анестетикам, таким как прокаин и тетракаин. Как сообщалось, бензонатат действует в качестве местного анестетика, снижая чувствительность рецепторов растяжения в нижних дыхательных путях и легких, тем самым снижая позыв к кашлю после глубокого вдоха. См., например, патент США № 4,775,694. В качестве противокашлевого средства, как сообщалось, бензонатат уменьшает кашель при различных респираторных состояниях, таких как бронхит, эмфизема, грипп и воспаление легких. См., например, <http://www.medicallook.com/reviews/Benzonatate.html>, по состоянию на 12 марта 2013 г.

Howard с соавт. в патенте США № 8,357,398, международной патентной публикации WO 2012/054067, патентных заявках США № US 2013/0096191A1, US 2011/0091509 описали пероральные лекарственные формы бензонатата, которые, как установлено, употребляются при противокашлевых средствах. Howard с соавт. описали объединение бензонатата с ионообменной смолой для указанных целей снижения опасности удушья и неприятного вкуса бензонатата.

В патенте США № 6,793,934 Burnside с соавт. описали применение гранулированного алюмометасиликата магния отдельно или вместе с двухосновным фосфатом кальция для превращения жидкого лекарственного средства, такого как бензонатат, в порошок. В патенте США № 6793934 описано смешивание бензонатата с этиловым спиртом для снижения его вязкости перед смешиванием с комбинацией гранулированного алюмометаллосиликата магния и двухосновного фосфата кальция и стеарата магния. Этиловый спирт удаляют во время обработки полученного порошка.

В патенте США № 4,775,694 Press с соавт. заявляют эмульсию масло-в-воде с непрерывной водной фазой и дисперсной масляной фазой. По существу весь бензонатат присутствует в дисперсной масляной фазе эмульсии.

В патентной заявке США № 2008/0176955 A1 Neck с соавт. описывают фармацевтические композиции, содержащие комбинацию бензонатата и гвайфенезина, которые разработаны для обеспечения облегчения кашля у чувствительных к опиатам индивидуумов, включая в себя новорожденных и других пациентов - детей.

В настоящее время бензонатат коммерчески доступен в форме немедленного высвобождения в виде мягких желатиновых капсул по 100 мг и 200 мг. Начальная доза составляет одну желатиновую капсулу по 100 мг перорально 3 раза в день (8-часовое действие). Дозировку при необходимости можно увеличить вплоть до максимальной, составляющей 600 мг в день. Вследствие своей действенности и потенциальной токсичности капсулы необходимо глотать цельными, чтобы обеспечить замедленное высвобождение лекарственного средства. Чрезмерная абсорбция бензонатата (местного

анестетика) в слизистой рта будет приводить к быстрому развитию онемения полости рта и глотки. В крайних случаях полость рта и глотка могут становиться настолько онемевшими, что может произойти аспирация инородного материала. Чрезмерная абсорбция бензоната может произойти в том случае, если желатиновые капсулы разжевывают или допустить их растворение в ротовой полости. Это может привести к передозировке лекарственного средства.

В настоящей области техники существует потребность в композициях бензоната, которые позволяют избежать нежелательных побочных эффектов, связанных с высвобождением указанного лекарственного средства в щечной полости.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны твердые композиции модифицированного высвобождения бензоната. Путем снижения количества доз, которые принимаются ежедневно, композиции в настоящем документе обеспечивают дополнительные полезные эффекты, включая удобство для пациента. Кроме того, предусмотренные в настоящем документе композиции позволяют избежать высвобождения в щечной полости и обеспечивают модифицированное высвобождение бензоната для снижения количества необходимых ежедневных доз, тем самым позволяя избежать нежелательных и потенциально серьезных побочных эффектов, связанных с бензонатом. Кроме того, цель композиций, предусмотренных в настоящем документе, является обеспечение стабильной *in vitro* и *in vivo* скорости высвобождения по меньшей мере в течение продолжительности общепринятых условий и сроков хранения.

В одном аспекте предусмотрена твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения, которая содержит (а) бензонат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (i) компонент бензоната и (ii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое, рН-независимое, гидрофильное или гидрофобное образующее матрицу вещество модифицированного высвобождения в количестве, эффективном для обеспечения профиля модифицированного высвобождения бензоната, и (b) обратную кишечнорастворимую оболочку поверх бензоната в матрице (а), где не более чем около 50%, предпочтительно менее чем около 40%, более предпочтительно менее чем около 25%, бензоната высвобождается из композиции в пределах 1 часа, около 50% - около 80% бензоната высвобождается из композиции в пределах около 6 часов и не менее чем около 80% высвобождается из композиции через около 12 часов, что установлено в *in vitro* исследовании растворения, и по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе.

В другом аспекте предусмотрена противокашлевая композиция твердой таблетки или капсулы модифицированного высвобождения, которая содержит бензонат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (а) компонент бензоната, выбранный из группы, состоящей из следующего: (i) адсорбат, содержащий бензонат и адсорбент или (ii) комплекс бензоната и слабокислой ионообменной смолы и (b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый, рН-независимый, образующий матрицу нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления в количестве, эффективном для обеспечения в отношении бензоната профиля модифицированного высвобождения, где имеет место не более чем около 50% высвобождения бензоната из композиции в пределах 1 часа, что установлено в *in vitro* анализе растворения, и по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе. В одном варианте

осуществления адсорбат бензоната содержит бензонат и кремнезем или силикат. Один подходящий пример силиката представляет собой силикат кальция.

В дополнительном аспекте описана противокашлевая композиция твердой таблетки или капсулы модифицированного высвобождения, которая содержит бензонат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (а) адсорбат, содержащий бензонат и неметаллический кремнезем и (b) около 5% масс./масс. - около 30% масс./масс. глицерилбегената, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензоната из композиции в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе.

В еще одном дополнительном аспекте описана противокашлевая твердая таблетка модифицированного высвобождения, которая содержит гомогенную дисперсию, содержащую адсорбат бензоната на силикате кальция и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый, рН-независимый, образующий матрицу нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления в количестве, эффективном для обеспечения профиля модифицированного высвобождения бензоната, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензоната в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе.

В другом аспекте описана противокашлевая твердая пероральная таблетка модифицированного высвобождения, которая содержит сердцевину и обратимую кишечнорастворимую оболочку поверх указанной сердцевины. Сердцевина содержит бензонат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (а) адсорбат, содержащий бензонат и кремнезем, где массовая доля бензоната в адсорбате составляет около 50% по массе бензоната - около 75% по массе бензоната, на основании массы адсорбата, (b) около 4% - около 20% гидрофильного материала или гидрофильного образующего матрицу материала, по массе на основании массы сердцевины, и где отношение адсорбата бензоната к полимеру составляет около 8:1 - около 1:1, или отношения составляют, например, около 6:1 - около 2:1. Таблетка дополнительно содержит 5% - около 20% по массе обратной кишечнорастворимой оболочки, где массовая доля оболочки основана на общей массе покрытой оболочкой таблетки перед нанесением любой необязательной изолирующей оболочки, где по существу отсутствует высвобождение бензоната из таблетки в щечной полости или пищеводе и имеет место не более чем около 25% высвобождения бензоната в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*.

В еще одном дополнительном аспекте описана противокашлевая композиция твердой таблетки или капсулы 12-часового модифицированного высвобождения, которая содержит бензонат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (а) комплекс бензоната и слабокислой ионообменной смолы и (b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый, рН-независимый, образующий матрицу нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления в количестве, эффективном для обеспечения 12-часового профиля модифицированного высвобождения бензоната, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензоната в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе.

В еще одном дополнительном аспекте предусмотрена противокашлевая твердая

композиция 12-часового модифицированного высвобождения, содержащая бензонатат. Указанная твердая композиция обеспечивает фармакокинетический профиль для бензонатата, в котором его геометрическое среднее максимальной концентрации в плазме характеризуется следующим: площадь под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющая около 110 - около 170 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющая около 15 - около 25 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющее около 12-20 часов, после ежедневного перорального введения указанной твердой композиции (отдельной дозы, эквивалентной 300 мг бензонатата для взрослых/ 2х/день или 600 мг ежедневно). В другом варианте осуществления указанная композиция предусматривает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, не более чем около 80% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 80% высвобождения через 12 часов, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе.

В еще одном дополнительном аспекте предусмотрена противокашлевая твердая таблетка или капсула 12-часового модифицированного высвобождения, содержащая бензонатат. Указанная таблетка или порошок обеспечивает фармакокинетический профиль для бензонатата, в котором его геометрическое среднее максимальной концентрации в плазме характеризуется следующим: площадь под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющая около 121 - около 245 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющая около 28 - около 34 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющее около 8 - 16 часов, после ежедневного перорального введения указанной твердой композиции (отдельной дозы, эквивалентной 300 мг бензонатата для взрослых, 2х/день (600 мг в общем/день).

Другие преимущества и аспекты настоящего изобретения станут очевидными после подробного описания настоящего изобретения.

#### 25 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1А представлен график, представляющий результаты биологического исследования, в котором сравнивали профили зависимости средней концентрации бензонатата в плазме от времени для таблетки с замедленным высвобождением бензонатата (150 мг, введенные 2х, каждые 12 часов) с коммерчески доступным лекарственным средством сравнения (Tessalon® Perles (2×100 мг, каждые 8 ч); Pfizer Inc). Количество субъектов составляло 14. Исследуемое лекарственное средство вводили в 0 и через 12 часов и лекарственное средство сравнения вводили в 0, чрез 8 и 16 часов.

На фиг. 1В представлен график, представляющий результаты биологического исследования, в котором сравнивали профили зависимости средней концентрации бензонатата в плазме от времени для таблетки с замедленным высвобождением бензонатата (150 мг, введенные 2х, каждые 12 часов) с коммерчески доступным лекарственным средством сравнения (Tessalon® Perles (2×100 мг каждые 8 ч); Pfizer Inc). Количество субъектов составляло 14. Исследуемое лекарственное средство вводили в 0 и через 12 часов и лекарственное средство сравнения вводили в 0, через 12 и 16 часов.

#### 40 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

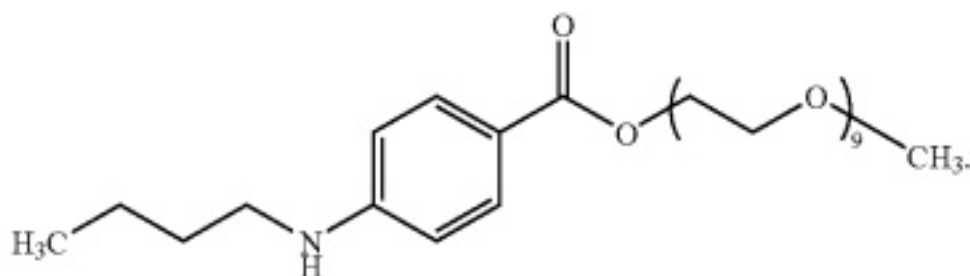
Предусмотрена противокашлевая твердая композиция модифицированного высвобождения, которая содержит компонент бензонатата в матрице, которая представляет собой гомогенную твердую дисперсию, характеризующуюся высвобождением, составляющим не более чем около 55%, не более чем около 50%, не более чем около 40%, не более чем около 30% или не более чем около 25% бензонатата из композиции, или высвобождением, составляющим менее чем 25% бензонатата в композиции в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*. В одном варианте осуществления матрица образована при смешивании и/или прессовании



компонента бензоната с гидрофильным полимером или гидрофобным воском или воскообразным веществом модифицированного высвобождения. Компонент бензоната может представлять собой твердый адсорбат бензоната или содержащую бензонат ионообменную смолу. Композиция может содержать обратную  
 5 кишечнорастворимую оболочку. Предусмотренная в настоящем документе твердая композиция модифицированного высвобождения бензоната разработана для того, чтобы избежать нежелательных побочных эффектов, связанных с высвобождением бензоната в щечной полости и для обеспечения стабильных *in vitro* и/или *in vivo* профилей высвобождения.

10 Предусмотренные в настоящем документе твердые композиции могут представлять собой таблетку, порошок в капсуле или заполненную минитаблетками капсулу.

Определенный в настоящем документе "стабильный" *in vitro* и/или *in vivo* профиль высвобождения означает, что *in vitro* профиль растворения и/или *in vivo* фармакокинетический профиль твердой композиции модифицированного высвобождения  
 15 бензоната, описанной в настоящем документе, является одинаковым или по существу одинаковым после хранения композиции в течение периода вплоть до по меньшей мере около 6 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев при условиях местной окружающей среды по сравнению с оценением по существу сразу после получения композиции. Профиль растворения/высвобождения *in vitro* можно оценить  
 20 с применением подходящего анализа, такого как те, что известны специалистам в настоящей области техники или описаны в настоящем документе. Фармакокинетический профиль композиции *in vivo* можно оценить с применением параметров, известных в настоящей области техники, включая в себя, например, площадь под кривой (AUC), *S*<sub>max</sub> и *T*<sub>max</sub>. "По существу одинаковый" относится к отклонению, составляющему  
 25 менее чем около 5%, менее чем около 3% или менее чем около 1% между выбранным профилем подвергнутой хранению композиции и профилем композиции до хранения.



**Бензонатат**

40 Соединение, характеризующееся химическим названием 2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси] этил-4-бутиламинобензоат, общеизвестно как бензонатат. Бензонатат представляет собой бледно-желтую маслянистую жидкость при комнатной температуре, которая растворима в воде и влажочувствительна, но стабильна. Бензонатат фармацевтической степени чистоты коммерчески доступен, например, от BASF SE.

45 Композиция немедленного высвобождения бензоната, как правило, обеспечивает около 6-8-часовой эффект (например, Tessalon®). Таким образом, модифицированное высвобождение бензоната, такое как описано в настоящем документе, характеризуется тем, что имеет терапевтически эффективные уровни бензоната в плазме в течение по меньшей мере около 10 - по меньшей мере около 12 часов после введения и вплоть до около 24 часов.

Описанные в настоящем документе композиции помогают избежать нежелательного побочного эффекта, связанного с высвобождением бензонатата в щечной полости или пищеводе, причем указанные побочные эффекты включают в себя временную, представляющую потенциальную угрозу для жизни местную анестезию слизистой ротовой полости, удушье или тяжелые реакции гиперчувствительности; анестезия/онимение полости рта и глотки может развиваться быстро при неправильном введении. Используемая в настоящем документе фраза "по существу отсутствует высвобождение бензонатата" в щечной полости означает, что никакое количество бензонатата и/или никакое количество бензонатата, которое вызывает указанные побочные эффекты, не высвобождается в щечной полости. Используемое в настоящем документе выражение "щечная полость" означает рот, т.е. область ограниченная губами, щеками и языком.

Предусмотрена твердая композиция модифицированного высвобождения, содержащая бензонатат. В одном варианте осуществления композиция предусматривает таблетку или капсулу 12-часового действия с фармакокинетическим профилем в отношении бензонатата, при котором его геометрическое среднее максимальной концентрации в плазме характеризуется площадью под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющей около 110 - около 170 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющей около 15 - около 25 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющим около 12-20 часов, после ежедневного перорального введения бензонатата (отдельной дозы, эквивалентной 300 мг, 2х/день) у взрослых. В другом варианте осуществления указанная композиция обеспечивает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, не более чем около 80% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 80% высвобождения через 12 часов, что установлено в *in vitro* анализе растворения, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе.

В одном варианте осуществления противокашлевая твердая пероральная композиция таблетки или капсулы модифицированного высвобождения содержит бензонатат в матрице. Матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую компонент бензонатата, выбранный из группы, состоящей из следующего (i) сухой, неслипшийся, легкосыпучий прессуемый порошок адсорбата бензонатата или (ii) комплекс бензонатата и слабокислой катионообменной смолы и (b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый pH-независимый, образующий матрицу гидрофильный полимер или гидрофобный, образующий матрицу нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления в количестве, эффективном для обеспечения профиля модифицированного высвобождения бензонатата, характеризующегося высвобождением, составляющим не более чем около 55%, не более чем около 40%, не более чем около 30% или не более чем около 25% бензонатата из композиции, или высвобождением, составляющим менее чем 25%, бензонатата в композиции в пределах 1 час. Указанную скорость высвобождения можно определить в *in vitro* анализе растворения, таком как анализ, описанный в настоящем документе. В одном варианте осуществления адсорбат содержит бензонатат и по меньшей мере один адсорбент, который представляет собой неметаллический кремнезем или силикат.

В другом варианте осуществления предусмотрена твердая таблетка или капсула 12-часового модифицированного высвобождения бензонатата, содержащая бензонатат, в которой бензонатат характеризуется фармакокинетическим профилем согласно фиг. 1А или фиг. 1В в дозе, эквивалентной 300 мг ежедневной дозы бензонатата (введенной 2х/день, общая ежедневная доза эквивалентна 600 мг бензонатата) у взрослого. В

другом варианте осуществления твердая таблетка или капсула 12-часового модифицированного высвобождения бензонатата характеризуется обеспечением бензонатата с геометрическим средним максимальной концентрации в плазме, которое характеризуется площадью под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющей около 121 - около 245 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющей около 28 - около 34 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющим около 8-16 часов, после одного перорального введения указанной твердой таблетки в дозе, эквивалентной 300 мг бензонатата у взрослых. В одном примере таблетка или капсула обеспечивает бензонатат, характеризующийся фармакокинетическим профилем с геометрическим средними максимальной концентрации в плазме, которое характеризуется площадью под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющей около 150 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющей около 30 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющим около 12 часов.

Используемое в настоящем документе выражение "pH-независимый, образующий матрицу, нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество с высокой температурой плавления" включает в себя гидрофобные воски или воскообразные вещества, которые являются твердыми при комнатной температуре. Наряду с тем, что могут быть использованы воски, характеризующиеся точками плавления в диапазоне около 30°C - около 50°C, может быть необходимо провести смешивание или другую обработку при пониженных температурах, чтобы оказать противодействие теплу, образованному во время обработки восков или воскообразных веществ, характеризующихся пониженными точками плавления. В особенности требуются воски и воскообразное вещество, которое имеет точку плавления в диапазоне около 50°C - около 80°C. Примеры подходящего pH-независимого, образующего матрицу, нерастворимого в воде воска или воскообразного вещества с высокой температурой плавления включают в себя, например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, глицерилпальмитостеарат, глицерилмоностеарат; и воски, выбранные из одного или нескольких из карнаубского воска, пчелиного воска, канделильского воска, микрокристаллического воска, минерального воска, парафиновых восков, глицерилбегената, глицерилстеарата, глицерилолеата, глицерилмиристата, цетилпальмитата, цетилкапрата, стеарилпальмитата, стеарилстеарата, их производных и смесей. В одном варианте осуществления применяют глицерилбегенат. Глицерилбегенат доступен под торговым названием Compritol® 888 АТО (Gattefosse, Франция), характеризуется точкой плавления приблизительно 70°C и значением HLB, составляющим 2. В другом варианте осуществления применяют глицерилпальмитостеарат или глицерилбегенат. Глицерилпальмитостеарат под торговым названием Precirol® АТО 5 (Gattefosse, Франция) представляет собой липидное вспомогательное вещество типа восков с точкой плавления приблизительно 56°C и значением HLB, составляющим 2. В еще одном варианте осуществления применяют цетостеариловый спирт, который имеет точку плавления в диапазоне около 48°C - около 56°C или около 52°C. В дополнительных примерах цетиловый спирт, который имеет точку плавления в диапазоне около 45°C - около 52°C может применяться отдельно или в комбинации с одним или несколькими восками или воскообразным веществом; соответственно, в композициях применяют воски или воскообразные вещества фармацевтической степени чистоты.

Как описано в настоящем документе, количество по меньшей мере одного pH-независимого, образующего матрицу, нерастворимого в воде воска или воскообразного вещества с высокой температурой плавления, эффективное для обеспечения бензонатата с профилем 12-часового высвобождения, описанное в настоящем документе, как правило, находится в количестве, составляющем около 4% масс./масс. - 60% масс./масс.,

около 4% масс./масс. - около 20% масс./масс. или около 4% масс./масс. - около 10% масс./масс. по меньшей мере одного воска на основании массы общей композиции. Альтернативно, эффективное количество можно определить на основании отношения адсорбата бензонатата по меньшей мере к одному воску, которое находится в диапазоне  
5 около 5:1 - около 2:1 или около 4:1 - около 3:1. В другом альтернативном варианте осуществления эффективное количество образующего матрицу воска можно определить на основании отношения комплекса бензонатата и ионообменной смолы к образующему матрицу воску, которое находится в диапазоне около 5:1 - около 2:1 или около 3:1. Указанные компоненты модифицированного высвобождения бензонатата описаны  
10 более подробно в настоящем описании изобретения.

Используемая в настоящем документе фраза "рН-независимые, образующие матрицу, гидрофильные полимеры модифицированного высвобождения с низкой вязкостью" включает в себя гидрофильные полимеры, которые являются твердыми веществами при комнатной температуре и которые, будучи спрессованными в матрицу, придают  
15 лекарственному средству свойства модифицированного высвобождения в пределах матрицы, которая образована таким образом. Подходящие полимеры могут включать в себя природные камеди, такие как трагакантовая камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровая камедь, камедь карайя, модифицированные целлюлозы, включая в себя метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу (НМС), гидроксипропилцеллюлозу  
20 (НРС), гидроксипропилцеллюлозу (гипромеллозу, или НРМС), агар, пектин, каррагенан, альгинат, карбоксипропилметилен, желатин, казеин и производные модифицированного крахмала или их комбинации. Разнообразные пищевые и фармацевтические гидрофильные полимеры являются коммерчески доступными. Например, пищевые  
25 НРМС К-типа МЕТНОСЕЛ™, включая в себя, например, К100М, К15М, F4М, К4М, К100LV, К3, E15LV, E5 и E3. Исключительно с целью иллюстрации указанные соединения могут иметь показатели средней вязкости, составляющие около 4000 мПа·с (К4М), около 15,000 мПа·с (К15М) или около 100,000 мПа·с. Один вид гидроксипропилцеллюлозы [LXF, Ashland Chemical] характеризуется молекулярной  
30 массой, составляющей 95000 и вязкостью, составляющей 75-150 мПа·с. Другая иллюстративная НРС характеризуется вязкостью 300-600 мПа·с и молекулярной массой, составляющей около 80 кДа. Можно применять комбинации гидрофильных полимеров, включая в себя комбинацию двух или более гидрофильных полимеров в пределах одного класса, но характеризующихся различными вязкостями или молекулярными массами  
35 (например, две НРМС), или двух или более гидрофильных полимеров различных классов (например, НРС и НРМС).

Как описано в настоящем документе, количество по меньшей мере одного рН-независимого, образующего матрицу, гидрофильного полимера модифицированного высвобождения, описанного в настоящем документе, как правило, находится в общем  
40 количестве, составляющем около 4% масс./масс. - 60% масс./масс., около 4% масс./масс. - около 20% масс./масс. или около 4% масс./масс. - около 10% масс./масс. по меньшей мере одного полимера на основании массы общей композиции. Альтернативно, эффективное количество можно определить на основании отношения адсорбата бензонатата по меньшей мере к одному образующему матрицу гидрофильному  
45 полимеру, которое находится в диапазоне около 8:1 - около 1:1, или около 7:1 - около 5:1, или около 6:1. В другом альтернативном варианте осуществления эффективное количество образующего матрицу воска можно определить на основании отношения комплекс бензонатата и ионообменной смолы к образующему матрицу воску, которое

находится в диапазоне около 5:1 - около 2:1 или около 3:1. Указанные компоненты модифицированного высвобождения бензоната описаны более подробно в настоящем описании изобретения.

В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция бензоната может содержать комбинацию по меньшей мере одного гидрофобного воска или воскообразного вещества модифицированного высвобождения и по меньшей мере одного гидрофильного полимера модифицированного высвобождения. В таком варианте осуществления комбинированное общее количество гидрофобного воска или воскообразного вещества и образующих матрицу пролонгированного высвобождения гидрофильных полимеров находится в количестве, составляющем около 4% масс./масс. - 60% масс./масс., около 4% масс./масс. - около 20% масс./масс. или около 4% масс./масс. - около 10% масс./масс. по меньшей мере одного воска на основании массы общей композиции. Альтернативно, эффективное количество можно определить на основании отношении адсорбата бензоната по меньшей мере к гидрофобному или гидрофильному образующему матрицу полимеру, которое находится в диапазоне около 8:1 - около 1:1 или около 4:1 - около 3:1.

Слова "содержат", "содержит", и "содержащий" следует интерпретировать включительно, а не исключительно. Слова "состоят", "состоящий" и их варианты следует интерпретировать исключительно, а не включительно.

Используемое в настоящем документе со ссылкой на численные значения, предусмотренные в настоящем документе, выражение "около" может указывать на изменчивость вплоть до 10%.

#### Адсорбат бензоната

Предусмотрена композиция модифицированного высвобождения бензоната, которая содержит твердую дисперсию, содержащую адсорбат бензоната в матрице. Преимущественно, путем абсорбирования масляного жидкого бензоната на материале-абсорбенте, таком как описан в настоящем документе, бензонат становится порошкообразной композицией, которая снижает риск, связанный с побочными эффектами, которые проявляются в полости рта и глотки, связанными с буккальным высвобождением жидкого бензоната.

Используемое в настоящем документе выражение "адсорбент" относится к веществу или носителю, способному к связыванию жидкого бензоната в сухой, неслипшийся, легкосыпучий прессуемый порошок. Порошок является легкосыпучим при соответствии технологическим свойствам так, чтобы в процессе получения таблеток массы полученных таблеток были однородными. Кроме того, порошок считается прессуемым, если полученная таблетка характеризуется твердостью, которая может выдержать <1% истираемости с применением способа исследования USP.

Подходящие адсорбенты для бензоната представляют собой адсорбенты с относительно высокой степенью поверхностной впитываемости (адсорбционной вместимости) в отношении бензоната и могут быть выбраны из силиката кальция (например, доступного в виде ZeoPharm® 600), кремнезема, включая в себя осажденный аморфный кремнезем (доступный в виде RxCipient GL100), и диоксида кремния (доступного в виде ZeoFree Plus 5193® 600). Наряду с тем, что могут применяться пониженные количества, указанные адсорбенты способны адсорбировать вплоть до около 55%, или вплоть до около 60%, около 65% масс./масс., или вплоть до около 70% масс./масс. бензоната. Другие адсорбенты могут быть выбраны среди, например, трифосфата кальция (доступного в виде "Tri-tab" или трифосфата кальция DC) и бентонита (доступного в виде Bentonite Albagel Premium NF). Указанные адсорбенты,

как правило, имеют максимальную адсорбционную вместимость в диапазоне около 30% масс./масс. - около 40% масс./масс. Тем не менее, было обнаружено, что если применяют трифосфат кальция или его подвергают помолу до частиц меньшего размера, то его адсорбционная вместимость повышается от относительно низкой вместимости, составляющей около 20% масс./масс. - около 25% масс./масс. до промежуточной адсорбционной вместимости, составляющей около 35% масс./масс. - около 40% масс./масс.. Таким образом, полагают, что помол адсорбентов с низкой или даже промежуточной адсорбционной вместимостью до частиц меньшего размера будет повышать поверхностную впитываемость в отношении бензоната.

Например, материалы-адсорбенты характеризуются средним размером частиц, составляющим около 1 мкм - около 500 мкм. Тем не менее, на крайней нижней границе этого диапазона частицы могут проявлять большее способствующее скольжению свойства и на крайней верхней границе этого диапазона большие по размеру частицы могут фактически иметь пониженную площадь поверхности и, таким образом, пониженные адсорбционные вместимости. Таким образом, частицы, более типично выбранные из среднего размера частиц, могут составлять около 5 мкм - около 200 мкм или около 10 мкм - около 50 мкм. Тем не менее, можно применять частицы в диапазоне вплоть до около 325 микрон или вплоть до около 420 микрон.

Силикат кальция, характеризующийся формулой  $Ca_2SiO_4$ , особенно хорошо подходит для композиций, описанных в настоящем документе, вследствие его относительно высокой адсорбционной вместимости и его простоты применения во время обработки. Как кремнеземы, так и диоксид кремния проявляют тенденцию к свойствам сыпучести, сходным с таковыми у способствующего скольжению средства, которые можно определить во время прессования в таблетку, и это свойство не характерно для силиката кальция. Тем не менее, один или несколько указанных компонентов можно смешать и эту смесь применять в качестве материала-адсорбента. В одном варианте осуществления алюмометасиликат магния или другого щелочноземельного металла можно применять отдельно или в комбинации с другим из адсорбентов, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления алюмометасиликаты исключены из композиций, предусмотренных в настоящем документе.

Примеры других адсорбатов включают в себя, например, алюмометасиликат магния и двухосновный фосфат кальция. Также другие адсорбенты включают в себя, например, микрокристаллическую целлюлозу, оксид магния, мальтодекстрины, бентонит, глину, целлюлозы, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, осажденный аморфный кремнезем, каолин, полиэтиленгликоль, тальк, трисиликат магния, моно- или дифосфат кальция, трифосфат кальция, коповидон, монтмориллонит, сапонит, карбонат магния, сульфат кальция, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, стеариновую кислоту, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, циклодекстрины, желатин, диатомит (кизельгур), альгинаты, оксиды металлов.

Как правило, бензонатат смешивают (гранулируют) с одним или несколькими материалами-адсорбентами, описанными в настоящем документе, с образованием адсорбата бензоната. Для смешивания отношение бензоната к адсорбенту представляет собой, как правило, отношение, составляющее около 5:1 - около 1:10, или около 4:1 - около 1:1, или около 3:1 - около 2:1, или около 2:1 - около 1:1. Адсорбат бензоната можно получить отдельно от образования матрицы с помощью образующего матрицу гидрофобного или гидрофильного вещества модифицированного высвобождения или адсорбат может быть образован по существу одновременно. Например, жидкий бензонатат можно смешать с водой и материалом - адсорбатом.

Альтернативно, бензонатат и материал-адсорбент можно смешать по меньшей мере вместе с одним из образующих матрицу компонентов. В случае воска компонент(ы) расплавляют в течение достаточного периода времени с образованием матрицы адсорбата бензонатата. Температура плавления, как правило, находится в диапазоне  
5 около 50°C - около 80 °C или около 55°C - около 75°C, но может быть ниже или выше, принимая во внимание температуру плавления воск(ов) или воскообразного(ых) вещества(веществ).

Для облегчения получения и даже распределения адсорбата в матрице, гранулы порошка адсорбата бензонатата, как правило, пропускают через сито в около 10 меш,  
10 которое пропускает гранулы размером менее чем около 2000 мкм, или около 25 меш, которое пропускает гранулы размером менее чем около 710 мкм, около 30 меш, которое пропускает гранулы, характеризующиеся средним размером менее чем около 590 мкм, или около 40 меш, которое пропускает гранулы или частицы, характеризующиеся средним размером, составляющим менее чем около 420 мкм.

15 Если адсорбат бензонатата образован отдельно от матрицы, адсорбат бензонатата можно смешать с образующим матрицу веществом перед добавлением любых таблетизирующих вспомогательных веществ или других компонентов (например, фармацевтически активного ингредиента в дополнение к бензонатату). Альтернативно, адсорбат бензонатата и образующее матрицу вещество, а также одно или несколько  
20 вспомогательных веществ и/или дополнительный фармацевтически активный компонент комбинируют по существу одновременно; в таком случае матрица дополнительно содержит вспомогательные вещества и необязательный дополнительный фармацевтически активный компонент. Другие техники получения могут быть разработаны специалистом в настоящей области техники с учетом информации,  
25 представленной в настоящем документе.

Для облегчения обработки гранулы, содержащие матрицу и адсорбат бензонатата, могут быть пропущены через сито с около 10 меш, которое пропускает гранулы или частицы размером менее чем около 2000 мкм, около 25 меш, которое пропускает гранулы или частицы размером менее чем около 710 мкм, около 30 меш, которое  
30 пропускает гранулы или частицы, характеризующиеся средним размером, составляющим менее чем около 590 мкм, или около 40 меш, которое пропускает гранулы или частицы размером около 420 мкм.

В одном варианте осуществления адсорбат бензонатата содержит около 10% масс./масс. - около 80% масс./масс. бензонатата, около 20% масс./масс. - около 70% масс./масс., около 50% масс./масс. - около 70% масс./масс., около 50% или около 25% - около  
35 30% масс./масс. адсорбата бензонатата (например, силиката кальция). В одном примере матрица, содержащая адсорбат бензонатата, содержит глицерилбегенат, где отношение адсорбата бензонатата к гидрофобному воску или воскообразному веществу, гидрофобному полимеру или их комбинациям, составляет около 6:1 - около 2:1 или  
40 около 5:1 - около 4:1. Если гидрофобный воск представляет собой глицерилбегенат, отношение адсорбата бензонатата к глицерилбегенату составляет около 6:1 - около 2:1, около 5:1 - около 4:1 или около 3,7:1 - около 3,4:1, на основании массы в композиции. В другом примере матрица, содержащая адсорбат бензонатата на силикате кальция, содержит комбинацию цетилового спирта и стеарилового спирта. Отношение цетилового  
45 спирта к стеариловому спирту может составлять около 2:1 - около 1:2 или около 1,5:1 - около 1:1. При измерении на основании бензонатата отдельно, массовое отношение бензонатата к общей массе цетилового спирта и стеарилового спирта составляет около 5:1 - около 3:1. В одном варианте осуществления матрица содержит около 30% масс./

масс. бензоната, около 3,5 - около 3,75% цетилового спирта и около 4,25% - около 4,6% стеарилового спирта. В другом варианте осуществления матрица, содержащая адсорбат бензоната на силикате, содержит цетиловый спирт, который представляет собой жирный спирт с формулой  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$ , также известный как 1-гексадеканол или пальмитиловый спирт. Цетиловый спирт фармацевтической степени чистоты можно приобрести, например, у Loba Chemie или Sigma Aldrich. В еще одном варианте осуществления композиция содержит гидрофильный полимер, и отношение адсорбата бензоната к НРМС, НРС или их смесям составляет около 2 частей по массе адсорбата бензоната к около 0,5 - около 1 части по массе гидрофильного(ых) полимера(ов), или около 0,7 - около 0,75 частей по массе НРМС (или НРС или их смесей). В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция, содержащая адсорбат бензоната, содержит гидрофильный полимер НРМС (или НРС или их смеси), где отношение адсорбата бензоната к НРМС (или НРС или их смесям) составляет около 1 части по массе адсорбата бензоната к около 0,5 - около 1 части по массе НРМС (или НРС или их смесей), или около 0,7 - около 0,75 частей по массе НРМС (или НРС или их смесей). В еще одном варианте осуществления композиция содержит смесь гидрофобного воска/воскообразных веществ и гидрофильных полимеров.

Как описано в настоящем документе, композиция представляет собой композицию прессованной таблетки или капсулы. Такая композиция может содержать одно или несколько вспомогательных веществ, таких как описаны в настоящем документе. Кроме того, композиция может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически активных компонентов в дополнение к бензонату. Такие компоненты описаны более подробно в настоящем документе.

В одном варианте осуществления композиция таблетки или порошка бензоната, определенная в настоящем документе, характеризуется следующим фармакокинетическим профилем:  $\text{C}_{\text{max}}$  (арифметическое среднее), составляющее около 30 нг/мл - около 35 нг/мл или около 33-33 нг/мл;  $\text{C}_{\text{max}}$  (геометрическое среднее), составляющее около 28 нг/мл - около 32 нг/мл или около 30 нг/мл;  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  (арифметическое среднее), составляющее около 180 - около 185 нг-ч/мл или около 182 нг-ч/мл;  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  (геометрическое среднее), составляющее около 145 нг-ч/мл - около 155 нг-ч/мл или около 150 нг-ч/мл; и  $\text{T}_{\text{max}}$ , составляющее около 10 - около 15 часов, или около 12 часов, на основании эквивалента отдельной дозы около 300 мг бензоната, введенного с 12-часовыми интервалами (дважды) за 24- часовую период (общая ежедневная доза составляет около 600 мг бензоната).

В другом варианте осуществления композиция таблетки или порошка бензоната, определенная в настоящем документе, характеризуется следующим *in vitro* профилем: через 0,5 часа % высвобождения составляет около 15 - около 17% высвобождения или около 16% высвобождения, через 1 час высвобождение в процентах составляет около 25 - около 28% высвобождения или около 27% высвобождения, через 2 часа высвобождение в процентах составляет около 42 - около 46% высвобождения или около 44% высвобождения, через 3 часа высвобождение в процентах составляет около 56 - около 65% высвобождения, или около 61% высвобождения, через 4 часа высвобождение в процентах составляет около 75 - около 87% высвобождения или около 82% высвобождения, через 6 часов высвобождение в процентах составляет около 92 - около 99% или около 97%, через 8 часов высвобождение в процентах бензоната составляет около 97 - около 99% или около 99% и через 12 часов высвобождение бензоната составляет около 98 - около 100% высвобождения или около 100% высвобождения.

В еще одном варианте осуществления противокашлевая твердая композиция 12-



часового модифицированного высвобождения, содержащая бензонатат, обеспечивает фармакокинетический профиль в отношении бензонатата, в котором его геометрическое среднее максимальной концентрации в плазме характеризуется площадью под кривой (AUC)<sub>inf</sub>, составляющей около 110 - около 170 нг-ч/мл, C<sub>max</sub>, составляющей около 15 - около 25 нг/мл и T<sub>max</sub>, составляющим около 12-20 часов, после ежедневного перорального введения (2х/день) отдельной дозы, эквивалентной 300 мг бензонатата для взрослых (общая доза эквивалентна 600 мг/день). В другом варианте осуществления композиция модифицированного высвобождения бензонатата обеспечивает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 50% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, не более чем около 50% - около 80% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 80% высвобождения через 12 часов, что установлено в *in vitro* анализе растворения, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе. В другом примере композиция бензонатата, описанная в настоящем документе, обеспечивает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 40% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, не более чем около 50% - около 70% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 85% высвобождения через 12 часов, что установлено в *in vitro* анализе растворения, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция бензонатат обеспечивает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 25% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, не более чем около 80% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 85% высвобождения через 12 часов, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе. В еще одном дополнительном варианте осуществления указанная композиция обеспечивает *in vitro* высвобождение, где имеет место не более чем около 15% - 20% высвобождения бензонатата в пределах около 1 часа, не более чем около 45 - 80% высвобождения в пределах 6 часов и не менее чем около 85% - около 99% высвобождения, что установлено в анализе растворения *in vitro*, и по существу отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости или пищеводе.

В одном варианте осуществления указанный *in vitro* профиль растворения представляет собой профиль растворения таблетки с обратной кишечнорастворимой оболочкой, содержащей адсорбат бензонатата. Это можно оценить с применением прибора с лопастью (II) с вращением со скоростью около 50 об/мин, в среде растворения, содержащей около 500 мл 0,1 н. HCl в течение около 1 часа, которую затем доводят до рН около 6,8 с помощью фосфатного буфера при температуре, составляющей 37°C.

#### Комплекс бензонатата и слабокислой катионообменной смолы

Несмотря на соблюдение условия в отношении более низкой адсорбционной вместимости бензонатата, чем материалы-адсорбенты, описанные в настоящем документе, композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя противокашлевую твердую таблетку или капсулу 12-часового модифицированного высвобождения, которая содержит комплекс бензонатата и слабокислой ионообменной смолы в матрице с эффективным количеством одного или нескольких фармацевтически приемлемых рН-независимых, нерастворимых в воде восков или воскообразных веществ модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления для обеспечения профиля 12-часового модифицированного высвобождения бензонатата.

Ионообменные смолы, подходящие для применения в композициях, описанных в настоящем документе, являются нерастворимыми в воде и содержат предпочтительно

фармакологически инертную органическую и/или неорганическую матрицу, содержащую функциональные группы, которые являются ионными или способными ионизироваться при соответствующих условиях pH. Органическая матрица может быть синтетической (например, полимеры или сополимеры акриловой кислоты, метакриловой кислоты, 5 сульфированного стирола, сульфированного дивинилбензола) или частично синтетической (например, модифицированная целлюлоза и декстраны). Неорганическая матрица предпочтительно содержит силикагель, модифицированный путем добавления ионных групп. Ковалентно связанные ионные группы могут быть сильнокислыми (например, сульфоновая кислота, ортофосфорная кислота), слабокислыми (например, 10 карбоновая кислота), сильноосновными (например, первичный амин), слабоосновными (например, четвертичный аммоний) или представлять собой комбинацию кислых и основных групп. Как правило, размер ионообменных частиц составляет около 1 микрона - около 900 микрон, в другом варианте осуществления около 5 микрон - 750 микрон и в еще одном варианте осуществления размер частиц находится в пределах диапазона 15 около 40 микрон - около 250 микрон для жидких лекарственных форм, хотя могут применяться частицы вплоть до около 1000 микрон для твердых лекарственных форм, например, таблеток и капсул. Как правило, приобретают смолы с размером в диапазоне около 25 микрон - около 400 микрон. Тем не менее, могут быть выбраны другие размеры или частицы большего размера могут быть подвергнуты помолу для получения частиц 20 меньшего размера.

Катионообменные смолы могут варьировать по силе, т.е. их способности обменивать катионы. Слабокислая ионообменная смола хорошо подходит для получения комплекса бензоната и ионообменной смолы. Константа кислотной диссоциации,  $pK_a$ , (также известная как константа кислотности, или константа диссоциации вещества как кислоты) 25 представляет собой количественную меру силы кислоты в растворе. Чем больше значение  $pK_a$ , тем меньше степень диссоциации. Сильная кислота, такая как  $SO_3H$ , характеризуется  $pK_a$  приблизительно 0. Слабая кислота, такая как  $COOH$ , имеет  $pK_a$  в диапазоне около 4 - около 7. Считается, что Amberlite® IRP64 имеет значение  $pK_a$  больше 30 чем 4 и представляет собой слабокислую смолу (обменивающую атом H группы карбоновой кислоты ( $COOH$ )). Amberlite® IRP64 (сополимер метакриловой кислоты и дивинилбензола, смола полакрилекс, Rohm and Haas, с размером частиц в диапазоне от 100 до 400 меш (эквивалент 35 микрон - 150 микрон, стандартный размер ASTM), вместимость ~10 экв/г сухой массы). Другая слабая катионообменная смола может 35 быть выбрана, например, из Amberlite® IRP88 [Rohm and Haas, перекрестносшитый сополимер метакриловой кислоты и дивинилбензола)], слабокислая (ион калия) катионообменная смола с 4% перекрестносшитым метакрилатом (100-500 меш, эквивалент около 150 микрон - около 27 микрон, стандарт ASTM). Частицы либо 40 правильной, либо неправильной формы можно применять в качестве катионообменных смол, описанных в настоящем документе. Частицы правильной формы представляют собой частицы, которые по существу соответствуют геометрическим формам, таким как сферические, эллиптические, цилиндрические и тому подобное. Частицы 45 неправильной формы представляют собой все частицы, которые не считаются частицами правильной формы, такие как частицы с аморфными формами и частицы с повышенными площадями поверхности вследствие наличия поверхностных каналов или искривлений.

Можно получить комплекс бензоната со слабой катионообменной смолой с применением способов, описанных в настоящем документе и известных в настоящей области техники для загрузки или образования комплексов других лекарственных

средств с ионообменными смолами. См., например, патенты США № 8,062,667 и 8,337,890, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Кратко, бензонатат можно смешать с водой перед комбинированием с ионообменной смолой или ионообменную смолу можно смешать с водой отдельно или одновременно с комбинированием с бензонататом для облегчения реакции и грануляции. Бензонатат и слабую катионообменную смолу перемешивают в течение достаточного времени для того, чтобы обеспечить образование комплекс бензонатата и слабокислой катионообменной смолы. Как правило, комплекс бензонатата и слабокислой катионообменной смолы высушивают до содержания влаги, составляющего менее чем около 10%, менее чем около 5% или менее чем около 3%. Высушенный комплекс можно пропустить через сито с размером не больше чем около 40 меш так, чтобы размер частиц комплекса составлял менее чем около 420 микрон. Соответственно, комплекс бензонатата и слабокислой катионообменной смолы затем смешивают с образующим матрицу воском или воскообразным веществом в течение достаточного времени для получения по существу гомогенной твердой дисперсии. Необязательно одно или несколько вспомогательных веществ или фармацевтический активных ингредиентов в дополнение к бензонатату могут быть включены на стадии перемешивания и, таким образом, они могут присутствовать в образованной матрице. Этап образования матрицы и получения готовых пероральных единиц дозирования может быть проведен с применением таких же условий, которые описаны для адсорбата бензонатата.

В другом варианте осуществления композиция таблетки или порошка бензонатата, определенная в настоящем документе, характеризуется следующим *in vitro* профилем: через 0,5 ч % высвобождения составляет около 15 - около 17% высвобождения или около 16% высвобождения, через 1 час высвобождение в процентах составляет около 25 - около 28% высвобождения или около 27% высвобождения, через 2 часа высвобождение в процентах составляет около 42 - около 46% высвобождения или около 44% высвобождения, через 3 часа высвобождение в процентах составляет около 56 - около 65% высвобождения или около 61% высвобождения, через 4 часа высвобождение в процентах составляет около 75 - около 87% высвобождения или около 82% высвобождения, через 6 часов высвобождение в процентах составляет около 92 - около 99% или около 97%, через 8 часов высвобождение бензонатата в процентах составляет около 97 - около 99% или около 99% и через 12 часов высвобождение бензонатата составляет около 98 - около 100% высвобождения или около 100% высвобождения. В одном варианте осуществления указанный *in vitro* профиль растворения представляет собой профиль комплекса бензонатата и катионообменной смолы в матрице, определенного в настоящем документе.

#### КОМПОЗИЦИИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Композиция бензонатата, описанная в настоящем документе, может представлять собой прессованную таблетку, которая может быть покрыта или необязательно покрыта оболочкой, или композицию капсулы. Прессованные таблетки могут представлять собой минитаблетки, которые загружают в оболочки капсул или разрабатывают так, чтобы они имели подходящий размер для прямого введения пациенту. Соответственно, твердые композиции, описанные в настоящем документе, получают в виде отдельной однородной твердой дисперсии и их глотают целиком.

В дополнение к композициям, описанным в настоящем документе, в которых бензонатат является единственным активным ингредиентом, композиция бензонатата может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически активных компонентов. Каждый из указанных дополнительных активных лекарственных средств

может находиться независимо в форме немедленного высвобождения, форме модифицированного высвобождения или обеих указанных формах.

Как описано ранее в настоящем документе, модифицированное высвобождение бензоната обеспечивает терапевтически эффективные уровни бензоната в плазме в течение периода, превосходящие профиль немедленного высвобождения бензоната; при этом немедленное высвобождение обеспечивает бензонат в течение около 6-8 часов. Таким образом, композиция модифицированного высвобождения обеспечивает эффективное количество бензоната в течение по меньшей мере около 10 часов - около 12 часов, вплоть до около 24 часов. Используемое в настоящем документе в связи с другими фармацевтически активными лекарственными средствами, которые можно комбинировать с бензонатом, выражение "модифицированное высвобождение" относится к композициям, которые обеспечивают эффективные количества по меньшей мере одного из активных компонентов (отличных от бензоната) в течение периода, составляющего по меньшей мере около 8 часов и предпочтительно вплоть до около 24 часов. Для продукта 24-часового высвобождения в одном аспекте менее чем 50% активного компонента высвобождается через около 12 часов от введения. В другом аспекте менее чем 60% активного компонента высвобождается через около 12 часов от введения. В еще одном аспекте менее чем 70% активного компонента высвобождается через около 12 часов. В других вариантах осуществления менее чем около 80% или более активного компонента высвобождается через около 12 часов. Выражение "модифицированное высвобождение" может включать в себя, например, композиции, которые представляют собой составы пролонгированного действия высвобождения, составы длительного высвобождения или составы замедленного высвобождения. Профиль высвобождения можно оценить с применением анализов растворения *in vitro*, известных специалистам в настоящей области техники [например, способ с применением прибора "вращающаяся корзинка" или способ с применением прибора с лопастью или способ на основании потока в канале согласно Фармакопее США]. Профиль высвобождения можно оценить *in vivo* (например, для определений биодоступности) с применением концентраций в плазме для оценки максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой (AUC). Такие анализы хорошо известны специалистам в настоящей области техники.

Под "немедленным высвобождением" подразумевают, что состав, содержащий терапевтически активное(ые) средство(а) соответствует требованиям распадаемости и/или растворения для немедленного высвобождения конкретного(ых) терапевтически активного(ых) средства(средств), которые представлены в USP XXII, 1990 (Фармакопея США). Как правило, выражение "немедленного высвобождения" представляет собой высвобождение активного ингредиента из фармацевтического состава, при котором скорость высвобождения активного фармацевтического ингредиента из фармацевтического состава не замедляется посредством матрицы контролируемого высвобождения или другого такого средства, и при котором компоненты фармацевтического состава разработаны так, чтобы при приеме внутрь максимальное воздействие указанного активного фармацевтического ингредиента на ткани организма происходило за минимальный период времени. В одном варианте осуществления для лекарственных средств, отличных от бензоната, немедленное высвобождение обеспечивает, что по меньшей мере около 85% лекарственного средства высвобождается за менее чем около одного часа после введения пациенту и около 90% лекарственного средства немедленного высвобождения высвобождается за около 2 часа после введения пациенту. Например, лекарственное средство может высвобождаться за около 10 минут

- около 45 минут или около 30 минут. В другом примере по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, или больше может высвободиться в пределах около 2 часов после введения пациенту.

Необязательно композиция бензоната может содержать "компонент бензоната немедленного высвобождения". В одном варианте осуществления бензоната композиция, предусмотренная в настоящем документе, содержит компонент бензоната немедленного высвобождения в дополнение к компоненту бензоната модифицированного высвобождения. В другом варианте осуществления бензоната немедленного высвобождения представляет собой адсорбат бензоната или комплекс бензоната и ионообменной смолы, который не высвобождает бензонат в щечной полости или пищеводе, но высвобождает его немедленно в желудке и кишечнике. Такой адсорбат бензоната или комплекс бензоната и ионообменной смолы немедленного высвобождения может не содержать гидрофильный или гидрофобный образующий матрицу материал и дополнительно не содержит какой-либо слой кишечнорастворимой оболочки модифицированного высвобождения и/или какой-либо слой обратимой кишечнорастворимой оболочки. Соответственно, такая композиция содержит около 5:1 - около 2,5:1 отношение компонента бензоната модифицированного высвобождения к компоненту бензоната немедленного высвобождения. В другом варианте осуществления композиция бензоната может содержать другой фармацевтически активный компонент в форме немедленного высвобождения.

Для комбинирования компонента немедленного высвобождения в композиции бензоната, предусмотренной в настоящем документе, компонент немедленного высвобождения может быть нанесен в виде отдельного слоя в двухслойной таблетке, например, в виде гомогенной дисперсии, содержащей матрицу, содержащую адсорбат бензоната, которая образует сердцевину, и верхний слой характеризуется немедленным высвобождением. Альтернативно, гранулы содержащей адсорбат бензоната матрицы смешивают с компонентом немедленного высвобождения и заполняют в капсулу. Другие способы достижения указанного немедленного высвобождения станут очевидными специалисту в настоящей области техники, принимая во внимание руководство, предусмотренное в настоящем документе. Необязательно один или несколько дополнительных активных ингредиентов смешивают в матрицу, и это образует часть гомогенной дисперсии, образованной компонентом бензоната и образующим матрицу воском. Альтернативно, один или несколько дополнительных активных ингредиентов смешивают с уже образованной содержащей адсорбат бензоната матрицей или содержащей комплекс бензоната и ионообменной смолы матрицей и формуют в виде таблетки. Другие способы комбинирования указанных дополнительных активных компонентов в таблетку или капсулу могут быть выбраны специалистом в настоящей области техники.

Особенно подходящие классы фармацевтически активных лекарственных средств для комбинации с бензонатом включают в себя жаропонижающее, болеутоляющее, антигистаминное, отхаркивающее и противозастойное средство. Примеры подходящих жаропонижающих болеутоляющих средств включают в себя, например, салицилат натрия и салициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), включая в себя ибупрофен, напроксен, аспирин, салицилат магния, диклофенак, этодолак, индометацин, набуметон, сулиндак, толметин, кетопрофен, мефенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, фенилбутазон, пироксикам, мелоксикам, целекоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб и их соли. Примеры опиоидных болеутоляющих лекарственных средств представляют собой алфентанил,

аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, циклазоцин, дезоморфин, декстроморамид, дексозин, диампромид, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафенилбутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, 5 этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леваллорфан, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, морфин сульфат, мирфин, налбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадонел, налорфин, норморфин, норпипанон, опиум, оксикодон, оксмиморфон, 10 папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, фенморфан, феназоцин, феноперадин, пиминодин, пиритрамид, прогептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, трамадол, тилин их соли, смеси любого из вышеперечисленных, смешанные агонисты/антагонисты мю-рецепторов, комбинации антагонистов мю-рецепторов. Примеры подходящих антигистаминных средств включают в себя как седативные, так и 15 неседативные антигистамины, например, фексофенадин HCl- или dl-хлорфенирамин малеат, дифенгидрамин, лоратадин, деслоратадин, меклизин, фенирамин, цетиризин и прометазин. Примеры противокашлевых отхаркивающих средств включают в себя, например, такие как гвайфенезин, дигидрокодеин фосфат, кодеин фосфат, носкапин гидрохлорид, фенилпропаноламин гидрохлорид, гваяколсульфонат калия, клоперастин 20 фендизоат, декстрометорфан гидробромид и клоперастин гидрохлорид. Примеры бронхорасширяющих средств включают в себя, например, dl-метилэфедрин гидрохлорид и dl-метилэфедрин сахаринат. Примеры противозастойных средств включают в себя, например, псевдоэфедрин гидрохлорид, фенилэфрин битартрат и псевдоэфедрин сульфат.

Одна подходящая комбинация включает в себя гвайфенезин.

25 Композиция модифицированного высвобождения бензонатата, описанная в настоящем документе, может содержать одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из одного или нескольких объемообразующих средств, связующих и способствующих скольжению средств. Например, объемообразующее средство выбрано из микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы. В другом варианте 30 осуществления связующее представляет собой коповидон. В еще одном варианте осуществления способствующее скольжению средство выбрано из диоксида кремния и стеарата магния.

Как правило, композиция бензонатата, предусмотренная в настоящем документе, может содержать наполнитель или смесь наполнителей в диапазоне около 10% масс./масс. - около 50% масс./масс., около 20% масс./масс. - около 40% масс./масс. или около 30% масс./масс. от общей массы таблетки или капсулы. Подходящие наполнители могут 35 включать в себя, например, маннит, лактозу, мальтозу, фруктозу, сахарозу, ксилит, мальтит, микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция, гуаровую камедь, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, прежелатинизированный крахмал, спрессованный сахар, карбонат кальция, карбонат магния, сульфат кальция, декстраты, 40 мальтодекстрин. В одном варианте осуществления таблетка бензонатата содержит смесь микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы.

Связующее для композиции, предусмотренной в настоящем документе, может отсутствовать (т.е. 0%) или необязательно присутствовать в количестве около 1% масс./масс. - около 15% масс./масс. от общей массы таблетки. Примеры подходящих 45 связующих включают в себя поливинилпирролидон (повидон), гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливиниловый спирт, крахмал, гуммиарабик, альгиновую кислоту,

альгинат натрия.

Необязательно краситель может предусмотрен в таблетке для обеспечения требуемого внешнего вида или товарного вида. Такие красители могут быть добавлены в диапазоне около 0,001% масс./масс. - около 1% масс./масс., или около 0,01% масс./масс. - около 0,08% масс./масс. или около 0,05% масс./масс., на основании общей массы таблетки (исключая какую-либо нефункциональную оболочку). Такие красители доступны из разнообразных источников, включая в себя, например, Colorcon, Noveon и Spectra.

Для облегчения получения композиции бензонатата, предусмотренной в настоящем документе, можно применять такие вспомогательные вещества, как способствующее скольжению средства и глиданты. Способствующее скольжению средство можно применять в количестве около 0,1% масс./масс. - около 5% масс./масс., около 0,2% масс./масс. - около 4,5% масс./масс., или около 1,5% масс./масс. - около 3% масс./масс. от общей массы таблетки. Примеры способствующих скольжению средств могут включать в себя, например, тальк, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, стеарат кальция, трисиликат магния, полиэтиленгликоль и их смеси. Примеры подходящих глидантов включают в себя, например, диоксид кремния и трехосновный фосфат кальция. В одном варианте осуществления глидант представляет собой диоксид кремния, который применяют в количестве около 0,001% масс./масс. - около 0,1% масс./масс. или около 0,05% масс./масс..

Необязательно другие вспомогательные вещества могут быть выбраны из общепринятых фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ и общепринятых техник. Без ограничения такие общепринятые носители или вспомогательные вещества включают в себя разбавители, связующие и клеящие вещества (т.е. производные целлюлозы и акриловые производные), способствующие скольжению средства (например, стеарат магния или кальция, или растительные масла, полиэтиленгликоли, тальк, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтиленмоностеарат), загустители, солюбилизаторы, увлажняющие средства, разрыхлители, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, подсластители и разнообразные материалы, такие как буферы и адсорбенты для получения конкретной фармацевтической композиции. Стабилизаторы могут включать в себя консерванты и антиоксиданты, в числе прочих компонентов, которые будут очевидны специалисту в настоящей области техники.

Твердые композиции бензонатата, описанные в настоящем документе, могут содержать одну из следующей комбинации компонентов в своей сердцевине. Компоненты, перечисленные с\*, представляют собой необязательные вспомогательные вещества. \* Компоненты являются необязательными. Значения даны в следующих таблицах.

Компонент	Широкий диапазон масс./масс.	Более узкий диапазон масс./масс.
Диапазон бензонатата к силикату в адсорбате	50-70 масс.% бензонатата на основании общей массы адсорбата	55-65% масс.% бензонатата на основании общей массы адсорбата
Адсорбат бензонатата	20-40 масс.% (на основании общей массы адсорбата в общей таблетке перед нанесением необязательной обратимой кишечнорастворимой оболочки)	25-35% (на основании общей массы адсорбата в общей таблетке перед нанесением необязательной обратимой кишечнорастворимой оболочки)
Образующее матрицу вещество модифицированного высвобождения: (а) гидрофобный воск/воскообразное вещество, (b) гидрофильный полимер, или комбинации	5-40% (на основании общей массы в таблетке перед нанесением необязательной обратимой кишечнорастворимой оболочки)	5-20%
*Наполнитель(и)/объемообразующее(ие) средство(а)	10-50%	15-40%
Микрокристаллическая целлюлоза Моногидрат лактозы	5-20% (12-16%) 5-35%	

*Связующее(ие)	1-15%	3-10%
*Способствующее(ие) скольжению средство (а)	0,1-2%	0,6-1%
Диоксид кремния	0,5-2%	0,7-1,5%
Стеарат магния	0,1-1%	0,3-0,8%
*Краситель	0,01-0,5%	0,02-0,08%

5

В другом иллюстративном примере композиция бензонатата, предусмотренная в настоящем документе, имеет следующие компоненты:

Компонент	Широкий диапазон масс./масс.	Более узкий диапазон
10 В. Комплекс бензонатата и слабокислой ионообменной смолы в матрице с воском или гидрофильным полимером модифицированного высвобождения	25-100%	30-60%
С. Комплекс бензонатата и ионообменной смолы с покрытием вместе с (необязательной) матрицей (оболочка этилцеллюлозы на основе неводных растворителей поверх матрицы)	25-1020%	30-60%
15 *Наполнитель(и)/ объемообразующее(ие) средство(а) Микрокристаллическая целлюлоза Моногидрат лактозы	10-50%	15-40%
*Связующее(ие)	1-15%	3-10%
*Способствующее(ие) скольжению средство(а)	0,1-2%	0,6-1%
Диоксид кремния	0,5-1,6%	0,7-1%
Стеарат магния	0,1-1%	0,3-0,8%
20 *Краситель	0,01% - 0,5%	0,02-0,08%

10

15

20

В одном варианте осуществления таблетка имеет твердость около 5 килопонд (кр) - около 25 кр, около 8 - около 20 кр, или 10 - около 16 кр. Один (1) килопонд представляет собой один килограмм силы (кгс). Ньютоны (Н) представляет собой единицу силы в системе СИ и стандарт СИ для исследования твердости таблеток. 1 килопонд (кр) равен 9,80665 ньютонов (Н). Представленная в ньютонах, округленная до пяти знаков после запятой, таблетка имеет твердость, составляющую около 45 Н - около 245 Н, около 75 Н - около 200 Н, или около 95 Н - около 160 Н. Необязательно твердость может быть пропорциональна дозе, при этом более низкие дозы характеризуются более низкими уровнями твердости. Например, таблетка в 20 мг может иметь твердость в диапазоне около 10 - около 12 кр (около 98 Н - около 118 Н), таблетка в 30 мг может иметь твердость в диапазоне около 12 - около 14 кр (около 118 Н - около 137 Н), и таблетка в 40 мг может иметь твердость в диапазоне около 14 кр - около 16 кр (около 137 Н - около 156 Н). В одном варианте осуществления твердость определяют после прессования и перед нанесением любого красителя или другой нефункциональной оболочки на таблетку, определенного в настоящем документе. В одном варианте осуществления таблетки соответствуют требованиям в отношении истираемости согласно USP. В одном варианте осуществления истираемость как интактной таблетки, так и частей таблетки составляет менее чем около 1. См., например, USP35, General Information/(1216) Tablet Friability, p. 867-868, US Pharmacopiea (Dec. 1, 2012).

25

30

35

40

Функциональная оболочка, такая как обратимая кишечнорастворимая оболочка, может быть нанесена на таблетку, как описано в настоящем документе. Таблетку можно загрузить в капсулу отдельно или можно получить в виде минитаблеток, которые загружают в оболочку капсулы. Альтернативно, порошок можно загрузить в капсулу, причем оболочка капсулы обеспечена обратимой кишечнорастворимой оболочкой. В отличие от кишечнорастворимой оболочки, которую разрабатывают, чтобы избежать растворения в кислотном pH желудка, обратимую кишечнорастворимую оболочку разрабатывают для сольюбилизации или набухания в присутствии низкокислотных сред

45



(например, менее чем около рН 4, или менее чем около рН 3,5, или менее чем около рН 3). Обратимая кишечнорастворимая оболочка является рН-зависимой и разработана так, чтобы не солюбилизоваться или набухать при рН, больше чем около рН 4 или больше чем около 4,5. Один подходящий обратимый кишечнорастворимый полимер представляет собой акрилатный полимер или сополимер. Особенно подходящие обратимые кишечнорастворимые оболочки включают в себя те полимеры, которые могут быть нанесены в виде водных дисперсий. Одна подходящая водная дисперсия основана на сополимере метилметакрилата и диэтиламиноэтилметакрилата. Один пример такой обратимой кишечнорастворимой оболочки представляет собой Kollicoat® Smartseal 30D, который представляет собой водную полимерную дисперсию с концентрацией твердых веществ приблизительно 30%. Он содержит сополимер метилметакрилата и диэтиламиноэтилметакрилата, стабилизированный с помощью приблизительно 0,6% макроголцетостеарилового эфира и 0,8% лаурилсульфата натрия. Другие обратимы кишечнорастворимые полимеры включают в себя, например, Eudragit® E 100 (Evonik), Eudragit® EPO (Evonik), метилметакрилат, гидроксилэтилметакрилат и случайный терполимер на основании метилметакрилата, 2-гидроксиэтилметакрилата и 4-винилпиридина. EUDRAGIT® EPO представляет собой поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилат) 1:2:1 (номер CAS: 24938 - 16-7), т.е. катионный сополимер, основанный на диметиламиноэтилметакрилате, бутилметакрилате и метилметакрилате. Коммерческий Eudragit® EPO Ready Mix состоит из основного бутилированного метакрилатного сополимера, лаурилсульфата натрия, стеариновой кислоты и талька. Тем не менее, другие поверхностно-активные вещества, включая в себя другие анионные поверхностно-активные вещества, могут замещать лаурилсульфат натрия в других составах. Примеры подходящих поверхностно-активных веществ, отличных от анионного поверхностно-активного вещества лаурилсульфата натрия, известны специалисту в настоящей области техники. Аналогично, способствующие скольжению соединения, отличные от стеариновой кислоты, и глиданты, отличные от талька, известны в настоящей области техники и могут быть выбраны. Другие обратимые кишечнорастворимые полимеры описаны и могут быть получены, как описано, например, в заявках на патенты США №№ US 2006/062844 (2006); US 2005/0136114, патенте США № US 7294347, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Массовые доли указанных оболочек, если они присутствуют, представлены в виде добавленной массы в количестве, составляющем около 5% - около 60%, или около 5% - около 20%, или около 8 - около 12% массы, добавленной к готовой таблетке или капсуле.

Используемая в настоящем документе фраза "нефункциональная оболочка" относится к оболочке, которая не вносит обнаруживаемого вклада в функции модифицированного высвобождения. Нefункциональная оболочка может представлять собой полимер, может служить в качестве влагоудерживающего барьера для сохранения целостности таблетки во время хранения или для облегчения нанесения слоя цветного покрытия. Дополнительно или альтернативно, нефункциональная оболочка может обеспечивать слой цветного покрытия или улучшать "гладкость" или вкусовое ощущение таблетки. В одном варианте осуществления нефункциональная оболочка может увеличивать твердость таблетки. Массовые доли указанных нефункциональных оболочек, если таковые присутствуют, представлены в виде добавленной массы в количестве, составляющем около 1% - около 20%, или около 2% - около 10%, или около 3% - около 5% массы, добавленной к готовой таблетке.

В одном варианте осуществления композиция 12-часового высвобождения

бензонатата, предусмотренная в настоящем документе, характеризуется *in vitro* растворением, при котором не более чем около 20% высвобождается в пределах 30 минут, не более чем около 25% высвобождается в пределах около 1 часа, не более чем около 45% высвобождается в пределах 3 часов, не более чем около 70% высвобождается в пределах 6 часов и не более чем около 95% высвобождается в пределах 12 часов. В другом варианте осуществления около 15% высвобождается в пределах около 30 минут, около 20% высвобождается в пределах 1 часа, около 41% высвобождается в пределах около 3 часов, около 64% высвобождается в пределах около 6 часов и около 90% высвобождается в пределах около 12 часов. Высвобождение в процентах в указанные моменты времени можно оценить с применением параметров после растворения: прибор с лопастью (II), 50 об/мин, среда: 0,05 М фосфата натрия, рН 6,8 (900 мл), температура 37°C, или другой подходящий анализ. См., например, Пример 5.

В другом варианте осуществления вместо того, чтобы быть спрессованным в таблетку, порошок бензонатата модифицированного высвобождения может быть загружен в капсулу с мягкой или твердой оболочкой. Подходящие капсулы с мягкой оболочкой включают в себя стандартные состоящие из двух частей желатиновые капсулы, которые, как правило, находятся в диапазоне около 10 - около 88 мм, будучи в собранном (закрытом) состоянии. Капсулы с твердой оболочкой могут находиться в одном диапазоне размеров. Наряду с тем, что капсулы могут иметь повышенный риск неиспользования, такие капсулы облегчают комбинацию дополнительного фармацевтически активного ингредиента, который находится в форме немедленного высвобождения или в форме модифицированного высвобождения, но который не находится в твердой дисперсии воскообразной матрицы. Специалист в настоящей области техники может легко получить указанные капсулы, принимая во внимание руководство, предусмотренное в настоящем документе, в свете того, что известно специалистам в настоящей области техники.

#### Покрытые оболочкой таблетки бензонатата

Необязательно таблетка или капсула бензонатата, описанная в настоящем документе, содержит комплекс бензонатата и слабой катионообменной смолы, который покрыт достаточным количеством неводной, рН-независимой, нерастворимой в воде, проницаемой для воды, барьерной оболочкой из этилцеллюлозы на основе неводных растворителей для обеспечения профиля 12-часового высвобождения, который позволяет избежать высвобождения любого опасного количества бензонатата в щечной полости и который характеризуется тем, что менее чем около 35% бензонатата высвобождается через 45 минут в стандартной среде растворение *in vitro* согласно USP и менее чем около 60% бензонатата высвобождается в пределах около одного часа, что установлено с применением *in vitro* теста "растворение" с применением прибора с лопастью, описанного в настоящем документе.

Комплекс бензонатата и слабой катионообменной смолы получают, как описано выше. Необязательно после получения комплекса, весь или часть полученного комплекса можно гранулировать с помощью подходящего пропитывающего средства для снижения набухания перед нанесением оболочки из этилцеллюлозы на основе неводных растворителей. Указанное пропитывающее (сольватирующее) средство представляет собой гидрофильное (растворимое в воде) средство, проиллюстрированное теми материалами, которые описаны, например, в патенте США № 4,221,778 и опубликованной патентной публикации США № 2003/009971 A1, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Конкретные примеры подходящих пропитывающих средств включают в себя пропиленгликоль,

полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон (например, KOLLIDON™ K30), маннит, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и сорбит. Как правило, такие пропитывающие средства применяются в массовом отношении, составляющем около 5 масс.% - около 30 масс.% пропитывающего средства к комплексу бензоната и слабой катионообменной смолы. Не обязательно полученные гранулы пропускают через сито в 40 меш для обеспечения частиц размером не более чем около 420 микрон. Указанные гранулы затем покрывают оболочкой из этилцеллюлозы на основе неводных растворителей. В одном варианте осуществления около 5% масс./масс. - около 20% масс./масс. подходящего пластификатора добавлено к этилцеллюлозной оболочке.

В одном варианте осуществления применяют неводную этилцеллюлозу на основе неводных растворителей [такую как в коммерчески доступной в виде линии продуктов ETHOCEL™ от Dow]. На интернет-сайте Dow описаны три из указанных продуктов, Std 7 (вязкость 6-8 мПа·с (СР); Std 10 (9-11 мПа·с (СР); Std 20 (18-22 мПа·с), каждый из которых имеет этоксильное содержание 48,0-49,5%), применимых для оболочки таблеток. Кроме того, дополнительно описано необязательное комбинирование одного из указанных полимеров в комбинации с водорастворимым активным и/или водорастворимым вспомогательным веществом, таким как эфир целлюлозы METHOCEL™ и/или полиэтиленгликоли CARBOVOCK™. Не обязательно такая оболочка может быть модифицирована для достижения предпочтительных характеристик профиля высвобождения, определенных в настоящем документе, например, путем добавления достаточного количества пластификатора для улучшения пластичности и/или путем отвержения до достаточной температуры для достижения требуемой скорости высвобождения.

Оболочка, описанная в настоящем документе, может быть нанесена с применением техник, описанных производителем полимеров, и/или техник, которые известны специалистам в настоящей области техники. Подходящие способы и прибор были описаны в патентной и непатентной литературе и включают в себя, например, распыление в сушилке с псевдооживленным слоем. Для распыления раствора для нанесения оболочки в сушилке с псевдооживленным слоем (например, сушилке с псевдооживленным слоем VECTOR™ FLM-1) применяют способ Wurster. Комплекс с нанесенной оболочкой затем может быть высушен. Высушенная, необязательно отверженная, покрытая оболочкой необязательная матрица с комплексом бензоната и слабокислой катионообменной смолы может быть пропущена через подходящее сито для подтверждения того, что размер частиц находится в требуемом диапазоне, например, частицы способны проходить через стандартное сито в 40 меш. В одном варианте осуществления высушенные, необязательно отверженные, покрытые комплексом оболочкой гранулы матрицы с ионообменной смолой характеризуются средним размером частиц в диапазоне около 100 микрон - около 450 микрон или около 150 - около 300 микрон.

Указанный покрытый этилцеллюлозой комплекс бензоната и ионообменной смолы может быть спрессован в таблетку или заполнен в капсулу, как описано в настоящем документе. Необязательно указанные композиции могут быть получены с применением вспомогательных веществ и способов, описанных выше.

Способ лечения кашля и симптомов простуды

В одном аспекте композиции, описанные в настоящем документе, применимы в подавлении кашля в течение по меньшей мере около 12 часов после введения одной пероральной дозы композиции твердой пероральной таблетки или капсулы

модифицированного высвобождения бензоната, описанной в настоящем документе. Композиции обеспечивают удобство для пациентов с симптомами кашля, поскольку доступные в настоящее время композиции немедленного высвобождения представляют собой продукты 8-часового действия. Более того, поскольку композиции обеспечивают модифицированное высвобождение бензоната в форме таблетки или порошка, указанные композиции снижают риск основных побочных эффектов анестезии полости рта и глотки, являющихся результатом случайного разжевывания или раздавливания, связанного с мягкими желатиновыми формами бензоната.

В одном варианте осуществления пациент получает одну дозу 12-часового действия, содержащую около 100 - около 200 мг бензоната в твердой пероральной композиции, предусмотренной в настоящем документе. Противокашлевая твердая пероральная композиция таблетки или капсулы 12-часового модифицированного высвобождения, описанная в настоящем документе, предусматривает бензонат в матрице, необязательно с обратимой кишечнорастворимой оболочкой. Матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую компонент бензоната в матрице, образованной с помощью гидрофильного полимера, образующего матрицу модифицированного высвобождения или гидрофобного воска или воскообразного вещества. В одном варианте осуществления компонент бензоната представляет собой адсорбат, содержащий бензонат и один или несколько адсорбентов (например, неметаллический кремнезем или силикат). В другом варианте осуществления компонент бензоната представляет собой комплекс бензоната и слабокислой ионообменной смолы. Образующий матрицу полимер может представлять собой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый рН-независимый, образующий матрицу нерастворимый в воде воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения с высокой температурой плавления в количестве, эффективном для обеспечения в отношении бензоната профиля 12-часового модифицированного высвобождения. Дополнительно или альтернативно, образующий матрицу полимер представляет собой рН-независимый, гидрофильный полимер, определенный ранее в настоящем описании изобретения. Соответственно, по существу отсутствует высвобождение бензоната из композиции в щечной полости или пищеводе, и не более чем около 55%, не более чем около 45%, не более чем около 30%, или не более чем около 25%, или не более чем около 20% бензоната высвобождается в пределах 1 часа после введения. Соответственно, указанный профиль высвобождения обеспечивает то, что основная часть бензоната высвобождается за пределами щечной полости или пищевода, при этом высвобождение начинается в желудке.

Последующие примеры представлены для того, чтобы более конкретно проиллюстрировать композиции согласно настоящему изобретению, и не предусмотрены для его ограничения. Они представлены исключительно с иллюстративными целями, и следует понимать, что изменения и варианты могут быть произведены, не отклоняясь от сущности и объема настоящего изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

Как применяется в следующих примерах выражение "внутригранулярный" относится к гранулям, получаемых с бензонатом и адсорбатом и/или воском и/или гидрофильным полимером. "Внегранулярный" относится к наполнителям, добавляемых к гранулям извне.

Пример 1 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и глицерилбегенат в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице

Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)
Внутригранулярный		
Бензонатат	23,1	150,0
Глицерилбегенат (Compritrol 888 АТО)	6,2	40,0
Силикат кальция (Zeopharm 600)	11,1	72,0
Внегранулярный		
Моногидрат лактозы (Flowlac 100)	8,9	58,0
Трикальцийфосфат (Tri-tab)	33,8	220,0
Коповидон (Kollidon VA64)	3,1	20,0
Глицерилбегенат (Compritrol 888 АТО)	13,1	85,0
Диоксид кремния (Syloid)	0,8	5,0
ВСЕГО	100,0	650,0

Размер партии: ~ 60 таблеток

Чтобы получить смесь (внутригранулярная) силиката кальция с адсорбированным бензонататом в глицерилбегенате, глицерилбегенат (6,2% вес/вес) расплавляли при 75°C и медленно вносили в него бензонатат (23,1% вес/вес). После смешивания в течение 5 минут вышеуказанного расплавленного глицерилбегената с бензонататом, добавляли 11,1% вес/вес силиката кальция и равномерно перемешивали при комнатной температуре. Смесь пропускали через сито 710 мкм (# 25 меш). Эту полученную внутригранулярную смесь адсорбированных бензонатата и глицерилбегената объединяли со смесью

внегранулярного порошка, получаемую следующим образом. Чтобы получить смесь внегранулярного порошка, моногидрат лактозы (8,9% вес/вес), трикальцийфосфат (33,8% вес/вес), коповидон (3,1% вес/вес) и глицерилбегенат (13,1% вес/вес) пропускали через сито 600 мкм (# 30 меш) и смешивали со смесью силиката кальция с адсорбированными бензонататом и глицерилбегенатом в течение 10 минут до получения конечной смеси. Диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм (# 30 меш) и смешивали с данной смесью в течение 2 минут. Конечную смесь силиката кальция с адсорбированными бензонататом и глицерилбегенатом в матрице, уплотняли в ротационном прессе с пуансоном: капсуловидной формы 0,2900×0,6320 дюйма (твердость: 5 кПа).

Пример 2 - Альтернативный вариант таблетки бензонатата ER 150 мг, использующей силикат кальция в качестве адсорбента и глицерилбегенат в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице

А. Адсорбция бензонатата на силикате кальция ("Силикат кальция с адсорбированным бензонататом")

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонатат	60,0	240,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	40,0	160,0
Всего	100,0	400,00

Применяя ингредиенты в количествах, указанных в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Жидкий бензонатат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонататом пропускали через сито 425 мкм.

Количество бензонатата в адсорбате может быть определено, применяя подходящий анализ. Анализ, применяемый для описанных здесь расчетов, включает сравнение площадей хроматографических пиков по отношению к стандарту, полученному путем

5 введения 15 мкл образца в систему ВЭЖХ, оснащенную колонкой C18, поддерживаемой при 40°C и УФ-детектором, установленным на 310 нм. Подвижная фаза состояла из подвижной фазы А (65% 0,015 М о-фосфорная кислота:35% ацетонитрил об./об.) и подвижной фазы В (30% 0,015 М о-фосфорная кислота: 70% ацетонитрил об./об.), где  
 5 программу градиента, показанную в таблице ниже, проводили со скоростью потока 2 мл/мин.

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	100	0
8	100	0
20	35	65
21	100	0
30	100	0

### В. Этап 2: Получение таблеток:

	Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)
Внутригранулярный			
1	Силикат кальция с адсорбированным бензонатом (Анализ 60,88%) - из этапа А	37,9	246,4
2	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac 100)	24,9	162,1
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus 711)	12,3	80,0
4	Коповидон (Kollidon VA 64)	10,8	70,0
Внегранулярный			
5	Глицерилбегенат (Compritol 888 АТО)	13,1	85,0
6	Диоксид кремния (Syloid 244)	1,0	6,5
	ВСЕГО	100,0	650,0

25 Размер партии: 120 таблеток

Силикат кальция с адсорбированным бензонатом из этапа А этого примера, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и коповидон пропускали через сито 600 мкм (# 30 меш) и смешивали в течение 10 минут. Смесь пропускали через роликовый пресс со следующими параметрами: скорость вращения рулона: 1 rpm, скорость вращения шнека: 8 rpm, давление рулона: 1800 psi. Уплотненные листы  
 30 пропускали через сито 850 мкм (# 20 меш). Гранулы снова пропускали через роликовый пресс применяя вышеуказанные параметры. Уплотненные листы просеивали через сито 850 мкм.

Глицерилбегенат пропускали через сито 850 мкм и смешивали с ранее полученными  
 35 гранулами в течение 10 минут до получения конечной смеси силиката кальция с адсорбированным бензонатом в глицерилбегенатной матрице. Затем, диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Смесь уплотняли пуансоном: 0,2900"×0,6320" ("К 60" и плоский); твердость: 8 кПа

Растворение уплотненной таблетки оценивали in vitro, применяя следующие  
 40 параметры анализа: Параметры растворения: Прибор с лопастью-мешалкой (II) , 50 rpm, 0,05М натрий фосфат, рН 6,8 (900 мл), температура 37°C):

Время	30 мин	1 ч	3 ч	6 ч	12 ч
% Высвобождения	16	20	41	64	91

45 Пример 3 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и комбинацию цетилового спирта с стеариловым спиртом в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице

Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)
Внутригранулярный		
Бензонатат	30,0	150,0
Цетиловый спирт (Alfol 16 NF)	3,6	18,0
5     Стеариловый спирт (Alfol 18 NF)	4,4	22,0
Внегранулярный		
Силикат кальция (Zeopharm 600)	14,0	70,0
Микрокристаллическая целлюлоза PH 102 (Avicel 102)	5,0	25,0
Моногидрат лактозы NF (Flowlac 100)	41,4	207,0
10     Диоксид кремния (Syloid)	1,0	5,0
Стеарат магния (Nuqual)	0,6	3,0
ВСЕГО	100,0	500,0

Цетиловый спирт (3,6% вес/вес) и стеариловый спирт (4,4% вес/вес) расплавляли при 50°C и с бензонататом (30,0% вес/вес) медленно вносили в смесь расплавленного воска. Силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы гранулировали с указанной расплавленной смесью. Полученный адсорбат в матрице пропускали через сито 710 мкм. После этого этапа, диоксид кремния пропускают через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью адсорбата в матрице в течение 2 минут в лабораторном стакане. Стеарат магния пропускали через сито 600 мкм и смешивали со смесью адсорбата в матрице, содержащего диоксид кремния, в течение 2 минут. Затем, конечную смесь уплотняли в ротационном прессе пуансоном: капсуловидной формы 0,2730×0,5950 дюйма (твердость: 5 кПа).

Пример 4 - Таблетка бензонатата ER 150 мг, использующая ионообменную смолу Amberlite IRP64 в качестве адсорбента и глицерилбегената в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице (прямое прессование)

А. Комплекс ионообменной смолы с бензонататом (Бензонатат с ионообменной смолой)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Очищенная вода	40,0	266,7
30     Бензонатат	30,0	200
Amberlite™ IRP64	30,0	200

Бензонатат смешивали с водой до получения жидкого бензонатата. Полученный раствор распыляли на ионообменную смолу Amberlite™ IRP64 при непрерывном перемешивании в грануляторе Key High™ с большим усилием сдвига до получения однородной массы (скорость вращения лопастной мешалки: 250 rpm; скорость вращения измельчителя: 3200 rpm; скорость распыления: 30 г/мин). Полученные гранулы комплекса ионообменной смолы с бензонататом высушивали в сушильном шкафу при 40°C в течение ночи. Наконец, гранулы комплекса ионообменной смолы с бензонататом пропускали через сито 425 мкм.

В. Состав таблетки бензонатата ER 150 мг, использующей бензонатат с ионообменной смолой в глицерилбегенате

Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)
Комплекс ионообменной смолы с бензонататом из этапа А	33,5	301,8
45     Моногидрат лактозы (Flowlac 100)	30,1	271,2
Микрокристаллическая целлюлоза 102 (Avicel PH 102)	11,4	103,0
Глицерилбегенат (Compritrol 888 АТО)	13,9	125,0
Коповидон (Kollidon VA64)	10,0	90,0
Диоксид кремния (Syloid)	1,0	9,0
ВСЕГО	100,0	900,0

Размер партии: 60 таблеток

Комплекс ионообменной смолы с бензонатом из этапа А, моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, глицерилбегенат и коповидон пропускали через сито 710 мкм и смешивали в течение 10 минут. Диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение дополнительных 2 мин до получения комплекс ионообменной смолы с бензонатом в матрице. Конечную смесь уплотняли на роторном таблеточном прессе пуансоном капсулоподобной формы 0,3310×0,7210 дюйма (твердость: 6-7 кПа).

Пример 5 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая алюмосиликат магния в качестве адсорбента и глицерилбегенат в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице (прямое прессование)

А. Алюмосиликат магния с адсорбированным бензонатом

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Очищенная вода	40,0	160,0
Бензонат	30,0	240,0
Алюмометасиликат магния (Neusilin® UFL2)	30,0	160,0
Всего	100,0	460,0

Жидкий бензонат смешивали с очищенной водой до растворения бензоната. Раствор бензоната распыляли на алюмометасиликат магния при непрерывном перемешивании в грануляторе Key High™ с большим усилием сдвига, применяя такие же скорости вращения лопастной мешалки и измельчителя как в примере 4, до получения однородной массы. Гранулы алюмометасиликата с адсорбированным бензонатом высушивали в установке псевдоожиженного слоя до достижения остаточной влажности от 1 до 3%. Гранулы с адсорбатом пропускали через сито 425 мкм. Оставшиеся гранулы с адсорбатом пропускали через нож Fitz Mill, со скоростью вращения 3200 rpm, применяя сита с размером меш 0033 (840 мкм) и 0020 (510 мкм). Наконец, гранулы с адсорбатом снова пропускали через сито 425 мкм.

В. Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая алюмосиликат магния с адсорбированным бензонатом в глицерилбегенате

Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)
Алюмосиликат магния с адсорбированным бензонатом из этапа А	28,7	244,3
Моногидрат лактозы (Supertab 11SD)	32,8	278,7
Микрокристаллическая целлюлоза 102 (Avicel PH 102)	12,1	103,0
Глицерилбегенат (Compritol 888 ATO)	14,7	125,0
Коповидон (Kollidon VA64)	10,6	90,0
Диоксид кремния (Syloid)	1,1	9,0
ВСЕГО	100,0	850,0

Размер партии: 60 таблеток

Все ингредиенты, кроме диоксида кремния, сначала пропускали через сито 710 мкм и смешивали в течение 10 минут. Диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение дополнительных 2 минут. Конечную смесь алюмосиликата магния с адсорбированным бензонатом в матрице уплотняли на роторном таблеточном прессе пуансоном овальной формы 0,3600×0,7480 дюйма (твердость: 6-7 кПа).

Растворение этой таблетки оценивали in vitro, применяя следующие параметры растворения: Прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 rpm, Среда: 0,05 М фосфат натрия, pH 6,8 (900 мл), температура 37°C):



Время (часы)	30 мин	1	3	6	12
% Высвобождения	16	23	41	63	91

Пример 6 - Таблетки бензоната ER 150 мг, использующие комплекс слабокислой катионообменной смолы с бензонатом, покрытые безводным этилцеллюлозным защитным покрытием

А. Связывание бензоната с образованием комплекса (Бензонат с ионообменной смолой)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Очищенная вода	40,0	266,7
Бензонат	30,0	200
Amberlite IRP64	30,0	200

Очищенную воду взвешивали и смешивали с бензонатом. Этот раствор распыляли на слабокислую катионообменную смолу Amberlite IRP64 при непрерывном перемешивании в грануляторе Key High с большим усилием сдвига (скорость вращения лопастной мешалки 250 rpm, скорость вращения измельчителя 3200 rpm, скорость распыления 30 г/мин) до получения однородной массы. Полученные гранулы высушивали в сушильном шкафу при 40°C в течение ночи. Наконец, гранулы пропускали через сито 425 мкм.

В. Грануляция комплекса слабокислой катионообменной смолы с бензонатом (Комплекс ионообменной смолы с бензонатом в матрице)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Гипромеллоза (Methocel E5)	1,7	12,5
Этиловый спирт крепостью 190	31,7	237,5
Бензонат с ионообменной смолой из этапа А	66,7	500
Всего	100,0	750,0

Чтобы получить раствор гипромеллозы, гипромеллозу медленно добавляли к этиловому спирту и перемешивали до полного растворения. Полученный на этапе (А) комплекс катионообменной смолы с бензонатом смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе Key High с высоким усилием сдвига (Лопастная мешалка 250 rpm, Измельчитель 3200 rpm). Полученный ранее раствор гипромеллозы распыляли при медленной скорости перемешивания на бензонат с ионообменной смолой (Лопастная мешалка 250 rpm, Измельчитель 3200 rpm). Гранулированный комплекс катионообменной смолы с бензонатом в матрице пропускали через сито 500 мкм. Сушка не требовалась, так как содержание влаги составляет только 9,49%.

С. Покрытие комплекса ионообменной смолы с бензонатом в матрице 20% этилцеллюлозой (Бензонат ME20 с ионообменной смолой)

Ингредиенты раствора для покрытия	% вес/вес	Количество (г)
Триацетилглицерин	1,0	11,0
Этиловый спирт крепостью 190	89,0	979,0
Этилцеллюлоза (Ethocel 10 Premium)	10,0	110,0
Всего	100,0	1100,0

Покрытие 20% Этоцелом:

Ингредиенты	Количество (г)
Комплекс ионообменной смолы с бензонатом в матрице из этапа В	450
Раствор для покрытия	818

Чтобы получить раствор для покрытия, триацетилглицерин растворяли в этиловом

спирте. Медленно добавляли этилцеллюлозу и перемешивали до ее полного растворения. Полученный раствор для покрытия распыляли на комплекс катионообменной смолы с бензонатом в матрице, полученный в соответствии с этапом В, в установке псевдооживленного слоя таким образом, что 20% содержимого твердого вещества наносилось на комплекс ионообменной смолы с бензонатом в матрице. В установке псевдооживленного слоя, температуру покрытого комплекса катионообменной смолы с бензонатом в матрице поддерживали приблизительно на уровне 35°C.

#### D. Состав таблетки бензоната ER 150 мг

Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)
Покрытый комплекс катионообменной смолы с бензонатом в матрице из этапа С	27,0	243,4
Комплекс катионообменной смолы с бензонатом из этапа А	11,2	100,6
Моногидрат лактозы (Supertab® 11SD)	27,6	248,5
Микрокристаллическая целлюлоза 102 (Avicel® 102)	31,1	280,0
Повидон К90F (Kollidon 90)	1,7	15,0
Диоксид кремния (Syloid®)	0,6	5,0
Стеарат магния (Hyqual®)	0,8	7,5
ВСЕГО	100,0	900,0

Размер партии: 100 таблеток

Покрытый комплекс катионообменной смолы с бензонатом в матрице из этапа С, комплекс катионообменной смолы с бензонатом из этапа А, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон К90F пропускали через сито 710 мкм и смешивали в течение 10 минут. Диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Стеарат магния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение дополнительных 2 минут. Конечную смесь уплотняли на роторном таблеточном прессе пуансоном капсуловидной формы 0,3310×0,7210 дюйма (твердость: 8-10 кПа)

Профиль растворения таблетки оценивали *in vitro*, применяя следующие параметры растворения: Прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 rpm, растворяющая среда содержащая 0,05М фосфата натрия, рН 6,8 (900 мл), при температуре 37°C.

Время (часов)	0,5	1	2	3	4	6	8	12
% Высвобождения	47	56	67	73	76	78	78	74

Также, для сравнения оценивали растворение *in vitro* в среде USP, 900 мл воды, прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 rpm.

Минут	10	20	30	45
% Высвобождения	23	29	31	34

Пример 7 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента, глицерилбегенат в качестве средства, модифицирующего высвобождение в матрице и растворимое энтеросолюбильное покрытие

Этап 1: Адсорбция бензоната на силикате кальция ("силикат кальция с адсорбированным бензонатом")

№	Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
1	Бензонат	60,0	300,0
2	Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	40,0	200,0
	Всего	100,0	400,00

Применяя количества указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали

при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм). Бензонатат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы пропускали через сито 425 мкм.

Этап 2: Процесс получения таблеток:

Следующая таблица отображает компоненты, соответствующие размеру партии 1500 таблеток.

	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество (г)
Внутригранулярный				
1	Силикат кальция с адсорбированным бензонататом (Анализ 60,66%) - из этапа 1	29,1	247,3	370,92
2	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac 100)	29,1	247,7	371,58
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus 711)	16,7	142,0	213,00
4	Коповидон (Kollidon VA 64)	10,0	85,0	127,50
Внегранулярный				
5	Глицерилбегенат (Compritol 888 АГО)	13,1	111,0	166,50
6	Диоксид кремния (Syloid 244)	1,0	8,5	12,75
7	Стеарат магния	1,0	8,5	12,75
	ВСЕГО	100,0	850,0	1275,00

Применяя количества, указанные в предыдущей таблице, полученный на этапе 1 силикат кальция с адсорбированным бензонататом, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и коповидон пропускали через сито 600 мкм и смешивали в течение 10 минут. Полученную смесь пропускали через роликовый пресс со следующими параметрами: скорость вращения рулона: 1 грм, скорость вращения шнека: 8-12 грм, давление рулона: 1800 psi. Уплотненные листы пропускали через сито 850 мкм.

В отдельном процессе, глицерилбегенат пропускали через сито 600 мкм и смешивали с ранее полученными гранулами в течение 10 минут. Диоксид кремния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Стеарат магния пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Смесью уплотняли пуансоном: 0,3600"×0,7480" (овальный пуансон, плоский); твердость: 4-5 кПа.

Этап 3: Покрытие Kollicoat® Smartseal 30D

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество (г)
1	Водная полимерная дисперсия Kollicoat® Smartseal 30D*	33,3	166,65
2	Трибутилцитрат (ТВС)	1,5	7,50
3	Бутилгидрокситолуол	0,1	0,50
4	Тальк	8,0	40,00
5	Очищенная вода	57,1	285,35
	ВСЕГО	100,0	500,00

\* Kollicoat® Smartseal 30D представляет собой водную полимерную дисперсию с концентрацией твердых веществ, равную приблизительно 30%. Она содержит сополимер метилметакрилата и диэтиламиноэтилметакрилата, стабилизированный приблизительно 0,6% макрогол цетостеариловым эфиром и 0,8% лаурилсульфатом натрия.

Применяя количества, указанные в вышеприведенной таблице, покрытие получали следующим образом, чтобы получить покрытие с общим содержанием твердого вещества равного 19,6% и с общим содержанием полимера равного 10%. Конечный продукт содержит покрывающий слой, содержащий весь полимер на высушенной пленки, что составляет приблизительно ~ 50% вес/вес полимера.

Чтобы получить покрытие, бутилгидрокситолуол растворяли в трибутилцитрате, применяя верхнеприводную мешалку в течение 20 минут до получения пластифицирующей суспензии. Отдельно, тальк гомогенизировали в воде применяя мешалку с большими усилиями сдвига в течение 10 минут при 3200 rpm.

5 Гомогенизированный тальк и пластифицирующую суспензию медленно выливали в дисперсию Kollisoat при мягком перемешивании в верхнеприводной мешалке. Эту покрывающую суспензию перемешивали в течение 2 часов, после чего покрывающую суспензию пропускают через сито 180 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Таблетки покрывали распылением этой покрывающей суспензии  
10 в приборе псевдооживленного слоя в соответствии со следующими параметрами и образцы отбирали при приросте общей массы полимера на 5% и 10%.

Параметр процесса:

Температура на входе: 48°C-55°C

Температура на выходе: 38°C-40°C

15 Скорость потока воздуха: 69 cfm

Скорость распыления: 1-2 г/мин

Покрывать таблетки отверждали при 50°C в течение 2 часов в сушильном шкафу.

Профиль растворения полученной покрытой таблетки оценивали *in vitro*, применяя следующие параметры растворения: прибор с лопастью-мешалкой (II), 50rpm, 500 мл растворяющей среды, содержащей 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера с pH 6,8, при температуре 37°C. Проценты высвобождения, приведенные ниже, являются средним четырех тестов на растворение.  
20

Время	% Высвобождения
0,5 ч	16
1 ч	27
2 ч	44
3 ч	61
4 ч	83
6 ч	97
8 ч	99
12 ч	100

25 Пример 8 - Открытое, рандомизированное, перекрестное в два периода, пилотное исследование в один день относительной биодоступности таблеток бензоната ER, по сравнению с эквивалентной дозой препарата сравнения (Tessalon®) при приеме  
35 натошак здоровыми взрослыми субъектами

Фармакокинетика бензоната охарактеризована не в достаточной степени. Препарат начинает действовать в течение 15-20 минут после введения с быстрым высвобождением состава и проявлением эффекта, который длится от 3 до 8 часов. Это исследование будет оценивать относительную биодоступность двух видов таблеток бензоната 150  
40 мг, полученных как описано в примере 7, которые вводили два раза в день (b.i.d) в сравнении с двумя типами "жемчужин" Tessalon® 100 мг, вводимых три раза в день (t.i.d) здоровым взрослым субъектам. Фармакокинетические результаты приведены в таблице ниже и показаны на фигурах 1A и 1B.

Лечения:

45 Лечение А: Таблетки бензоната ER для исследования получали, как описано в примере 7. Дозу исследуемого препарата, равную 300 мг (2 таблетки), вводили с 240 мл питьевой воды в 2 равных дозах (300 мг каждая) после 0 и 12 часов воздержания от приема пищи.

Лечение В: Дозу препарата сравнения, равную 200 мг (2 "жемчужины"), вводили в 3 равных дозах (200 мг каждая) после 0, 8, и 16 часов воздержания от приема пищи.

Доза: Исследуемый препарат: 2×150 мг два раза в день (общая доза 600 мг)

Препарат сравнения: 2×100 мг три раза в день (общая доза 600 мг)

5 Введение препарата: Исследуемый препарат: две таблетки по 150 мг вводили после 0 и

12 часов с 240 мл ( $\pm$  ~5 мл) питьевой воды

Препарат сравнения: две "жемчужины" по 100 мг вводили после 0, 8, и 16 часов с 240 мл ( $\pm$  ~5 мл) питьевой воды

10 в каждой группе было по 14 субъектов.

Фармакокинетический анализ выполняли на основе имеющихся данных субъектов, находящихся в наборе фармакокинетических данных. Фактическое время отбора проб после использования препарата подвергалось фармакокинетическому анализу.

Следующие фармакокинетические параметры будут оцениваться для бензонатата применяя некомпартментный подход в SAS®: AUCinf: Площадь под концентрацией анализируемого вещества по отношению к кривой зависимости от времени от нуля до бесконечности. Cmax: Максимальная измеренная концентрация анализируемого вещества в течение периода отбора проб. Tmax: Время максимальной концентрации анализируемого вещества, измеренная в течение периода отбора проб.

20 Дисперсионный анализ (ANOVA) будет выполнен по логарифму переменной AUCinf и Cmax и нетрансформированных параметров Tmax. Применяя ту же статистическую модель, пределы средних, различия между типами лечения пределов средних и соответствующие стандартные ошибки этих различий будут оцениваться по параметрам логарифма переменной AUCinf и Cmax. На основе этих данных будут рассчитаны соотношения геометрических средних для различных типов лечения с соответствующими доверительными интервалами и статистической мощностью, равных 90%. Эти данные будут использованы для оценки эффективности исследуемого состава по отношению к препарату сравнения.

30 Концентрации бензонатата измеряли в плазме утвержденным по LC/MS/MS аналитическим методом. Следующие фармакокинетические параметры оценивали применяя некомпартментный подход AUCinf, Cmax и Tmax. Статистический анализ: ANOVA (PROC GLM) будет выполнен по логарифму переменной AUCinf и Cmax и трансформированной Tmax. На основании данных логарифма переменной, для AUCinf, AUCinf и Cmax будут рассчитываться соотношения геометрических средних для различных типов лечения с соответствующим доверительным интервалом 90%. Эти данные будут использованы для оценки эффективности исследуемого состава по отношению к препарату сравнения.

Краткое изложение результатов исследования на основе уровня бензонатата в плазме

40

При пересчете на исходные данные								
Критерий	Trt	n	Среднее арифметическое (CV%)	Среднее геометрическое	Разница	Соотношение (%)	Доверительный интервал 90%	Intra-Sbj CV(%)
Cmax (нг/мл)	A	14	32,543 (43)	30,115	A и B	57,71	47,43-70,21	30
	B	14	60,243 (54)	52,188				
AUCinf (нг·ч/мл)	A	11	183,051 (62)	150,268	A и B	109,49	90,64-132,25	20
	B	12	160,425 (50)	137,244				
		n	Медиана	Размах выборки				
Tmax	A	14	12,00	1,00-16,00				

45

(ч)	В	14	9,00	0,50-17,00			
-----	---	----	------	------------	--	--	--

Пример 9 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и растворимое энтеросолюбильное покрытие (катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата)

### 1. Получение силиката кальция с адсорбированным бензонатом

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	40,0	200,0
Бензонат	60,0	300,0
Всего	100,0	400,00

Применяя количества, указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm; Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm; Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм. Применяя анализ, описанный в предыдущих примерах, было показано содержание бензоната равное 60,66 вес. % при пересчете на общий вес силиката кальция с адсорбированным бензонатом.

### 2. Получение таблетки бензоната ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)	Количество/ партию (г)
Внутригранулярный				
1	Силикат кальция с адсорбированным бензонатом из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	99,08
2	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac 100)	15,3	138,0	55,20
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus 711)	16,4	148,0	59,20
4	Глицерилбегенат (Compritol 888 ATO)	6,0	54,0	21,60
Внегранулярный				
5	Силикат кальция (ZeoPharm™ 600)	6,8	60,8	24,32
6	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus™ 711)	8,9	80,0	32,00
7	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac™ 100)	6,4	57,5	23,00
8	Коповидон (Kollidon™ VA 64)	10,0	90,0	36,00
9	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil™ 200)	1,1	9,5	3,80
10	Стеарат магния (Nuqual Veg. Source)	1,6	14,5	5,80
Всего		100,0	900,0	360,00

Размер партии: 400 таблеток

Вещества № 1, 2, 3 и 4 смешивали в грануляторе KG5 [Key International] с большим усилием сдвига в течение 10 минут (Лопастная мешалка: 250 rpm; Измельчитель: 3200 rpm). Включали теплообменник и смесь перемешивали до достижения температуры 80°C. Смесь дополнительно перемешивали в течение 10 минут при 80°C. Смесь раскладывали в лотки из нержавеющей стали и охлаждали в течение 2 часов, после чего смесь пропускают через сито 710 мкм. Вещества № 5, 6, 7 и 8 разделяют и пропускают через сито 710 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью (веществ № 1, 2, 3 и 4) в течение 10 минут в мешалке с кубическим барабаном. Вещество № 10 пропускают через сито 600 мкм и 50% от него смешивали с вышеуказанной смесью в течение 3 минут. Смесь пропускали через роликовый пресс TF mini [Vector Corporation] (скорость вращения рулона 1 rpm; давление: 600 psi; скорость вращения шнека 12 rpm). Ленты измельчали путем пропускания через Fitz Mill (скорость вращения ножа: 1200 rpm; Нож: прямой; Сито 1650 мкм (0065 меш) (The Fitzpatrick Company)). Вещество №9 пропускали через

сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 5 минут. Оставшиеся 50% от вещества № 10 добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 3 минут. Смесью уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 10-12 кПа

### 3. Покрытие "Eudragit® EPO Ready Mix" (Растворимое энтеросолюбильное покрытие)

Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
Eudragit® EPO Ready Mix*	15,0	45,00
Очищенная вода	85,0	255,00
Всего	100,0	300,00

EUDRAGIT® EPO представляет собой катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата. Eudragit® EPO Ready Mix состоит из основного сополимера бутилированного метакрилата, лаурилсульфата натрия, стеариновой кислоты и талька. Смесью растворимого энтеросолюбильного покрытия смешивали с очищенной водой применяя мешалку с большими сдвиговыми усилиями в течение 30 минут при 2300 rpm до получения общего содержания твердого вещества равного 15%.

Суспензию пропускали через сито 500 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Полученные таблетки покрывали применяя следующие параметры и образцы отбирали при общем содержании твердого вещества равного 10%. Покрытые таблетки высушивали в установке для нанесения оболочки в течение 30 минут при 40°C.

Параметры процесса: Температура на входе: 35°C; температура на выходе: 28-30°C; скорость потока воздуха: 65 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин.

### 4. Покрытие "Opadry® YS-1-19025-A" (защитное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Чистый Opadry® YS-1-19025-A	7,5	22,50
2	Очищенная вода	92,5	277,50
	Всего	100,0	300,00

Раствор чистого защитного покрытия Opadry® YS-1-19025-A получали путем добавления вещества №1 к веществу №2 (суммарное содержание твердого вещества 7,5% вес/об) и перемешивали в течение 60 минут применяя верхнеприводную мешалку. Покрытие наносили на таблетки с растворимым энтеросолюбильным покрытием со следующими параметрами и образцы отбирали при общем содержании твердого вещества равного 3%. Параметры процесса: Температура на входе: 60-65°C; температура на выходе: 38-48°C; скорость потока воздуха: 63 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин.

Пример 10 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и гипромеллозу в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

Этот состав получали применяя гипромеллозу (также называемую метилгидроксипропилцеллюлозой или НРМС) с вязкостью 2663-4970 мПа, 19-24% метоксильных групп, 7-12% гидроксипропильных групп, степенью замещения 2208 и насыпной плотностью 0,12-0,15 г/см<sup>3</sup> и максимальным содержанием влаги 5%.

#### 1. Силикат кальция с адсорбированным бензонатом (Силикат кальция с адсорбированным BEN)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

Применяя количества, указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм). Бензонатат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонататом пропускали через сито 425 мкм. Применяя анализ, описанный в данном документе, было определено количество бензонатата равное 60,66 вес. % в расчете на общий вес адсорбата.

## 2. Таблетка бензонатата ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	29,5	247,7	37,16
2	Гипромеллоза К4М (Methocel® К4М)	32,1	270,0	40,50
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	16,2	135,8	20,37
4	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac® 100)	8,8	74,0	11,10
5	Коповидон (Kollidon® VA 64)	10,7	90,0	13,50
6	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,1	9,0	1,35
7	Стеарат магния (Hyqual®)	1,6	13,5	2,03
	Всего	100,0	840,0	126,00

### Размер партии: 150 таблеток

Вещества № 1,2,3,4 и 5, из непосредственно предшествующей таблицы, пропускали через сито 710 мкм и смешивали в мешалке с кубическим барабаном в течение 10 минут. Вещество № 7 пропускают через сито 600 мкм и 50% от него смешивали с вышеуказанной смесью (веществами № 1, 2, 3, 4, 5) в течение 2 минут. Смесью, полученную с веществами № 1-5 и 50% от вещества № 7, пропускали через роликовый пресс TF mini (скорость вращения рулона 1 грм; давление: 1200 psi; скорость вращения шнека 12 грм; Vector Corporation). Ленты пропускали через сито 710 мкм. Вещество №6 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Оставшиеся 50% вещества №7 добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Конечную смесь уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 5 кПа.

### 3. Растворение in vitro (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера):

Для того чтобы оценить растворение ядра исследуемой таблетки, до нанесения растворимого энтеросолюбильного покрытия или дополнительного защищающего покрытия, профиль растворения таблеток in vitro, полученных в соответствии с этапом 2, оценивали применяя параметры растворения: прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 грм, среда растворения, содержащая 500 мл 0,1 N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера с рН 6,8, при температуре 37°C. Проценты высвобождения, приведенные ниже, являются средним от четырех сосудов для растворения.

Время (ч)	0,5	1	3	6	12
% Высвобождения	6	9	12	14	22

Данное ядро таблетки может быть покрыто растворимым энтеросолюбильным покрытием и дополнительным защитным покрытием.

Пример 11 - Таблетка бензонатата ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и смесь гипромеллозы в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

Этот состав получали применяя смеси двух типов гипромеллозы: (1) гипромеллоза с вязкостью 2663-4970 мПа, 19-24% метоксильных групп, 7-12% гидроксипропильных



групп, степенью замещения 2208 и насыпной плотностью 0,12-0,15 г/см<sup>3</sup> и максимальным содержанием влаги 5%; и (2) гипромеллоза с вязкостью 80-120 мПа, 19-24% метоксильных групп, 7-12% гидроксипропильных групп, степенью замещения 2208 и максимальным содержанием влаги 5%

5 1. Адсорбция бензоната на силикате кальция ("силикат кальция с адсорбированным BEN")

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

15 Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм. Применяя анализ, описанный в данном документе, было определено количество бензоната равное 60,66 вес. % в расчете на общий вес адсорбата.

20 2. Таблетка бензоната ER

№.	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
Внутригранулярный				
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	37,16
2	Гипромеллоза K100LV (Methocel® K100LV)	8,0	72,0	10,80
3	Гипромеллоза K4M (Methocel® K4M)	12,0	108,0	16,20
4	Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	7,0	63,0	9,45
5	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	18,5	166,3	24,95
6	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac® 100)	15,0	135,0	20,25
7	Коповидон (Kollidon® VA 64)	10,0	90,0	13,50
8	Стеарат магния (Hyqual®)	0,5	4,5	0,68
Внегранулярный				
9	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,0	9,0	1,35
10	Стеарат магния (Hyqual®)	0,5	4,5	0,68
Всего		100,0	900,0	135,00

35 Размер партии: 150 таблеток

35 Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, вещества № 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 пропускали через сито 850 мкм и смешивали в мешалке с кубическим барабаном в течение 10 мин. Вещество № 8 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Смесь пропускали через роликовый пресс (скорость вращения рулона 1 rpm; давление: 1600 psi; скорость вращения шнека 12 rpm). Ленты измельчали путем пропускания через Fitz Mill (Нож прямой, скорость вращения ножа: 1100 rpm, сито 0065; Fitzpatrick Company). Вещество №9 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 3 минут. Вещество №10 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Смесь уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 6 кПа.

45 3. Растворение in vitro (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера): Для того чтобы оценить растворение ядра исследуемой таблетки, до нанесения

растворимого энтеросолюбильного покрытия или дополнительного защищающего покрытия, профиль растворения таблеток in vitro, полученных в соответствии с этапом 2, оценивали применяя параметры растворения: прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 грм, среда растворения, содержащая 500 мл 0,1 N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера с рН 6,8, при температуре 37°C. Проценты высвобождения, приведенные ниже, являются средним от четырех сосудов для растворения.

Время (ч)	0,5	1	3	6	12
% Высвобождения	5	8	10	14	83

10 Данное ядро таблетки может быть покрыто растворимым энтеросолюбильным покрытием и дополнительным защитным покрытием.

Пример 12 - Таблетка бензоната ER 150, содержащая силикат кальция с адсорбированным бензонатом и использующая гипомеллозу K100LV, контролирующую высвобождение (CR)

15 Этот состав получали применяя гипромеллозу с вязкостью 80-120 мПа, 10-24% метоксильных групп, 7-12% гидроксипропильных групп, степенью замещения 2208, максимальным содержанием влаги 5% и насыпной плотностью 0,23-0,35 г/см<sup>3</sup>. Состав получали как описано в предыдущем примере.

20 1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (Силикат кальция с адсорбированным BEN")

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

25 Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 30 250 грм и Измельчитель: 3200 грм) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм. Анализ показал, что количество бензоната составило 60,66 вес. % в расчете на общий вес адсорбата.

2. Таблетка бензоната ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Гипромеллоза CR K100LV (Methocel® K100LV)	10,0	90,0	9,00
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	15,0	135,0	13,50
40 4	Безводная лактоза (Supertab® 22AN)	37,5	337,3	33,73
5	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,0	9,0	0,90
7	Стеарат магния (Hyqual®)	1,0	9,0	0,90
	Всего	100,0	900,0	90,00

45 Размер партии: 100 таблеток

Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, вещества № 1,2,3,4, и 5 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 мин. Вещество №6 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с

вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Вещество № 7 (после того, как было пропущено через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Конечную смесь уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский).

### 3. Растворение In-vitro (0,1N HCl):

Для того чтобы оценить растворение ядра исследуемой таблетки, профиль растворения таблетки in vitro выполняли с использованием 0,1 N HCl и оценивали после 0,5, 1 и 2 часов, применяя следующие параметры растворения: прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 грм. Проценты высвобождения, приведенные ниже, являются средним от четырех сосудов для растворения

Время	0,5	1	3
% Высвобождения	14	22	101

Данное ядро таблетки может быть покрыто растворимым энтеросолюбильным покрытием и дополнительным защитным покрытием.

Пример 13 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и гидроксипропилцеллюлозу в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

Этом пример применяет иллюстративную гидроксипропилцеллюлозу [LXF, Ashland Chemical], характеризующуюся молекулярной массой 95000, вязкостью 75-150 мПа·с, максимальным содержанием влаги 5%, рН 5-7,5 в воде, степенью замещения 3,4 - 4,4, максимальным содержанием зольных веществ 0,2 и размером частиц (не менее 85% пропущенных через сито 600 мкм, не менее 99% пропущенных через сито 20 меш).

#### Пример 13А: Состав А

1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (Силикат кальция с адсорбированным BEN")

№	Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
1	Бензонат	61,5	320,0
2	Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего		100,0	520,0

Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 грм и Измельчитель: 3200 грм) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм и анализировали, как описано в предыдущем примере.

#### 2. Таблетка бензоната ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Гидроксипропилцеллюлоза LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
4	Лактоза безводная (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
5	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Аморфный безводный коллоидный диоксид кремния с удельной поверхностью 200 м <sup>2</sup> /г Aerosil® 200 [Evonik]	1,0	9,0	0,90
7	Стеарат магния	1,0	9,0	0,90
Всего		100,0	900,0	90,00

Размер партии: 100 таблеток

Применяя ингредиенты в количествах, указанных в предыдущей таблице, вещества № 1, 2, 3, 4, и 5 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 мин. Вещество №6 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Вещество № 7 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Смесью уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 11 кПа.

### 3. Растворение In-vitro (0,1N HCl):

Для того чтобы оценить растворение ядра исследуемой таблетки, профиль растворения таблетки in vitro выполняли с использованием 0,1 N HCl и оценивали на указанные временные точки, применяя следующие параметры растворения: прибор с лопастью-мешалкой (II), 50 rpm. Проценты высвобождения, приведенные ниже, являются средним от четырех сосудов для растворения

Время (ч)	0,5	1	3	6
% Высвобождения	9	14	51	96

Данное ядро таблетки может быть покрыто растворимым энтеросолюбильным покрытием и дополнительным защитным покрытием.

### Пример 13В: Состав В

1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (Силикат кальция с адсорбированным BEN")

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм.

### 2. Таблетка бензоната ER

№.	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
Внутригранулярный				
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN в соответствии с примером 13В, этап 1. (анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Гидроксипропилцеллюлоза LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
4	Лактоза безводная (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
5	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Стеарат магния	0,5	4,5	0,45
Внегранулярный				
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Стеарат магния	0,5	4,5	0,45
Всего		100,0	900,0	90,00

Размер партии: 100 таблеток

Применяя ингредиенты, непосредственно указанные в предыдущей таблице, вещества № 1, 2, 3, 4, и 5 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 мин. 2. Вещество №6 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Всю смесь уплотняли применяя микро-роликовый пресс (скорость вращения рулона: 1 грм, скорость вращения шнека: 12 грм, давление: 1600 psi). Уплотненные листы измельчали путем пропускания через Fitz Mill (скорость вращения ножа: 0065, скорость вращения: 1100 грм, нож прямой). Смесью снова уплотняли применяя микро-роликовый пресс (скорость вращения рулона: 1 грм, скорость вращения шнека: 12 грм, давление: 1600 psi). Уплотненные листы измельчали путем пропускания через Fitz Mill (скорость вращения ножа: 0065, скорость вращения: 1100 грм, нож прямой). Вещество № 7 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Смесью уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 11 кПа.

Растворение ядра таблетки *in vitro*, т.е., таблетку получали как описано в примере 13В на этапе 2, до покрытия растворимым энтеросолюбильным покрытием или защищающим покрытием, оценивали по тесту применяя следующую среду: (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера), прибор-2, 50 грм:

Время (ч)	1	3	6	12
% Высвобождения	16	24	43	76

### 3. Покрытие "Eudragit® EPO Ready Mix" (Растворимое энтеросолюбильное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Eudragit ® EPO Ready Mix*	15,0	45,00
2	Очищенная вода	85,0	255,00
Всего		100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества = 15%

Растворимое энтеросолюбильное покрытие (вещество №1 в таблице) смешивали с водой применяя мешалку с большими сдвиговыми усилиями в течение 30 минут при 2300 грм. Полученную суспензию пропускали через сито 500 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Полученные таблетки, как описано в примере 13В на этапе 2, покрывали со следующими параметрами процесса до достижения растворимого энтеросолюбильного покрытия на уровне 10 вес. % (в расчете на вес таблетки до какого либо защитного покрытия) Параметр процесса: Температура на входе: 35°C; температура на выходе: 28°C-30°C, скорость потока воздуха: 65 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин. Покрытые таблетки высушивали в установке для нанесения оболочки при 40°C в течение 30 минут.

Растворение растворимого энтеросолюбильного покрытия таблетки *in vitro*, оценивали, применяя следующую среду: (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера), устройство -2, 50 грм:

Время (ч)	1	3	6	12
% Высвобождения	15	23	54	84

### 4. Покрытие "Opadry® YS-1-19025-A" (защитное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Чистый Opadry YS-1-19025-A	7,5	22,50
2	Очищенная вода	92,5	277,50
Всего		100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества = 7,5%

Раствор чистого защитного покрытия получали путем добавления вещества №1 (Opadry ®YS-1-19025-A) к веществу №2 (вода) и перемешивали в течение 60 минут применяя верхнеприводную мешалку. Защитное покрытие наносили на растворимое энтеросолюбильное покрытие таблеток, полученных как описано в примере 13В на этапе 3, со следующими параметрами до достижения защитного покрытия на уровне 3 вес. % (при пересчете на общий вес покрытой таблетки). Параметр процесса: Температура на входе: 60°C-65°C, температура на выходе: 38°C-48°C, скорость потока воздуха: 63 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин.

Растворение растворимого энтеросолюбильного покрытия таблетки in vitro, оценивали, применяя следующую среду: (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера), устройство -2, 50 rpm:

Время (ч)	1	3	6	12
% Высвобождения	16	24	48	90

Пример 14 - Таблетка бензоната ER 150 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента и комбинацию гипромеллозы с гидроксипропилцеллюлозой в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

1. Связывание бензоната с силикатом кальция (силикат кальция с адсорбированным BEN)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

Силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм и анализировали, как описано выше в отношении бензоната.

2. Таблетка бензоната ER

№.	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
Внутригранулярный				
1	Силикат кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	99,08
2	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac® 100)	13,3	119,8	47,92
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	15,0	135,0	54,00
4	Глицерилбегенат (Compritol® 888 ATO)	10,0	90,0	36,00
Внегранулярный				
5	Гипромеллоза E5 LV®	5,0	45,0	18,00
6	Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	5,6	50,0	20,00
7	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	7,2	65,0	26,00
8	Моногидрат лактозы, NF (Flow Lac® 100)	5,6	50,0	20,00
9	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,3	75,0	30,00
10	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,0	9,0	3,60
11	Стеарат магния (Nuqual®)	1,5	13,5	5,40
Всего		100,0	900,0	360,00

Размер партии: 100 таблеток

Применяя ингредиенты в количествах, указанных в предыдущей таблице, вещества

№ 1, 2, 3, и 4 смешивали в грануляторе с большим усилием сдвига в течение 10 мин (Лопастная мешалка: 250 грм; Измельчитель: 3200 грм). Включали теплообменник и смесь перемешивали до достижения температуры 80°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут при 80°C. Смесь раскладывали в лотки из нержавеющей стали и охлаждали в течение 2 часов. Смесь пропускали через сито 710 мкм. Вещества № 5, 6, 7, 8 пропускали через сито 710 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 10 минут. Вещество № 9 пропускали через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 5 минут. Вещество №10 пропускали через сито 600 мкм и 50% от него смешивали с вышеуказанной смесью в течение 3 минут. Смесь пропускали через роликовый пресс (скорость вращения рулона 1 грм; давление: 500 psi; скорость вращения шнека 12 грм). Ленты измельчали путем пропускания через Fitz Mill (скорость вращения ножа: 2300 грм, нож прямой, 0050 сито). Оставшиеся 50% вещества 10 добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 3 минут. Смесь уплотняли пуансоном: 0,3600"×0,7480" (плоский); твердость: 7 кПа.

### 3. Покрытие "Eudragit® EPO Ready Mix" (Растворимое энтросолюбильное покрытие)

Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
Eudragit® EPO Ready Mix*	15,0	45,00
Очищенная вода	85,0	255,00
Всего	100,0	300,00

EUDRAGIT® EPO представляет собой катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата. Eudragit® EPO Ready Mix состоит из основного сополимера бутилированного метакрилата, лаурилсульфата натрия, стеариновой кислоты и талька.

Общее содержание твердого вещества = 15%

Растворимое энтросолюбильное покрытие, показанное в предыдущей таблице, смешивали с водой применяя мешалку с большими сдвиговыми усилиями в течение 30 минут при 2300 грм. Суспензию пропускали через сито 500 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Полученные таблетки покрывали, применяя следующие параметры и образцы отбирали при общем содержании твердого вещества равного 10%. Параметры процесса были следующими: Температура на входе: 35°C; температура на выходе: 28°C-30°C, скорость потока воздуха: 65 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин. Покрытые таблетки высушивали в установке для нанесения оболочки при 40°C в течение 30 минут.

### 4. Покрытие "Opadry® YS-1-19025-A защитным покрытием

№.	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Чистый Opadry® YS-1-19025-A в качестве защитного покрытия (гипромеллоза)	7,5	22,50
2	Очищенная вода	92,5	277,50
	Всего	100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества = 7,5%

Раствор чистого Opadry® YS-1-19025-A получали путем добавления вещества № 1 к веществу № 2 и перемешивали применяя верхнеприводную мешалку в течение 60 минут. Покрытие наносили на таблетки с растворимым энтросолюбильным покрытием со следующими параметрами и образцы отбирали при общем содержании твердого вещества равного 3%. Параметры процесса были следующими: Температура на входе: 60°C-65°C, температура на выходе: 38°C-48°C, скорость потока воздуха: 63 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин.

5. Растворение in vitro (500 мл 0,1N HCl в течение 1 ч + 400 мл фосфатного буфера):  
Растворение in vitro анализировали в соответствии с параметрами анализа, описанными в примере 7.

5	Время (ч)	0,5	1	3	6	12
	% Высвобождения	11	20	46	89	99

Пример 15 - Таблетка бензоната ER 150 мг, содержащая силикат кальция в качестве адсорбента и комбинацию гипромеллозы и гидроксипропилцеллюлозы в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

10 Этот пример иллюстрирует смешивание силиката кальция с адсорбированным бензонатом с комбинацией гипромеллозы и гидроксипропилцеллюлозы (НРС). Показанная НРС характеризуется: вязкостью 300-600 мПа, молекулярной массой 80 кДа, средним размером частиц не меньше приблизительно 99,9% (60 меш), не меньше 90% (80 меш, США), и не меньше 80% (100 меш). Гипромеллоза имеет вязкость 2663-15 4970 мПа и подробно описана в предыдущем примере.

1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (силикат кальция с адсорбированным BEN)

20	Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
	Бензонат	61,5	320,0
	Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
	Всего	100,0	520,0

Силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная 25 мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. 25 Полученные гранулы пропускали через сито 425 мкм.

2. Таблетка бензоната ER

30	№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)	Количество/ партию (граммы)
	1	Силиката кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
	2	НРМС К4М (Methocel® К4М)	5,0	45,0	4,50
	3	Гидроксипропилцеллюлоза (НРС EXF®)	5,0	45,0	4,50
	4	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	12,0	108,0	10,80
35	5	Безводная лактоза (Supertab® 22AN)	40,5	364,3	36,43
	6	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
	7	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,0	9,0	0,90
	8	Стеарат магния (Nuqual®)	1,0	9,0	0,90
		Всего	100,0	900,0	90,00

40 Размер партии: 100 таблеток

Для того чтобы получить таблетку применяя адсорбат, полученный в предыдущем пункте 1, вещества № 1, 2, 3, 4, 5 и 6 пропускали через сито 500 мкм и смешивали вручную в полиэтиленовом пакете в течение 10 минут. Вещество № 7 пропускали через сито 500 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Вещество №8 пропускали 45 через сито 600 мкм и смешивали с вышеуказанной смесью в течение 2 минут. Смесью уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 11 кПа.

Таким образом, полученные таблетки могут быть покрыты растворимым энтеросолюбильным покрытием и дополнительным защитным покрытием.



Пример 17 - Таблетка бензоната/хлорфенирамина ER 150 мг/4 мг, использующая силикат кальция в качестве адсорбента для бензоната и гидроксипропилцеллюлозу в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (Силикат кальция с адсорбированным BEN)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

Силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм.

2. Таблетка бензонат/хлорфенирамин ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
1	Силиката кальция с адсорбированным BEN из этапа 1 (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Хлорфенирамина малеат	0,45	4,00	0,40
3	Гидроксипропилцеллюлоза LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
5	Лактоза безводная (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
6	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Стеарат магния	1,0	9,0	0,90
	Всего	100,0	900,0	90,00

Размер партии: 100 таблеток

Вещества № 1, 2, 3, 4, 5 и 6 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 минут. Вещество №7 пропускали через сито 600 мкм и затем добавляли к вышеуказанной смеси, которую перемешивали в течение 2 минут. Вещество № 8 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Смесь уплотняли пуансоном: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 11 кПа.

3. Покрытие "Eudragit® EPO Ready Mix" (Растворимое энтросолюбильное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/Лот (г)
1	Eudragit® EPO Ready Mix*	15,0	45,00
2	Очищенная вода	85,0	255,00
	Всего	100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества в суспензии = 15%

Смесь растворимого энтросолюбильного покрытия (вещество № 1) смешивали с водой (вещество № 2) применяя мешалку с большими сдвиговыми усилиями в течение 30 минут при 2300 rpm. Суспензию пропускали через сито 500 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Покрытие таблеток получали по этапу 2 со следующими параметрами процесса и покрывали до 10 вес. % растворимым энтросолюбильным покрытием, в расчете на вес таблетки с растворимым энтросолюбильным покрытием (до какого либо защитного покрытия). Параметр

процесса: Температура на входе: 35°C; температура на выходе: 28°C-30°C, скорость потока воздуха: 65 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин. Таблетки с растворимым энтеросолюбильным покрытием сушили в установке для нанесения оболочки при 40°C в течение 30 минут.

#### 4. Покрытие "Opadry® YS-1-19025-A" (защитное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Чистый Opadry® YS-1-19025-A	7,5	22,50
2	Очищенная вода	92,5	277,50
Всего		100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества в суспензии = 7,5%

Раствор чистого защитного покрытия готовят путем смешивания Opadry® YS-1-19025-A (вещество № 1) с водой (вещество № 2) и перемешивания в течение 60 минут применяя верхнеприводную мешалку.

Этот раствор наносят на таблетки с растворимым энтеросолюбильным покрытием со следующими параметрами и образцы отбирали при приросте общей массы полимера на 3% вес/вес в расчете на общий вес таблетки. Параметр процесса: Температура на входе: 60°C-65°C, температура на выходе: 38°C-48°C, скорость потока воздуха: 63 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин

Пример 18 - Таблетка бензоната/хлорфенирамина ER 150 мг/4 мг с IR компонентом хлорфенирамина, использующая силикат кальция в качестве адсорбента для бензоната и гидроксипропилцеллюлозу в качестве средства, замедляющего высвобождение в матрице

1. Адсорбция бензоната на силикате кальция (силикат кальция с адсорбированным BEN)

Ингредиенты	% вес/вес	Количество (г)
Бензонат	61,5	320,0
Силикат кальция (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Всего	100,0	520,0

Силикат кальция смешивали при медленной скорости перемешивания в грануляторе с большим усилием сдвига (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm). Бензонат добавляли к этой смеси при медленной скорости перемешивания (Лопастная мешалка: 250 rpm и Измельчитель: 3200 rpm) со скоростью приблизительно 7 г/мин. Полученные гранулы силиката кальция с адсорбированным бензонатом пропускали через сито 425 мкм.

2. Смесь, покрытая слоем хлорфенирамина IR

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/таблетку (мг)	Количество/партию (г)
1	Хлорфенирамина малеат	1,00	2,00	0,90
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	10,0	20,0	9,00
3	Лактоза безводная (Supertab® 22AN)	87,0	174,0	78,30
4	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® 200)	1,0	2,0	0,90
5	Стеарат магния (Nuqual®)	1,0	2,0	0,90
Всего		100,0	200,0	90,00

Вещества № 1, 2, и 3 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 минут. Вещество №4 пропускали через сито 600 мкм, добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Вещество №5 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2

минут.

### 3. Смесь, покрытая слоем бензоната с хлорфенирамином ER

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/ таблетку (мг)	Количество/ партию (г)
1	Силиката кальция с адсорбированным BEN (Анализ 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Хлорфенирамина малеат	0,22	2,00	0,20
3	Гидроксипропилцеллюлоза LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
5	Лактоза безводная (Supertab®22AN)	32,5	292,3	29,23
6	Коповидон (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Стеарат магния	1,0	9,0	0,90
Всего		100,0	900,0	90,00

Размер партии: 100 таблеток

Вещества № 1, 2, 3, 4, 5 и 6 пропускали через сито 710 мкм и смешивали в полиэтиленовом пакете в течение 10 минут. Вещество №7 пропускали через сито 600 мкм, добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут. Вещество №8 (пропущенное через сито 600 мкм) добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 минут.

### 4. Уплотнение двухслойной таблетки бензоната с хлорфенирамином

Уплотнение двух смесей для спецификации как двухслойные таблетки, применяли подходящий таблеточный пресс для получения двухслойных таблеток. Уплотнение первого слоя, замедляющего высвобождение. Пуансон: 0,3310"×0,7210" (плоский); твердость: 11 кПа. Слой, замедляющий высвобождение: 900 мг. Слой с быстрым высвобождением: 200 мг.

### 5. Покрытие "Eudragit® EPO Ready Mix" (Растворимое энтеросолюбильное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Eudragit® EPO Ready Mix*	15,0	45,00
2	Очищенная вода	85,0	255,00
Всего		100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества = 15%

Вещество № 1 смешивали с водой применяя мешалку с большими сдвиговыми усилиями в течение 30 минут при 2300 rpm. Суспензию пропускали через сито 500 мкм и непрерывно перемешивали применяя магнитную мешалку. Таблетки покрывали со следующим параметрами процесса до достижения растворимого энтеросолюбильного покрытия на таблетках на уровне 10 вес. %, при пересчете на вес покрытых таблеток (до какого либо защитного покрытия) Параметр процесса: Температура на входе: 35°C; температура на выходе: 28°C-30°C, скорость потока воздуха: 65 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин. Покрытые таблетки сушили в установке для нанесения оболочки при 40°C в течение 30 минут.

### 6. Покрытие "Opadry® YS-1-19025-A" (защитное покрытие)

№	Ингредиент	% вес/вес	Количество/партию (г)
1	Чистый Opadry® YS-1-19025-A	7,5	22,50
2	Очищенная вода	92,5	277,50
Всего		100,0	300,00

Общее содержание твердого вещества = 7,5%

Раствор чистого защищающего покрытия получали путем добавления вещества №

1 к веществу № 2 и перемешивали в течение 60 минут применяя верхнеприводную мешалку. Таблетки, покрытые растворимым энтеросолюбильным покрытием, покрывали со следующим параметрами до достижения защитного покрытия 3 вес. %. Параметр процесса: Температура на входе: 60°C-65°C, температура на выходе: 38°C-48°C, скорость потока воздуха: 63 cfm; скорость распыления: 1,5 г/мин.

Все патенты, патентные публикации и другие публикации, перечисленные в этом описании, включены здесь в качестве ссылки. Также, в данный документ посредством ссылки включена предварительная патентная заявка США № 61/780689, поданная 13 марта 2013 и предварительная патентная заявка США №61/872,019, поданная 30 августа 2103, заявка которой истребует приоритет. В то время как настоящее изобретение было описано с ссылкой на особенно предпочтительный вариант осуществления, следует понимать, что модификации могут быть сделаны без отступления от сущности настоящего изобретения. Такие модификации предназначены для вхождения в объем прилагаемой формулы изобретения.

#### (57) Формула изобретения

1. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения, содержащая (а) бензонатат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (i) адсорбат, содержащий бензонатат, адсорбированный на адсорбенте, содержащем неметаллический кремнезем, и (ii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое рН-независимое, гидрофильное или гидрофобное образующее матрицу вещество модифицированного высвобождения в количестве, эффективном для обеспечения в отношении бензонатата профиля модифицированного высвобождения, где не более чем около 55% бензонатата высвобождается из композиции в пределах 1 часа, что установлено в исследовании растворения *in vitro*, и отсутствует высвобождение бензонатата из композиции в щечной полости,

где гидрофильное образующее матрицу вещество содержит гидрофильный полимер или смесь полимеров с низкой вязкостью и гидрофобное образующее матрицу вещество содержит глицерилбегенат, стеариловый спирт и/или цетиловый спирт.

2. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 1, дополнительно содержащая покрытие поверх гомогенной твердой дисперсии.

3. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 2, где покрытие представляет собой рН-зависимое или рН-независимое покрытие.

4. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 1, дополнительно содержащая обратимую кишечнорастворимую оболочку поверх гомогенной твердой дисперсии.

5. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, где не более чем около 25% бензонатата высвобождается в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*.

6. Противокашлевая твердая композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, где массовое отношение бензонатата к адсорбенту находится в диапазоне от 5:1 до 1:10 или от 3:1 до 1:1.

7. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 1, где адсорбент является аморфным.

8. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного

высвобождения по любому из пп. 1-4, которая содержит от 5 до 35% масс./масс. или от 5 до 30% масс./масс. по меньшей мере одного гидрофильного полимера по массе композиции перед нанесением оболочки.

5 9. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, где гидрофильный полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, характеризующуюся низкой вязкостью от около 4000 до около 100000 мПа·с, или смесь полимеров, содержащую указанную гидроксипропилметилцеллюлозу.

10 10. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, где по меньшей мере одно гидрофобное образующее матрицу вещество представляет собой воск или воскообразное вещество модифицированного высвобождения.

11. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 10, где по меньшей мере один воск содержит глицерилбегенат.

15 12. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 11, где отношение компонента бензоната к глицеролбегенату в матрице находится в массовом отношении от 6:1 до 2:1 или от 5:1 до 4:1.

20 13. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 4, где указанная обратимая кишечнорастворимая оболочка содержит (а) рН-зависимый сополимер метилметакрилата и диэтиламиноэтилметакрилата или (б) рН-зависимый катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата.

25 14. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 13, где указанная обратимая кишечнорастворимая оболочка содержит рН-зависимый катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата, и/или где указанная обратимая кишечнорастворимая оболочка содержит от 5 до 40 масс. % или от 8 до 20 масс. %, добавленных к композиции.

30 15. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, которая представляет собой прессованную таблетку.

16. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 15, где таблетка дополнительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из одного или нескольких:

35 (i) объемообразующих средств, необязательно выбранных из одного или нескольких из микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы;

(ii) связующих средств, необязательно где связующее средство представляет собой повидон или коповидон, и

40 (iii) способствующих скольжению средств, необязательно где смазывающее средство выбрано из диоксида кремния и стеарата магния.

17. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по любому из пп. 1-4, где указанная таблетка дополнительно содержит по меньшей мере один или несколько дополнительных фармацевтически активных компонентов.

45 18. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 17, где по меньшей мере один из одного или нескольких дополнительных фармацевтически активных компонентов находится в матрице.

19. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного

высвобождения по п. 18, где по меньшей мере один или несколько указанных дополнительных активных компонентов выбраны из жаропонижающего, анальгетического, антигистаминного, отхаркивающего и противозастойного средств.

20. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 19, где отхаркивающий активный компонент представляет собой гвайфенезин.

21. Противокашлевая твердая пероральная композиция модифицированного высвобождения по п. 19, где по меньшей мере один или несколько указанных дополнительных активных компонентов независимо находятся в форме немедленного высвобождения, в форме модифицированного высвобождения или и в той, и в другой.

22. Противокашлевая твердая пероральная таблетка 12-часового модифицированного высвобождения, содержащая: сердцевину и обратимую кишечнорастворимую оболочку поверх указанной сердцевины,

где указанная сердцевина содержит бензонатат в матрице, где указанная матрица представляет собой гомогенную твердую дисперсию, содержащую (а) адсорбат, содержащий бензонатат и кремнезем, где массовая доля бензонатата в адсорбате составляет от 50 до 75% по массе бензонатата на основе массы адсорбата, (b) от 4 до 20% гидрофильного образующего матрицу материала по массе на основе массы сердцевины, где гидрофильный образующий матрицу материал содержит гидрофильный полимер или смесь полимеров с низкой вязкостью, и где отношение адсорбата бензонатата к полимеру составляет от 8:1 до 1:1;

и от 5 до 20% по массе обратимой кишечнорастворимой оболочки, где массовая доля оболочки основана на общей массе таблетки, покрытой обратимой кишечнорастворимой оболочкой, где отсутствует высвобождение бензонатата из таблетки в щечной полости или пищеводе, и имеет место не более чем около 25% высвобождения бензонатата в пределах 1 часа, что установлено в анализе растворения *in vitro*.

23. Твердая пероральная таблетка модифицированного высвобождения по п. 22, где адсорбат содержит частицы, характеризующиеся средним размером от 5 до 200 микрон.

24. Твердая пероральная таблетка модифицированного высвобождения по п. 22, в которой адсорбат содержит по меньшей мере от 55 до 60% масс./масс. бензонатата.

25. Твердая пероральная таблетка модифицированного высвобождения, содержащая бензонатат, включающая твердую дисперсию и содержащая:

(а) сердцевину, которая представляет собой гомогенную дисперсию, содержащую (i) порошок адсорбата, содержащий бензонатат, адсорбированный на аморфном адсорбенте, выбранном из кремнезема, где массовая доля бензонатата в порошке адсорбата составляет от 50 до 75% по массе бензонатата, на основании массы порошка адсорбата, указанная гомогенная дисперсия дополнительно содержит (ii) от 4 до 20 % гидрофильного образующего матрицу полимера с низкой вязкостью, по массе на основании массы сердцевины, и где отношение адсорбата бензонатата к полимеру составляет от 8:1 до 1:1;

(б) от 5 до 20% по массе обратимой кишечнорастворимой оболочки поверх сердцевины (а), где массовая доля оболочки основана на общей массе покрытой оболочкой таблетки.

26. Противокашлевая твердая таблетка или капсула 12-часового модифицированного высвобождения, где указанный бензонатат характеризуется геометрическим средним максимальной концентрации в плазме, которое имеет площадь под кривой (AUC)<sub>inf</sub> от 121 до 245 нг·ч/мл, C<sub>max</sub> от 28 до 34 нг/мл и T<sub>max</sub> от 8 до 16 часов, после ежедневного

введения указанной твердой таблетки или капсулы в дозе, эквивалентной 300 мг бензоната для взрослых, введенного два раза, что обеспечивает дозу, эквивалентную 600 мг/день.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

