



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012106163/15, 21.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.07.2009 EP 09009499.6

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: DE 102005005446 A1, 2006-08-10. DE
446470 A1, 1996-06-27. WO 2008/110557 A1,
18. 09. 2008. BY 4892 C1, 30.12.2002(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.02.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2010/004459 (21.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/009602 (27.01.2011)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

Лутц БАРНШАЙД (DE),
Эрик ГАЛИЯ (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) ЭКСТРУДИРОВАННАЯ ИЗ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

(57) Реферат:

Изобретение касается экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы с контролируемым высвобождением фармакологически активного ингредиента (А), включенного в матрикс, включающий полимер (С). Лекарственная форма демонстрирует прочность на излом как минимум 300 Н, имеет продолговатую форму с продольным направлением протяженности, с поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между

вышеупомянутыми передней и задней сторонами. Причем ядро фармацевтической лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы; и/или высвобождение на единицу площади фармакологически активного ингредиента (А) через переднюю сторону и противоположную заднюю сторону происходит быстрее, чем высвобождение через кольцевой ободок. 3 н. и 8 з.п. ф-лы, 20 табл., 3 пр., 13 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 547 555**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012106163/15, 21.07.2010**

(24) Effective date for property rights:
21.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:
22.07.2009 EP 09009499.6

(43) Application published: **27.08.2013** Bull. № 24

(45) Date of publication: **10.04.2015** Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: **22.02.2012**

(86) PCT application:
EP 2010/004459 (21.07.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/009602 (27.01.2011)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**Lutts BARNShAJD (DE),
Ehrik GALIJJa (DE)**

(73) Proprietor(s):

GRJuNENTAL' GMBKh (DE)

(54) **HOT-MELT EXTRUDED PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention concerns a hot-melt extruded pharmaceutical dosage form with controlled-release pharmaceutically active ingredient (A) enclosed in a matrix containing polymer (C). A core of the pharmaceutical dosage form is morphologically oriented according to the holt-melt extrusion, which is substantially orthogonal to a long direction of the dosage form; and/or a release per a unit area of the

pharmacologically active ingredient (A) through a front side and an opposite back side is faster than that through an annular ring.

EFFECT: dosage form shows min breaking strength 300 H; it has an oblong shape with the long direction and the cross direction orthogonal to the long one, with the front side opposite to the back side, and the annular rim between the above front and back sides.

11 cl, 20 tbl, 3 ex, 13 dwg

Область изобретения

Изобретение касается экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы, демонстрирующей повышенную прочность на излом (сопротивление раздавливанию). Эта фармацевтическая лекарственная форма характеризуется измененным профилем высвобождения содержащегося в ней фармакологически активного соединения.

Уровень техники

Для многих фармацевтически активных соединений предпочтительным является их пероральное введение в форме таблеток. Общеизвестно, что, в зависимости от способа рецептирования фармацевтически активного ингредиента в форму таблетки, может изменяться характер его высвобождения. В этом отношении первостепенное значение имеют таблетки, обеспечивающие контролируемый профиль высвобождения. Для таблеток с контролируемым высвобождением нужно следить, чтобы ни при каких обстоятельствах фармацевтически активный ингредиент неконтролируемо не высвобождался полностью и мгновенно ("сброс дозы"), поскольку обычно доза, применяемая для таблеток контролируемого, в частности, замедленного высвобождения, намного выше, чем для таблеток с не замедленным высвобождением. Это может вызвать серьезные неблагоприятные эффекты или даже летальный исход в зависимости от активного ингредиента и его активности.

Контролируемое высвобождение (например, замедленное высвобождение, отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение, непрерывное высвобождение и т.п.) может основываться на различных принципах, таких, как покрытие фармацевтической лекарственной формы оболочкой для контролируемого высвобождения, помещение фармакологически активного соединения в матрикс, связывание фармакологически активного соединения с ионообменной смолой, образование комплекса фармакологически активного соединения и т.п. В этом контексте можно обратиться, например, к публикации W.A.Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor, Aulendorf, 2002.

Недавно сообщалось о фармацевтических лекарственных формах, имеющих повышенную прочность на излом (сопротивление раздавливанию). Лекарственные формы этого типа также могут демонстрировать определенную степень контролируемого высвобождения содержащегося в них фармакологически активного соединения. Главное преимущество таких фармацевтических лекарственных форм состоит в том, что измельчение, в частности, превращение в порошок, традиционными способами, такими, как растирание в ступке или дробление при помощи молотка, является невозможным или как минимум существенно затрудненным.

С одной стороны, фармацевтические лекарственные формы, имеющие повышенную прочность на излом, применяются для избежания лекарственной зависимости от содержащегося в них фармакологически активного соединения. Многие фармацевтически активные соединения, помимо того что обладают отличной активностью при надлежащем применении, также могут вызывать лекарственную зависимость, то есть могут применяться человеком, злоупотребляющим ими, для получения эффекта, отличного от предусмотренного. Например, опиаты, обладающие высокой активностью в борьбе с сильной и очень сильной болью, часто употребляются наркоманами для вызывания состояния наркоза или эйфории. С целью злоупотребления соответствующие фармацевтические лекарственные формы, такие, как таблетки или капсулы, измельчаются, например, растираются в ступке, активное соединение извлекается из образовавшегося в результате порошка, обычно с применением жидкости

на водной основе, и образовавшийся в результате раствор, необязательно после
фильтрования через вату или целлюлозную набивку, и вводится парентерально, в
частности, внутривенно. Дополнительная особенность этого типа введения по сравнению
с пероральным введением состоит в еще более ускоренном повышении уровня активного
соединения, который дает наркоману желаемый эффект, то есть "кайф" или "приход".
Этот эффект также может быть достигнут при назальном приеме растертой в порошок
фармацевтической лекарственной формы, то есть через нюхание. Поскольку
фармацевтические лекарственные формы контролируемого высвобождения, содержащие
активные соединения, которые могут вызывать зависимость, не дают эффекта, к
которому стремится наркоман, при пероральном приеме даже в чрезмерно высоких
количествах, такие фармацевтические лекарственные формы также измельчают и
экстрагируют с целью злоупотребления. Однако фармацевтические лекарственные
формы, демонстрирующие повышенную прочность на излом, не могут быть измельчены
в порошок традиционными способами и, таким образом, не могут вводиться назально,
что исключает злоупотребление таким путем. В контексте таких защищенных от
злоупотребления лекарственных форм можно сослаться, например, на документы WO
2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO
2006/002884, WO 2006/002886 и WO 2006/082097.

С другой стороны, фармацевтические лекарственные формы, обладающие
повышенной прочностью на излом, применяются для избежания (непреднамеренной)
передозировки содержащегося в них фармакологически активного соединения. В
противном случае передозировка вызывалась бы уменьшением замедляющего эффекта
вследствие превращения в порошок. Известно, что многие пациенты, особенно пожилые
пациенты, часто испытывают трудности с приемом твердых фармацевтических
лекарственных форм, таких, как таблетки, желатиновые капсулы и т.п. Они могут ими
поперхнуться, и иногда у них развивается явное отвращение к подобным
фармацевтическим лекарственным формам. Для противостояния этой проблеме были
разработаны различные устройства, при помощи которых традиционные твердые
фармацевтические лекарственные формы могут измельчаться или растираться в порошок
("дробилки для таблеток"). Такие устройства применяются, например, обслуживающим
персоналом в домах престарелых. Фармацевтические лекарственные формы в таких
случаях вводятся требующим ухода людям не в форме таблеток и пр., а в форме
порошка, например, для преодоления трудностей, связанных с глотанием таблеток.
Однако измельчение фармацевтических лекарственных форм при помощи таких
устройств является проблематичным, если фармацевтические лекарственные формы
представляют собой композиции пролонгированного действия. Как правило,
измельчение в результате ведет к разрушению внутренней структуры фармацевтической
лекарственной формы, которая отвечает за пролонгированное высвобождение, таким
образом, устраняя пролонгированное высвобождение. Вследствие этого после введения
часто все физиологически активное вещество, изначально содержавшееся в
фармацевтической лекарственной форме, высвобождается за относительно короткое
время, из-за чего сравнительно очень высокая концентрация вещества в плазме резко
достигается за относительно короткий период времени. Таким образом, изначальные
композиции пролонгированного действия становятся композициями немедленного
высвобождения. Однако, в зависимости от физиологической активности вещества, оно
может вызывать существенные побочные эффекты и в крайних случаях даже может
привести к летальному исходу для пациента. Однако фармацевтические лекарственные
формы, обладающие повышенной прочностью на излом, не могут быть измельчены

при помощи дробилок для таблеток и, таким образом, должны проглатываться целиком, что позволяет избежать любой (непреднамеренной) передозировки. В этом контексте можно также сослаться, например, на документ WO 2006/082099.

Профиль высвобождения композиций контролируемого высвобождения зависит от различных факторов, таких, как свойства самой фармацевтической лекарственной формы, характера и содержания матрикса, характера среды высвобождения, характера и содержания активного соединения, характера и содержания других фармацевтических вспомогательных веществ, а также взаимозависимости этих факторов. Если контроль над профилем высвобождения возлагается на полимерный матрикс, в который включено активное соединение, скорость высвобождения зависит от свойств самой фармацевтической лекарственной формы, например, ее геометрической формы, способа изготовления, содержащихся в ней добавок и формообразующих и т.п. Кроме того, скорость высвобождения зависит от свойств полимера матрикса, таких, как молекулярная масса, вязкость, свойства частиц, взаимодействие с другими полимерами, переплетение цепей, степень сшивки, химическая природа мономерных единиц, взаимодействие материала матрикса со средой высвобождения (например, набухание и гелеобразование) и т.п. Кроме того, скорость высвобождения зависит от свойств активного соединения, например, его дозы, размера частиц, формы частиц и его растворимости в среде высвобождения, которая, в свою очередь, зависит от различных характеристик, таких, как размер молекул, молекулярная масса, ионогенность, кислотность, стерическое несоответствие, расположение диполей, гидрофильность и т.п. Кроме того, скорость высвобождения зависит от отдельных взаимодействий данного материала матрикса с данным активным соединением (ср. Ning Wu et al., Journal of Controlled Release 102 (2005) 569-81; V.S. Manthena et al., Am J Drug Deliv. 2004 2 (1) 43-57).

Профиль высвобождения традиционных фармацевтических лекарственных форм, которые не обладают повышенной прочностью на излом, обычно может регулироваться в определенных пределах, как правило, путем изменения содержания и/или свойств фармацевтических вспомогательных веществ, таких, как образующий матрикс полимер.

В некоторых случаях также сообщалось о том, что высвобождение медикамента в организме может регулироваться через соотношение площади поверхности с объемом традиционной лекарственной формы, которая не обладает повышенной прочностью на излом. Например, в документе US 5427798 описываются покрытые оболочкой таблетки, содержащие бупропион гидрохлорид и имеющие соотношение площади поверхности с объемом таблетки от 3:1 до 25:1 см⁻¹ для таблеток с содержанием 50, 100 и 150 мг лекарственного вещества. Подобным образом в документах US 4940556 и US 5198226 описываются сфероиды, содержащие дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и имеющие соотношения радиуса площади с радиусом окружности в диапазоне от 0,85 до 1,0.

Однако в отношении фармацевтических лекарственных форм, обладающих повышенной прочностью на излом, изменение содержания, свойств фармацевтических вспомогательных веществ и/или соотношения площади поверхности с объемом также влияет на механические свойства. Это происходит из-за того, что повышенная прочность на излом фармацевтической лекарственной формы обычно зависит от присутствия конкретного полимера, который обрабатывается конкретным способом при изготовлении фармацевтической лекарственной формы. Очевидно, вышеупомянутый полимер также выполняет функцию матрикса, включающего фармакологически активное соединение. Таким образом, полимерный матрикс, который имеет

существенное значение для прочности на излом фармацевтической лекарственной формы, одновременно выполняет функцию матрикса контролируемого высвобождения и, таким образом, изменение содержания, свойств и/или пространственного распределения полимера вызывает изменение профиля высвобождения, а также

изменение механических свойств фармацевтической лекарственной формы.

Особенные проблемы возникают в случаях, когда доза фармакологически активного соединения и, таким образом, также общая масса фармацевтической лекарственной формы является сравнительно высокой. В зависимости от содержания и свойств фармакологически активного соединения и фармацевтических вспомогательных веществ, замедляющий эффект полимера может быть настолько сильным, что фармацевтическая лекарственная форма не может быть приспособлена к конкретному режиму дозирования, например, два раза в день, в частности, в случаях, когда должна сохраняться повышенная прочность на излом.

С одной стороны, уменьшение содержания замедляющего полимера с целью ускорения высвобождения лекарственного вещества существенно влияет на механические свойства фармацевтической лекарственной формы и в худшем случае полностью сводит на нет ее специфические и уникальные механические свойства (прочность на излом). Кроме того, уменьшение содержания полимера матрикса до уровня ниже определенной границы может вызвать ухудшение или даже потерю других необходимых свойства, таких, как устойчивость при хранении. Низкая устойчивость при хранении в результате приводит, например, к изменению профиля высвобождения с течением времени.

С другой стороны, добавление незамедляющих фармацевтических вспомогательных веществ (вспомогательных средств) с целью ослабления замедляющего эффекта замедляющего полимера увеличивает общую массу лекарственной формы. Поскольку высокодозированные фармацевтические лекарственные формы в любом случае имеют сравнительно высокую общую массу, дополнительное увеличение общей массы является неблагоприятным и может отрицательно сказаться на соблюдении режима пациентом (например, способности к проглатыванию).

Кроме того, фармацевтическая композиция или способ ее изготовления, например, для предназначенной для перорального введения лекарственной формы, может подвергаться изменениям во время клинических испытаний, например, в отношении применяемых ингредиентов или относительного количества фармацевтических вспомогательных веществ, или в отношении условий реакции и реагентов, применяемых во время изготовления. Нередко такие изменения, как минимум в определенной мере, влияют на профиль высвобождения фармацевтически активных ингредиентов. Это особенно неприятно, если для конкретной композиции уже был определен утвержденный оптимизированный профиль высвобождения, который не может быть воспроизведен в измененной композиции. В таком случае клинические испытания должны быть либо прекращены, либо начаты с самого начала. С учетом огромных расходов, необходимых для обеспечения новой лекарственной композиции до и во время клинических испытаний, вышеупомянутый сценарий действительно оказывается довольно неудовлетворительным.

Таким образом, существует потребность в защищенных от злоупотребления фармацевтических лекарственных формах, профиль высвобождения которых может изменяться в определенных пределах без ущерба для защищенности от злоупотребления, без существенного изменения свойств и количества фармацевтических вспомогательных веществ и без ущерба для соблюдения режима при принятии фармацевтической лекарственной формы.

Цель изобретения состоит в обеспечении фармацевтических лекарственных форм,

обладающих преимуществами по сравнению с фармацевтическими лекарственными формами существующего уровня техники.

Эта цель достигается благодаря предмету формулы изобретения.

Краткое описание изобретения

5 Изобретение касается экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы с контролируемым высвобождением фармакологически активного ингредиента, включенного в матрикс, включающий полимер, причем лекарственная форма демонстрирует прочность на излом как минимум 300 Н, в предпочтительном варианте - как минимум 500 Н, имеет продолговатую форму с продольным направлением
10 протяженности, с поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами;

Причем

15 - ядро фармацевтической лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы; и/или

- высвобождение фармакологически активного ингредиента через переднюю сторону и противоположную заднюю сторону происходит быстрее, чем высвобождение через
20 кольцевой ободок.

Неожиданно было обнаружено, что скорость высвобождения лекарственной формы может изменяться через изменение формы экструдата, из которого формируется лекарственная форма, в частности, путем изменения соотношения площадей лицевых сторон (поверхностей разреза) экструдата относительно оболочки (гильзы) экструдата.

25 Неожиданно было обнаружено, что скорость высвобождения возрастает с увеличением площади поверхностей разреза. Очевидно, вышеупомянутые поверхности разреза способны к более быстрому высвобождению фармакологически активного ингредиента по сравнению с оболочкой (гильзой) экструдата. Таким образом, при прессовке фармацевтической лекарственной формы из экструдата площади поверхностей
30 фармацевтической лекарственной формы, образуемых передними поверхностями экструдата, демонстрируют более быстрое высвобождение по сравнению с площадями поверхностей, образуемых оболочкой (гильзой) экструдата. Этот эффект может выгодно использоваться с целью регулирования профиля высвобождения фармакологически активного ингредиента из фармацевтической лекарственной формы, либо для ускорения,
35 либо для замедления.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что механические свойства фармацевтической лекарственной формы, в частности, ее прочность на излом, зависят от относительной позиции направления экструзии в теле фармацевтической лекарственной формы. Таким образом, механические свойства фармацевтических
40 лекарственных форм могут быть улучшены путем задания надлежащего направления экструзии в теле лекарственной формы.

Краткое описание фигур

Фигура 1 представляет собой схематическое изображение предпочтительного варианта осуществления фармацевтической лекарственной формы согласно
45 изобретению. Фигура 1А является боковой проекцией, Фигуры В¹-В³ являются горизонтальными проекциями поперечных сечений альтернативной лекарственной формы, имеющей другую продолговатую форму.

Фигура 2 схематически показывает традиционное изготовление продолговатых

экструдированных из горячего расплава фармацевтических лекарственных форм, обладающих повышенной прочностью на излом. Фигура 2А показывает отделение экструдата от экструдированного прута, имеющего круглое поперечное сечение, Фигура 2В показывает формирование лекарственной формы из экструдата при помощи
 5 таблетировочного устройства, оснащенного верхним пуансоном и нижним пуансоном, и Фигура 2С показывает полученную в результате лекарственную форму, причем Фигура 2С¹ является боковой проекцией, а Фигура 2С² является горизонтальной проекцией поперечного сечения.

10 Фигура 3 схематически показывает обеспечиваемое изобретением изготовление продолговатых экструдированных из горячего расплава фармацевтических лекарственных форм, обладающих повышенной прочностью на излом. Фигура 3А показывает отделение экструдата от экструдированного прута, имеющего продолговатое поперечное сечение, Фигура 3В показывает формирование лекарственной формы из
 15 экструдата при помощи таблетировочного устройства, оснащенного верхним пуансоном и нижним пуансоном, и Фигура 3С показывает полученную в результате лекарственную форму, причем Фигура 3С¹ является боковой проекцией, а Фигура 3С² является горизонтальной проекцией поперечного сечения.

20 Фигура 4 схематически показывает предпочтительный вариант осуществления лекарственной формы согласно изобретению, имеющей две выемки на противоположных сторонах. Фигура 4А показывает горизонтальную проекцию и боковую проекцию, также указывающую на кривизну периферии, окружающей выемки. Фигура 4В показывает горизонтальную проекцию и боковую проекцию, также указывающую на направление экструзии относительно тела лекарственной формы.

25 Фигура 5 показывает результат трехмерного терагерцевого измерения. Фигура 5А показывает результаты измерения при помощи терагерцевой импульсной визуализации (изображение сечения экструдированного прута). Фигура 5В показывает результаты измерения при помощи терагерцевой импульсной визуализации (изображение продольного сечения экструдированного прута).

30 Фигура 6 показывает профиль растворения примера 1, сформированного в 7×17 мм, продолговатую таблетку.

Фигура 7 показывает профиль растворения примера 1, сформированного в 7×17 мм таблетку Н9-формы.

35 Фигура 8 показывает профиль растворения примера 2, сформированного в 9×21 мм, продолговатую таблетку.

Фигура 9 показывает профиль растворения примера 2, сформированного в 9×21 мм таблетку Н0-формы.

Фигура 10 показывает профиль растворения примера 2, сформированного в 8,6×22,6 мм таблетку Н1-формы.

40 Фигура 11 показывает растворение для примера 1: сравнение Н9-формата из круглого экструдата с продолговатым форматом из продолговатого экструдата.

Фигура 12 показывает растворение для примера 2: сравнение Н0-формата из круглого экструдата с продолговатым форматом из продолговатого экструдата.

45 Фигура 13 показывает растворение для примера 3: сравнение продолговатого необработанного экструдата с таблеткой из экструдата, предварительно сложенного вдвое.

Детальное описание изобретения

Первый аспект изобретения касается экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы с контролируемым высвобождением

фармакологически активного ингредиента (А), включенного в матрикс, включающий полимер (С), причем лекарственная форма в предпочтительном варианте предусматривается для перорального введения и имеет продолговатую форму с продольным направлением протяженности, с поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами;

причем

- ядро фармацевтической лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы; и/или

- высвобождение на единицу площади фармакологически активного ингредиента (А) через переднюю сторону и противоположную заднюю сторону происходит быстрее, чем высвобождение через кольцевой ободок.

Предпочтительный вариант осуществления экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению дополнительно показано схематически на Фигуре 1.

Фигура 1А представляет перспективное изображение предпочтительного варианта осуществления фармацевтической лекарственной формы (1), включающей переднюю сторону (2а), заднюю сторону (2b), а также кольцевой ободок (3) между передней стороной (2а) и задней стороной (2b). Плоскость (4) лежит в теле фармацевтической лекарственной формы (1) и включает продольное направление протяженности (5), ортогональное поперечному направлению протяженности (6). Этот вариант осуществления определяется как двояковыпуклая продолговатая лекарственная форма.

Фигуры 1В¹, 1В² и 1В³ являются горизонтальными проекциями альтернативных предпочтительных вариантов осуществления плоскости (4), включающей кольцевой ободок (3), продольное направление протяженности (5) и поперечное направление протяженности (6). Согласно варианту осуществления, показанному на Фигуре 1В¹, кольцевой ободок (3) приобретает форму эллипса с продольным направлением протяженности (5), представляющим большую полуось, и поперечным направлением протяженности (6), представляющим малую полуось. Согласно варианту осуществления, показанному на Фигуре 1В², кольцевой ободок (3) приобретает форму двух полукругов с прямоугольником между ними. Согласно варианту осуществления, показанному на Фигуре 1В³, кольцевой ободок (3) приобретает форму прямоугольника с закругленными углами.

При изготовлении традиционных экструдированных из горячего расплава продолговатых фармацевтических лекарственных форм массу, включающую фармакологически активный ингредиент и другие фармацевтические вспомогательные вещества, экструдуют из горячего расплава через головку. Традиционно головка экструдера имеет круговую форму, обеспечивающую экструдат с круглым поперечным сечением (цилиндрической формы). Экструзия придает компонентам массы несколько одномерную ориентацию, и, таким образом, полученный в результате экструдат (экструдированный прут) имеет морфологическую ориентацию в направлении экструзии. Морфологическая ориентация может быть визуализирована с применением соответствующих аналитических способов.

Вышеупомянутый экструдат затем разделяют (поштучно), то есть обычно разрезают на цилиндры, как правило, в плоскости, практически ортогональной направлению

экструзии. Каждый цилиндр имеет две противоположные поверхности, а также периферию (гильзу/оболочку). Противоположные поверхности образуются в процессе разделения (например, нарезки) экструдата на цилиндры. Периферия образуется в ходе процесса экструзии (гильза/оболочка экструдированного прута). Затем вышеупомянутые цилиндры прессуют в форме продолговатых лекарственных форм, например, при помощи таблетировочной машины. Из геометрических соображений цилиндры обычно помещают в таблетировочное устройство таким образом, что продольная ось цилиндра проходит параллельно продольному направлению протяженности пуансона.

Прессовка экструдатов, как правило, меняет внешнюю форму лекарственной формы. Таким образом, форма лекарственной формы обычно отличается от формы экструдата, который определяется как промежуточный продукт производственного процесса.

При изготовлении фармацевтических лекарственных форм согласно изобретению экструзию из горячего расплава в предпочтительном варианте осуществляют через продолговатую головку, которая обеспечивает экструдат с продолговатым поперечным сечением. Таким образом, разделение (поштучное) обеспечивает ломти (экструдаты), имеющие две противоположные продолговатые поверхности, например, поверхности разреза. При помещении вышеупомянутых ломтей в таблетировочное устройство, включающее верхний пуансон и нижний пуансон, таким образом, чтобы противоположные поверхности продолговатой формы были обращены к

вышеупомянутым верхнему и нижнему пуансонам соответственно, передняя и противоположная задняя сторона лекарственной формы выполняются (образуются) из поверхностей разреза ломтя, в то время как кольцевой ободок лекарственной формы выполняется (образуется) из гильзы/оболочки экструдата. Вследствие этого направление экструзии является по сути ортогональным продольному направлению протяженности лекарственной формы.

Специалистам в данной области хорошо известно, что при прессовке лекарственной формы из экструдата морфологическая ориентация материала в экструдате меняется. Как минимум во внешних зонах экструдата прессовка вызывает течение материала для точного заполнения головки/пуансона, который применяется при прессовке и определяет окончательную внешнюю форму лекарственной формы. Однако материал, из которого состоит ядро экструдата, не перемещается или перемещается лишь в незначительной степени в процессе прессовки, и, таким образом, ядро по сути сохраняет свою морфологическую ориентацию. Таким образом, ядро лекарственной формы выполняет функцию опорной точки или исходного пункта для определения морфологической ориентации материала относительно внешних размеров лекарственной формы.

В контексте данного описания ядро лекарственной формы составляет центральный объемный элемент, включающий не более 50% общего объема лекарственной формы, более предпочтительно - не более 40%, более предпочтительно - не более 30%, более предпочтительно - не более 20%, особенно предпочтительно - не более 10% общего объема лекарственной формы. Таким образом, при определении, является ли морфологическая ориентация материала в ядре практически ортогональной направлению экструзии, надлежащий элемент, составляющий ядро, должен исследоваться с применением соответствующих аналитических способов, таких, как терагерцевая спектроскопия или технологии визуализации высокого разрешения, такие, как электронная микроскопия, растровая электронная микроскопия, электронно-силовая микроскопия, БИК-микроскопия и т.п. К альтернативным способам относятся ЯМР твердого тела, фотоэлектронная спектроскопия и рентгеновские методы.

Существенные различия в изготовлении традиционных продолговатых лекарственных

форм и продолговатых лекарственных форм согласно изобретению путем экструзии из горячего расплава дополнительно схематически поясняются на Фигурах 2 и 3.

Фигура 2 схематически показывает традиционное изготовление продолговатых экструдированных из горячего расплава фармацевтических лекарственных форм, обладающих повышенной прочностью на излом.

Фигура 2А показывает экструдированный прут (7), а также цилиндрический экструдат (8), который был отделен, например, отрезан, с нужной длиной и массой. Направление экструзии указывается горизонтальными линиями (9) на оболочке (гильзе) цилиндрического экструдата (8), а также пятнами (10) на передних поверхностях. Каждое пятно (10) означает конец горизонтальной линии (9). Горизонтальные линии (9), а также пятна (10) показаны лишь с целью пояснения, в качестве показателя направления экструзии, которое может обнаруживаться соответствующими способами. В реальности же не существует ни горизонтальных линий (9), ни пятен (10). Экструдированный прут (7) и экструдат (8) имеют круглое или продолговатое поперечное сечение, то есть экструзия из горячего расплава производилась через круглую или продолговатую головку.

Фигура 2В показывает экструдат (8) в таблетировочном устройстве, оснащенном верхним пуансоном (11а) и нижним пуансоном (11b). Экструдат (8) помещают в таблетировочное устройство таким образом, чтобы оболочка (гильза) экструдата была обращена к верхнему пуансону (11а), а также нижнему пуансону (11b). Однако передние поверхности экструдата с пятнами (10) не обращены ни к одному из пуансонов.

Фигура 2С показывает полученную в результате традиционную таблетку (1), причем Фигура 2С¹ является боковой проекцией, а Фигура 2С² является горизонтальной проекцией поперечного сечения. Плоскость (4) лежит в теле фармацевтической лекарственной формы (1) и включает продольное направление протяженности (5). Ядро (12) лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава (показанную горизонтальными линиями (9)), которая является по сути параллельной продольному направлению протяженности (5).

В отличие от Фигуры 2 (сравнительной), Фигура 3 схематически показывает изготовление экструдированных из горячего расплава фармацевтических лекарственных форм согласно изобретению.

Фигура 3А показывает экструдированный прут (7), а также продолговато-цилиндрический экструдат (8), который был отделен, например, отрезан, с нужной длиной и массой. Направление экструзии обозначается горизонтальными линиями (9) на оболочке (гильза) цилиндрического экструдата (8), а также пятнами (10) на передних поверхностях. Каждое пятно (10) означает конец горизонтальной линии (9). Горизонтальные линии (9), а также пятна (10) показаны лишь с целью пояснения, в качестве показателя направления экструзии, которое может обнаруживаться соответствующими способами. В реальности же не существует ни горизонтальных линий (9), ни пятен (10). Экструдированный прут (7) и экструдат (8) имеют продолговатое поперечное сечение, то есть экструзия из горячего расплава производилась через продолговатую головку.

Фигура 3В показывает экструдат (8) в таблетировочном устройстве, оснащенном верхним пуансоном (11а) и нижним пуансоном (11b). Экструдат (8) помещают в таблетировочное устройство таким образом, чтобы передние поверхности экструдата продолговатой формы с пятнами (10) были обращены к верхнему пуансону (11а), а также нижнему пуансону (11b). Однако оболочка (гильза) экструдата с горизонтальными линиями (9) не обращена ни к одному из пуансонов.

Фигура 3С показывает полученную в результате таблетку (1) согласно изобретению, причем Фигура 3С¹ является боковой проекцией, а Фигура 3С² является горизонтальной проекцией поперечного сечения. Плоскость (4) лежит в теле фармацевтической лекарственной формы (1) и включает продольное направление протяженности (5).

Ядро (12) лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава (обозначенную пятнами (10)), которая является по сути ортогональной (перпендикулярной) продольному направлению протяженности (5).

Преимущества изобретения становятся особенно очевидными при изготовлении Н-образных таблеток. Н-образные таблетки формируются при помощи Н-образного плунжера (Н-пуансона) и схематически показываются на Фигуре 4. По сравнению с традиционными лекарственными формами, такими, как двояковыпуклые таблетки, Н-образные таблетки демонстрируют другой характер разрушения в испытании прочности на излом.

Кроме того, по сравнению с круглыми таблетками, разница в ориентации экструдата также может способствовать преимуществам лекарственной формы согласно изобретению. Во время таблетирования круглой формы сжимающая сила, как правило, прилагается пуансонами к поперечному сечению прута экструдата, то есть к его поверхности разреза. Во время таблетирования продолговатой формы сжимающая сила, как правило, прилагается под прямым углом к поперечному сечению прута экструдата, то есть к его оболочке или гильзе.

Фармацевтическую лекарственную форму согласно изобретению экструдируют из горячего расплава.

Экструдированные из горячего расплава лекарственные формы являются сложными смесями активных ингредиентов, функциональных вспомогательных веществ и технологических добавок. Экструзия из горячего расплава обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с традиционными фармацевтическими способами обработки, включая отсутствие растворителей, малое количество этапов обработки, непрерывный режим работы, возможность образования твердых дисперсий и улучшенная биодоступность (ср. M.M.Crowley et al., Drug Dev Ind Pharm 2007, 33 (9), 909-26; и M.A.Repka et al., ibid, 33 (10), 1043-57).

Экструдированные из горячего расплава лекарственные формы могут отличаться от традиционных лекарственных форм, например, от других термоформованных лекарственных форм, морфологической ориентацией, вызванной процессом экструзии. Без привязывания к какой бы то ни было научной теории, считается, что одномерная обработка массы горячего расплава в направлении головки экструдера и окончательное продавливание через нее вызывает процессы морфологической ориентации на молекулярном и надмолекулярном уровне соответственно, которые все равно могут обнаруживаться в готовой лекарственной форме, то есть даже после дальнейшего формования экструдата для получения готовой лекарственной формы.

Детали и предпочтительные варианты осуществления экструзии из горячего расплава описываются в связи со способами получения фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет продолговатую форму.

В контексте данного описания термин "продолговатый" в предпочтительном варианте относится к любому трехмерному телу, длина которого больше его высоты и ширины соответственно. Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению

включает продольное направление протяженности и поперечное направление протяженности, ортогональное продольному направлению протяженности.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению включает площадь поперечного сечения, в предпочтительном варианте - главный участок протяженности лекарственной формы, включая продольное направление протяженности, а также поперечное направление протяженности, которые являются взаимно ортогональными (перпендикулярными).

Главный участок протяженности в предпочтительном варианте представляет собой наибольшую площадь поперечного сечения фармацевтической лекарственной формы.

Продольное направление протяженности в предпочтительном варианте представляет собой максимальную протяженность лекарственной формы, в более предпочтительном варианте - максимальное расстояние между концами в пределах главного участка протяженности лекарственной формы.

Поперечное направление протяженности в предпочтительном варианте представляет собой максимальную протяженность лекарственной формы, ортогональную (перпендикулярную) продольному направлению протяженности, в более предпочтительном варианте - в пределах главного участка протяженности лекарственной формы.

Продолговатая форма лекарственной формы также может быть выражена через соотношение относительной длины продольного направления протяженности к поперечному направлению протяженности. Как правило, продольное направление протяженности длиннее, чем поперечное направление протяженности.

В предпочтительном варианте соотношение относительной длины продольного направления протяженности к поперечному направлению протяженности составляет как минимум 1,1:1, как минимум 1,2:1, как минимум 1,3:1, как минимум 1,4:1 или как минимум 1,5:1; более предпочтительно - как минимум 1,6:1, как минимум 1,7:1, как минимум 1,8:1, как минимум 1,9:1 или как минимум 2,0:1; более предпочтительно - как минимум 2,1:1, как минимум 2,2:1, как минимум 2,3:1, как минимум 2,4:1 или как минимум 2,5:1; более предпочтительно - как минимум 2,6:1, наиболее предпочтительно - как минимум 2,7:1, в частности, как минимум 2,8:1. В особенно предпочтительном варианте осуществления соотношение относительной длины продольного направления протяженности к поперечному направлению протяженности составляет $2,6 \pm 0,2$; $1,2,8 \pm 0,2$:1 или $3,0 \pm 0,2$:1.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению включает монолитное ядро. В этом смысле монолитное следует понимать как сформированное или состоящее из материала без стыков или швов и представляющее одно массивное недифференцированное и твердое целое. Если лекарственная форма не включает покрытие, то вся лекарственная форма в предпочтительном варианте является монолитной. Если лекарственная форма покрыта оболочкой, то в предпочтительном варианте монолитным является лишь ядро.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению включает переднюю сторону, противоположную заднюю сторону и кольцевой ободок между вышеупомянутыми передней и задней сторонами.

Как правило, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению принимает форму таблетки. Фармацевтическая лекарственная форма в предпочтительном варианте имеет отличную от пленки форму.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению может принимать различные формы. В горизонтальной проекции форма фармацевтической лекарственной

формы может быть любой продолговатой формой, например, по сути эллиптической, прямоугольной и т.п. В предпочтительном варианте в боковой проекции форма фармацевтической лекарственной формы может быть по сути плосковыпуклой, двояковыпуклой, плоской со скошенной поверхностью, плоской без скошенной

5 поверхности, круговой и т.п.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению может быть описана как тело, имеющее выемку или полость как минимум на одной стороне, в предпочтительном варианте - две выемки или два углубления на двух сторонах, в предпочтительном варианте - на

10 противоположных сторонах. В альтернативном варианте вышеупомянутые углубления и выемки соответственно могут рассматриваться как выпуклости, выемки, впадины, полости, углубления, синклинали, заглубления и т.п.

Фигура 4 схематически показывает предпочтительный вариант осуществления такой лекарственной формы согласно изобретению, имеющий две выемки (13) на

15 противоположных сторонах. Фигура 4А представляет горизонтальную проекцию и боковую проекцию, также показывающие кривизну периферии (14), окружающей выемки (13). Фигура 4В представляет горизонтальную проекцию и боковую проекцию, также показывающие направление экструзии относительно тела лекарственной формы, то есть горизонтальные линии (9), а также пятна (10).

Поскольку площадь поперечного сечения лекарственной формы, показанной на

20 Фигуре 4, приобретает форму буквы Н, с целью обозначения этой формы лекарственная форма или таблетка также указывается как "Н-образная". Для проведения различий предпочтительные традиционные продолговатые лекарственные формы называются "двояковыпуклыми".

Общая форма лекарственной формы, которая как минимум имеет отношение или является подобной той, которая показывается на Фигуре 4, также может описываться как включающая продольную ось и два противоположных продольных края, поперечную ось, перпендикулярную продольной оси, и два противоположных поперечных края, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым

30 ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами, причем передняя сторона и/или задняя сторона включают зону основания, и передняя сторона и/или задняя сторона включают как минимум одну выпуклость, которая выступает над вышеупомянутой зоной основания, и вышеупомянутая как минимум одна выпуклость, присутствующая хотя бы на участке одного или обоих продольных краев, и/или

35 примыкающая к нему, и/или присутствующая хотя бы на участке одного или обоих поперечных краев и/или примыкающая к нему, и/или между обоими продольными краями и обоими поперечными краями. Передняя сторона и/или задняя сторона лекарственной формы, в частности, зона основания передней стороны и/или зона основания задней стороны, также могут включать как минимум одну выемку.

Поскольку лекарственная форма согласно изобретению имеет продольную ось, которая существенно длиннее ее поперечной оси, она имеет продолговатую форму. Продольная ось, как правило, проходит через среднюю часть лекарственной формы между обоими противоположными продольными краями от одного поперечного края до противоположного поперечного края, в частности, таким образом, чтобы ее длина

45 была максимально большой. Поперечная ось, как правило, проходит от одного продольного края до противоположного продольного края, в частности, таким образом, чтобы ее длина была максимально большой. Поперечная ось ориентирована перпендикулярно продольной оси.

Зона основания передней стороны и/или задней стороны лекарственной формы согласно изобретению не обязательно должна быть плоской, но в одном варианте осуществления может иметь неправильную или правильную трехмерную конфигурацию, которая, однако, не должна в значительной мере приближаться к размеру выпуклости или выемки.

Среднее расстояние между передней зоной основания и задней зоной основания одного варианта осуществления лекарственной формы согласно изобретению обычно является меньшим, чем длина ее поперечной оси. Эти противоположные стороны лекарственной формы, которые имеют наименьшее среднее расстояние, обычно включают переднюю и заднюю зоны основания.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления обеспечивается лекарственная форма, в которой передняя сторона и задняя сторона включают как минимум одну выпуклость как минимум вдоль отрезка на обоих продольных краях и/или примыкающую к ним, и/или вдоль отрезка на обоих поперечных краях и/или примыкающую к ним. В этом отношении в некоторых случаях бывает даже более предпочтительно, когда вышеупомянутая передняя сторона и вышеупомянутая задняя сторона включают как минимум в существенной мере непрерывную выпуклость как минимум на двух третях обоих противоположных продольных краев и/или примыкающую к ним, и/или как минимум на двух третях обоих противоположных поперечных краев и/или примыкающую к ним.

Выпуклость может иметь любую геометрическую форму поперечного сечения и может быть, например, закругленной или может иметь прямоугольное, треугольное или квадратное поперечное сечение. Выпуклости в предпочтительном варианте имеют ширину, которая составляет менее половины ширины, более предпочтительно - менее трети ширины лекарственной формы. Длина выпуклостей может быть разной в широких пределах. В предпочтительном варианте общая длина отдельной выпуклости составляет как минимум половину длины продольного края или поперечного края в зависимости от расположения. Как правило, общая длина выпуклости значительно больше, чем ее ширина, например, в несколько раз больше, чем ширина выпуклости, например, более чем в 2, 3, 4, 5 или 6 раз больше, чем ширина, в частности, при ориентации в продольном направлении, или более чем в 2, 3 или 4 раза больше, чем ширина, в частности, при ориентации в поперечном направлении. Выпуклость в контексте данного изобретения также включает ряд смежных выступающих частей. Эти выступающие части, если смотреть сверху, могут иметь, например, периферическую форму круга, овала, прямоугольника, квадрата, треугольника или любую другую многоугольную форму, или могут быть приближенными к этим формам, или даже могут иметь неправильную форму.

Выпуклость, расположенная на продольном и/или на поперечном крае обычно проходит от кольцевого ободка лекарственной формы без значительной переходной зоны или переходной ступени, то есть без "площадки". В этом варианте осуществления существует плавный переход от ободочной части к выпуклой части таким образом, что внешние поверхности ободка и выпуклости образуют бесконечную поверхность как минимум на определенном отрезке. Выпуклость, которая примыкает к продольному или к поперечному краю, в отличие от них, не располагается прямо на кольцевом ободке лекарственной формы, а отделяется от ободка в плоскости зоны основания частью, в частности, малой частью, которая может относиться к зоне основания. Вышеупомянутая малая часть известна специалистам в области технологий лекарственных форм как "площадка". Этот небольшой участок обычно имеет ширину, меньшую, чем средняя

ширина самой выпуклости. В предпочтительном варианте осуществления площадка составляет от приблизительно 0,05 мм до приблизительно 0,5 мм, например, приблизительно 0,1 мм.

В особенно приемлемом варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению имеет выпуклости на обоих продольных краях и/или обоих поперечных краях как передней стороны, так и задней стороны лекарственной формы, причем эти выпуклости проходят как минимум по половине, более предпочтительно - по двум третям длины продольного и/или поперечного краев, еще более предпочтительно - по всей длине продольного и/или поперечного краев. В другом предпочтительном варианте осуществления выпуклости непрерывно ограничивают зону основания передней стороны и/или задней стороны, в предпочтительном варианте - передней и задней сторон, на соответствующих продольных и поперечных краях и/или смежно с ними. Наиболее желательные результаты в отношении улучшения профиля высвобождения могут достигаться, например, благодаря лекарственным формам согласно изобретению, имеющим выпуклости на обоих продольных краях обеих сторон лекарственной формы. Поперечное сечение этих лекарственных форм может описываться как имеющее Н-образную или приближенную к ней форму. Выражение "Н-образный" означает лишь то, что тело лекарственной формы, имеющее противоположные, в частности, практически плоские, зоны основания, имеет противоположные выпуклости на продольных краях по обеим сторонам тела лекарственной формы. Например, в одном Н-образном варианте осуществления выпуклости могут выступать над их соответствующими зонами основания лишь в незначительной мере по сравнению с боковым расстоянием между выпуклостями вдоль противоположных продольных краев, например, приблизительно до 1 или 2 мм.

В одном предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению включает расположенную на основных частях обоих противоположных продольных краев, в частности, как минимум вдоль двух третей продольных краев передней стороны как минимум одну выпуклость, или примыкающую к ним, в частности, примыкающую к ним. В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению включает как минимум одну выпуклость, расположенную на основных частях обоих противоположных продольных краев, в частности, как минимум вдоль двух третей продольных краев, передней стороны и задней стороны лекарственной формы, или примыкающую к ним, в частности, примыкающую к ним. В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению включает периферическую выпуклость, расположенную на периферическом крае передней стороны вышеупомянутой лекарственной формы, или примыкающую к ним, в частности, примыкающую к ним. В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению включает периферическую выпуклость, расположенную на периферическом крае передней стороны и задней стороны вышеупомянутой лекарственной формы, или примыкающую к ним, в частности, примыкающую к ним.

Согласно другому приемлемому варианту осуществления лекарственной формы согласно изобретению предусмотрено, что один или оба продольных края являются существенно прямыми как минимум по основной части их длины, и/или один или оба поперечных края являются криволинейными по основной части их длины, в частности, криволинейными в форме по сути окружной дуги. Конечно, возможен также вариант, в котором продольные края имеют любую другую неправильную или правильную форму, например, волнистый край как минимум на определенном отрезке. Возможен

также вариант, в котором поперечный край имеет форму треугольника или любую другую многоугольную форму. Как правило, и продольные, и поперечные края образуют периферию передней стороны и задней стороны лекарственной формы.

В большинстве случаев является достаточным, чтобы продольная длина, то есть
5 длина продольной оси лекарственной формы не превышала 30 мм.

Согласно другому варианту осуществления, лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте имеет среднюю толщину в зонах основания передней и задней сторон как минимум приблизительно 1 мм, в частности, не более чем приблизительно 9 мм, в более предпочтительном варианте - в пределах от
10 приблизительно 1 мм до приблизительно 7 мм, или в еще более предпочтительном варианте - в пределах от приблизительно 2 мм до приблизительно 6 мм.

В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственной формы согласно изобретению выпуклость проходит перпендикулярно от зоны основания передней стороны и/или от зоны основания задней стороны, занимая в среднем от приблизительно
15 0,5 мм до приблизительно 2 мм, в частности от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 1 мм.

Лекарственные формы согласно изобретению в предпочтительном варианте имеют длину в продольном направлении в диапазоне от приблизительно 5 мм до приблизительно 30 мм, в частности в диапазоне от приблизительно 15 мм до
20 приблизительно 25 мм, в более предпочтительном варианте - приблизительно 17 мм до приблизительно 23 мм, в еще более предпочтительном варианте - приблизительно 21 мм; ширину в диапазоне от приблизительно 5 мм до приблизительно 15 мм, в частности в диапазоне от приблизительно 7 мм до приблизительно 12 мм, в более предпочтительном варианте - от приблизительно 7 мм до приблизительно 10 мм, в еще
25 более предпочтительном варианте - 7 мм, 9 мм или 10 мм; и толщину в зонах основания в диапазоне от приблизительно 1 мм до приблизительно 6 мм, в частности, в диапазоне от приблизительно 1,5 мм до приблизительно 4 мм, в еще более предпочтительном варианте - от 2 мм до приблизительно 4 мм, в еще более предпочтительном варианте - приблизительно 2,5 мм до приблизительно 3,5 мм.

Как было указано выше, передняя сторона и/или задняя сторона лекарственной формы согласно изобретению, в частности, зона основания передней стороны и/или зона основания задней стороны, в одном варианте осуществления также могут включать как минимум одну выемку. Как было обнаружено, это в целом позволяет дополнительно
30 улучшить контроль над профилем высвобождения. Выемка в одном варианте осуществления в целом представляет собой незаполненное пространство, предусмотренное или включенное в общую поверхность лекарственной формы. Например, передняя сторона, задняя сторона, в частности, зоны основания передней стороны и/или задней стороны, ободок и/или как минимум одна выпуклость могут иметь как минимум одну выемку.

Выемки, если смотреть сверху, могут иметь любую неправильную или правильную форму, например, форму квадрата, прямоугольника, треугольника, овала или круга. В одном варианте осуществления выемки могут приобретать форму цилиндра, куба, прямоугольного параллелепипеда или полусферы, то есть стенки и раскрыв, образующие
40 выемку, определяют форму, приближенную к форме цилиндра, куба, прямоугольного параллелепипеда или полусферы. Если смотреть сверху, форма силуэта выемок имеет по сути одинаковые размеры ширины и длины. Также, если смотреть сверху, форма силуэта выемки может иметь длину, которая превышает ширину, например, длину, как минимум в 2, 3 или 4 раза превышающую ширину. Соответственно, если смотреть

сверху, форма силуэта может быть продолговатой, например, прямоугольной, и может иметь правильную форму силуэта, например, прямую, волнистую или зигзагообразную, или же может быть неправильной. В другом варианте осуществления может быть образован ряд выемок, например, на передней стороне и/или задней стороне. Во многих случаях было признано достаточным, чтобы форма силуэта выемки в горизонтальной проекции имела длину, по сути идентичную ширине, как, например, при круглой, квадратной или слегка овальной, или слегка прямоугольной форме. Вышеупомянутая ширина выемок, которая обычно определяется параллельно поперечной оси, как правило, составляет менее половины поперечной длины лекарственной формы, в частности, менее трети поперечной длины лекарственной формы. В одном варианте осуществления ширина по сути идентична глубине выемки или не более чем в 2 или 3 раза превышает глубину выемки. Длина выемки, которая обычно определяется параллельно продольной оси, как правило, составляет не более трех четвертей продольной длины лекарственной формы, в частности, не более половины продольной длины лекарственной формы, в предпочтительном варианте - не более одной трети продольной длины лекарственной формы. Отверстие в лекарственной форме в контексте данного изобретения не является выемкой. Форма силуэта и глубина вышеупомянутых выемок могут быть разными в зависимости от необходимого профиля высвобождения. Как правило, следует избегать размеров, при которых глубина этих выемок является слишком приближенной к толщине лекарственной формы, чтобы избежать ситуации, когда при обработке может образоваться сквозное отверстие в лекарственной форме. В предпочтительном варианте выемки имеют глубину, которая не превышает половины толщины лекарственных форм согласно изобретению. В большинстве случаев бывает достаточным, чтобы максимальная глубина вышеупомянутых выемок не превышала одной трети толщины лекарственной формы согласно изобретению. Средняя толщина лекарственной формы согласно изобретению в целом определяется как расстояние между передней и задней сторонами лекарственной формы или, в предпочтительном варианте, между зоной основания передней стороны и зоной основания задней стороны.

Выражения "передняя сторона" и "задняя сторона" означают, что лекарственная форма согласно изобретению имеет две противоположных стороны, каждая из которых может иметь выпуклости и/или выемки. Таким образом, выбор относительно того, какая из сторон является передней стороной, а какая является задней стороной, может быть произвольным. Соответственно, выражения "передняя сторона" и "задняя сторона" также могут быть заменены на "первую сторону" и "противоположную вторую сторону" соответственно.

В одном варианте осуществления изобретения обеспечивается лекарственная форма, в которой передняя сторона и/или задняя сторона, в частности, по сути плоская зона основания передней стороны и/или, в частности, по сути плоская зона основания задней стороны, включают, помимо как минимум одной выпуклости, как минимум одну выемку, в частности, между противоположными продольными и/или поперечными выпуклостями.

В одном варианте осуществления изобретения предусмотрено, что как передняя, так и задняя стороны включают как минимум одну выемку.

Выемки на передней стороне и на задней стороне лекарственной формы согласно изобретению как минимум один раз могут быть как минимум частично смещены или как минимум один раз могут быть расположены конгруэнтно. В одном предпочтительном варианте осуществления все выемки передней стороны и все выемки на задней стороне являются как минимум частично смещенными или расположенными

конгруэнтно.

Выемки равномерно располагаются в зоне основания передней и/или задней стороны лекарственной формы согласно изобретению. Возможным является, например, расположение двух или более таких выемок, примыкающих одна к другой, например, в ряд между продольными краями передней и/или задней стороны. Выемки в предпочтительном варианте располагаются между противоположными продольно ориентированными выпуклостями, расположенными на продольных краях передней и/или задней стороны лекарственной формы согласно изобретению, или примыкающими к ним.

В одном предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению, в частности, ее продолговатая форма, включает расположенные на основных частях обоих продольных краев, в частности, как минимум вдоль двух третей продольных краев передней стороны как минимум одну выпуклость и, в частности, между выпуклостями вдоль противоположных продольных краев, как минимум одну выемку, или примыкающие к ним.

В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению, в частности, ее продолговатая форма, включает как минимум одну выпуклость, расположенную на основных частях обоих противоположных продольных краев, в частности, как минимум вдоль двух третей продольных краев передней стороны и задней стороны лекарственной формы, а также как минимум одну выемку, расположенную на передней стороне и/или задней стороне, в частности, в зоне основания передней стороны и/или основания задней стороны лекарственной формы, в частности, между выпуклостями, расположенными вдоль противоположных продольных краев на передней стороне и/или задней стороне соответственно, или примыкающую к ним.

В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению, в частности, ее продолговатая форма, включает периферическую выпуклость, расположенную на периферическом крае передней стороны и/или задней стороны вышеупомянутой лекарственной формы, и как минимум одну выемку, расположенную на передней стороне и/или задней стороне, в частности, в зоне основания, окруженной периферической выпуклостью на передней и/или на задней стороне, или примыкающие к ним. В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению, в частности, ее продолговатая форма, включает периферическую выпуклость, расположенную на периферическом крае передней стороны и задней стороны вышеупомянутой лекарственной формы и как минимум одну выемку, расположенную на передней стороне и задней стороне, в частности, в зоне основания, окруженной периферической выпуклостью передней стороны, и в зоне основания, окруженной периферической выпуклостью задней стороны, или примыкающие к ним.

В пространстве декартовых координат основные размеры фармацевтической лекарственной формы, схематически показанной на Фигуре 4, могут определяться как a , b и c , где $a=a_1+a_2+a_3$, $b=b_1+b_2+b_3$ и $c=c_1+c_2+c_3$. Оптимальные относительные размеры D1 и D6 фармацевтической лекарственной формы, показанной на Фигуре 4, могут определяться в соотношениях a , b и c ; a_1 , a_2 и a_3 ; b_1 , b_2 и b_3 ; и c_1 , c_2 и c_3 соответственно:

D1: $c>a\geq b$; $c>a>b$;

D2: $c>1,5 a$; $c>2 a$; $c>2,5 a$; $c>3 a$;

D3: $a_2>a_1\cong a_3$; $a_2>1,1 a_1\cong 1,1 a_3$; $a_2>1,2 a_1\cong 1,2 a_3$; $a_2>1,3 a_1\cong 1,3 a_3$;

D4: $b_2\geq b_1\cong b_3$; $b_2\geq 1,1 b_1\cong 1,1 b_3$; $b_2\geq 1,2 b_1\cong 1,2 b_3$; $b_2\geq 1,3 b_1\cong 1,3 b_3$;

D5: $b_2 \leq b_1 \cong b_3$; $b_2 \leq 0,9$ $b_1 \cong 0,9$ b_3 ; $b_2 \leq 0,8$ $b_1 \cong 0,8$ b_3 ; $b_2 \leq 0,7$ $b_1 \cong 0,7$ b_3 ; и/или

D6: $c_2 > c_1 \cong c_3$; $c_2 > 1,1$ $c_1 \cong 1,1$ c_3 ; $c_2 > 1,2$ $c_1 \cong 1,2$ c_3 ; $c_2 > 1,3$ $c_1 \cong 1,3$ c_3 .

Предпочтительные варианты осуществления с D7 по D18, касающиеся абсолютных размеров фармацевтической лекарственной формы, показанной на Фигуре 4, представлены ниже в таблице:

[MM]	D7	D8	D9	D10	D11	D12
a	8,6±4,3	8,6±2,1	8,6±1,0	9,0±4,5	9,0±2,2	9,0±1,1
b	4,9±2,5	4,9±1,3	4,9±0,7	4,3±2,1	4,3±1,0	4,3±0,6
c	21,9±11,0	21,9±5,5	21,9±2,7	20,4±10,2	20,4±5,1	20,4±2,5
[MM]	D13	D14	D15	D16	D17	D18
a	9,0±4,3	9,0±2,1	9,0±1,0	9,1±4,5	9,1±2,2	9,1±1,1
b	4,1±2,5	4,1±1,3	4,1±0,7	4,5±2,1	4,5±1,0	4,5±0,6
c	20,5±11,0	20,5±5,5	20,5±2,7	20,5±10,2	20,5±5,1	20,5±2,5

Предпочтительные варианты осуществления с D19 по D30, касающиеся абсолютных размеров фармацевтической лекарственной формы, показанной на Фигуре 4, представлены ниже в таблице:

[MM]	D19	D20	D21	D22	D23	D24
a	8,6±4,3	8,6±2,1	8,6±1,0	9,0±4,5	9,0±2,2	9,0±1,1
a ₁	3,3±1,6	3,3±0,8	3,3±0,4	3,5±1,8	3,5±0,9	3,5±0,5
a ₂	2,1±1,0	2,1±0,5	2,1±0,3	2,1±1,1	2,1±0,6	2,1±0,3
a ₃	3,3±1,6	3,3±0,8	3,3±0,4	3,5±1,8	3,5±0,9	3,5±0,5
b	4,9±2,5	4,9±1,3	4,9±0,7	4,3±2,1	4,3±1,0	4,3±0,6
b ₁	0,9±0,5	0,9±0,3	0,9±0,2	0,9±0,4	0,9±0,2	0,9±0,1
b ₂	3,1±1,5	3,1±0,7	3,1±0,4	2,6±1,3	2,6±0,6	2,6±0,3
b ₃	0,9±0,5	0,9±0,3	0,9±0,2	0,9±0,4	0,9±0,2	0,9±0,1
c	21,9±11,0	21,9±5,5	21,9±2,7	20,4±10,2	20,4±5,1	20,4±2,5
c ₁	3,2±1,6	3,2±0,8	3,2±0,4	3,3±1,7	3,3±0,9	3,3±0,4
c ₂	15,6±7,8	15,6±3,9	15,6±2,0	13,8±6,9	13,8±3,5	13,8±1,7

c ₃	3,2±1,6	3,2±0,8	3,2±0,4	3,3±1,7	3,3±0,9	3,3±0,4
	D25	D26	D27	D28	D29	D30
a	9,0±4,3	9,0±2,1	9,0±1,0	9,1±4,5	9,1±2,2	9,1±1,1
a ₁	3,2±1,6	3,2±0,8	3,2±0,4	3,2±1,8	3,2±0,9	3,2±0,5
a ₂	2,6±1,0	2,6±0,5	2,6±0,3	2,7±1,1	2,7±0,6	2,7±0,3
a ₃	3,2±1,6	3,2±0,8	3,2±0,4	3,2±1,8	3,2±0,9	3,2±0,5
b	4,1±2,5	4,1±1,3	4,1±0,7	4,5±2,1	4,5±1,0	4,5±0,6
b ₁	1,0±0,5	1,0±0,3	1,0±0,2	1,0±0,4	1,0±0,2	1,0±0,1
b ₂	2,1±1,5	2,1±0,7	2,1±0,4	2,5±1,3	2,5±0,6	2,5±0,3
b ₃	1,0±0,5	1,0±0,3	1,0±0,2	1,0±0,4	1,0±0,2	1,0±0,1
c	20,5±11,0	20,5±5,5	20,5±2,7	20,5±10,2	20,5±5,1	20,5±2,5
c ₁	3,3±1,6	3,3±0,8	3,3±0,4	3,3±1,7	3,3±0,9	3,3±0,4
c ₂	13,9±7,8	13,9±3,9	13,9±2,0	13,9±6,9	13,9±3,5	13,9±1,7
c ₃	3,3±1,6	3,3±0,8	3,3±0,4	3,3±1,7	3,3±0,9	3,3±0,4

Фармацевтическая лекарственная форма в предпочтительном варианте предназначена для перорального введения, то есть должна быть проглатываемой. Таким образом, неопределенные геометрические формы, которые явно опасны, не могут рассматриваться в качестве фармацевтических лекарственных форм согласно

изобретению.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, фармацевтическая лекарственная форма характеризуется конкретным соотношением геометрических размеров. В контексте данного описания соотношение геометрических размеров определяется как соотношение главного направления протяженности лекарственной формы к максимальной протяженности фармацевтической лекарственной формы, ортогональной вышеупомянутому главному направлению протяженности, например, максимальной длины к максимальной высоте (и максимальной длины к максимальной ширине соответственно).

В предпочтительном варианте вышеупомянутое соотношение геометрических размеров пребывает в пределах $2,4 \pm 1,3:1$, более предпочтительно - $2,4 \pm 1,0:1$, еще более предпочтительно - $2,4 \pm 0,8:1$, еще более предпочтительно - $2,4 \pm 0,6:1$, наиболее предпочтительно $2,4 \pm 0,4:1$, в частности, $2,4 \pm 0,2:1$.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления фармацевтическая лекарственная форма характеризуется конкретным соотношением длины, высоты и ширины, причем длина > высота (ширина). В контексте данного описания в этом варианте осуществления длина соответствует продольному направлению протяженности лекарственной формы, высота соответствует максимальной протяженности фармацевтической лекарственной формы, ортогональной длине, и ширина соответствует поперечному направлению протяженности, ортогональной длине и ортогональной ширине (пространство декартовых координат). В предпочтительном варианте соотношение длины, высоты и ширины пребывает в пределах $4,7 \pm 2,0:2,0 \pm 1,0:1$, более предпочтительно - $4,7 \pm 1,6:2,0 \pm 0,8:1$, еще более предпочтительно - $4,7 \pm 1,2:2,0 \pm 0,6:1$, более предпочтительно - $4,7 \pm 0,8:2,0 \pm 0,4:1$, наиболее предпочтительно $4,7 \pm 0,6:2,0 \pm 0,3:1$, в частности, $4,7 \pm 0,4:2,0 \pm 0,2:1$.

В предпочтительном варианте часть поверхности фармацевтической лекарственной формы является выпуклой, то есть изогнутой или выступающей наружу, а другая часть ее поверхности является вогнутой, то есть изогнутой внутрь или впалой. В контексте данного описания радиус кривизны не критичен.

В предпочтительном варианте общая поверхность фармацевтической лекарственной формы может разделяться на вогнутые части, выпуклые части и плоские части. Как правило, сумма вогнутых частей, выпуклых частей и плоских частей соответствует общей поверхности лекарственной формы. Однако, по крайней мере теоретически, определенная часть может быть выпуклой и вогнутой одновременно (седловидной). В этих обстоятельствах сумма вогнутых частей, выпуклых частей и плоских частей превышает общую поверхность лекарственной формы.

В предпочтительном варианте осуществления выпуклая часть поверхности лекарственной формы составляет не более 95%, более предпочтительно - не более 90% или не более 85%, более предпочтительно - не более 80% или не более 75%, более предпочтительно - не более 70% или не более 65%, наиболее предпочтительно - не более 60% или не более 55%, в частности, не более 50% или не более 45%, от суммы вогнутых частей, выпуклых частей и плоских частей.

В другом предпочтительном варианте осуществления вогнутая часть поверхности лекарственной формы составляет как минимум 5%, более предпочтительно - как минимум 10% или как минимум 15%, более предпочтительно - как минимум 20% или как минимум 25%, более предпочтительно - как минимум 30% или как минимум 35%, наиболее предпочтительно - как минимум 40% или как минимум 45%, в частности, как минимум 50% или как минимум 55%, от суммы вогнутых частей, выпуклых частей и

плоских частей.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению максимальная протяженность лекарственной формы, ортогональная главному участку протяженности лекарственной формы, разделяется пространством от центра масс лекарственной формы параллельно вышеупомянутому главному участку протяженности. В контексте данного описания главный участок протяженности лекарственной формы в предпочтительном варианте является плоским участком с наибольшей площадью, который может располагаться вдоль среза тела лекарственной формы. В предпочтительном варианте ближайшее расстояние от максимальной протяженности лекарственной формы, ортогональной главному участку протяженности лекарственной формы, до центра масс лекарственной формы составляет как минимум 0,5 мм, более предпочтительно - как минимум 1,0 мм, более предпочтительно - как минимум 1,5 мм, более предпочтительно - как минимум 2,0 мм, наиболее предпочтительно - как минимум 2,5 мм, в частности, как минимум 3,0 мм.

В предпочтительном варианте осуществления поперечное сечение фармацевтической лекарственной формы, которое является ортогональным продольному направлению протяженности и включает центр масс лекарственной формы, имеет такую форму, что как минимум 50%, более предпочтительно - как минимум 60%, в частности, как минимум 75% его площади, отделяется пространством как минимум 0,2 мм, как минимум 0,3 мм, как минимум 0,4 мм или как минимум 0,5 мм, более предпочтительно - как минимум 0,6 мм, как минимум 0,7 мм, как минимум 0,8 мм или как минимум 0,9 мм, более предпочтительно - как минимум 1,0 мм, как минимум 1,1 мм, как минимум 1,2 мм или как минимум 1,3 мм, более предпочтительно - как минимум 1,4 мм, как минимум 1,5 мм, как минимум 1,6 мм или как минимум 1,7 мм, наиболее предпочтительно - как минимум 1,8 мм, как минимум 1,9 мм, как минимум 2,0 мм или как минимум 2,1 мм, в частности, как минимум 2,2 мм, как минимум 2,3 мм, как минимум 2,4 мм или как минимум 2,5 мм, от центра масс. В предпочтительном варианте вышеупомянутая площадь поперечного сечения включает центр масс.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению ближайшее расстояние каждой геометрической точки в пределах лекарственной формы до поверхности лекарственной формы составляет не более 10 мм, не более 9 мм, не более 8 мм или не более 7,5 мм; более предпочтительно - не более 7,0 мм, не более 6,5 мм или не более 6,0 мм; более предпочтительно - не более 5,8 мм, не более 5,6 мм, не более 5,4 мм, не более 5,2 мм или не более 5,0 мм; более предпочтительно - не более 4,8 мм, не более 4,6 мм, не более 4,4 мм, не более 4,2 мм или не более 4,0 мм; более предпочтительно - не более 3,8 мм, не более 3,6 мм, не более 3,4 мм, не более 3,2 мм или не более 3,0 мм; наиболее предпочтительно - не более 2,8 мм, не более 2,6 мм, не более 2,4 мм, не более 2,2 мм или не более 2,0 мм; особенно предпочтительно - не более 1,8 мм, не более 1,6 мм, не более 1,4 мм, не более 1,2 мм или не более 1,0 мм.

В предпочтительном варианте осуществления центр масс фармацевтической лекарственной формы находится в пределах главного участка протяженности лекарственной формы. В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма является симметричной относительно ее главного участка протяженности.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение S/W площади поверхности S [мм²] с массой W [мг] фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет как минимум 0,50 мм²/мг. В предпочтительном варианте S/W составляет как минимум 0,51, как минимум 0,52, как минимум 0,53, как минимум 0,54 или как

минимум 0,55; более предпочтительно - как минимум 0,56, как минимум 0,57, как минимум 0,58, как минимум 0,59 или как минимум 0,60; более предпочтительно - как минимум 0,61, как минимум 0,62, как минимум 0,63, как минимум 0,64 или как минимум 0,65; более предпочтительно - как минимум 0,66, как минимум 0,67, как минимум 0,68, как минимум 0,69 или как минимум 0,70; наиболее предпочтительно - как минимум 0,705, как минимум 0,710, как минимум 0,715, как минимум 0,720, как минимум 0,725, как минимум 0,730, как минимум 0,735, как минимум 0,740, как минимум 0,745 или как минимум 0,750, в частности, как минимум 0,755, как минимум 0,760, как минимум 0,765, как минимум 0,770, как минимум 0,775, как минимум 0,780, как минимум 0,785, как

минимум 0,790, как минимум 0,795 или как минимум 0,80 мм²/мг. В другом предпочтительном варианте осуществления соотношение S/W площади поверхности S [мм²] с массой W [мг] фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет как минимум 0,80 мм²/мг. В предпочтительном варианте S/W составляет как минимум 0,81, как минимум 0,82, как минимум 0,83, как минимум 0,84 или как минимум 0,85; более предпочтительно - как минимум 0,86, как минимум 0,87, как минимум 0,88, как минимум 0,89 или как минимум 0,90; более предпочтительно - как минимум 0,91, как минимум 0,92, как минимум 0,93, как минимум 0,94 или как минимум 0,95; более предпочтительно - как минимум 0,96, как минимум 0,97, как минимум 0,98, как минимум 0,99 или как минимум 1,00; наиболее предпочтительно - как минимум 1,05, как минимум 1,10, как минимум 1,15, как минимум 1,20, как минимум 1,25, как минимум 1,30, как минимум 1,35, как минимум 1,40, как минимум 1,45 или как минимум 1,50; в частности, как минимум 1,55, как минимум 1,60, как минимум 1,65, как минимум 1,70, или как минимум 1,75 мм²/мг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую площадь поверхности S, определяемую формулой

$$S \geq A \cdot W^{2/3},$$

где A составляет как минимум 4,5, то есть $S \geq 4,5 \cdot W^{2/3}$.

Например, если фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую массу 623 мг, ее общая площадь поверхности S в предпочтительном варианте составляет как минимум 328 мм² ($4,5 \cdot 623^{2/3}$), а если фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую массу 983 мг, то ее общая площадь поверхности S в предпочтительном варианте составляет как минимум 445 мм² ($4,5 \cdot 983^{2/3}$).

Способы измерения общей площади поверхности фармацевтической лекарственной формы известны специалистам в данной области. Например, общая площадь поверхности может рассчитываться по трехмерной протяженности фармацевтической лекарственной формы на основе простых геометрических расчетов (ср., например, Eudragit (Application Guidelines, 10 th edition, 07/2007, Rohm GmbH, Darmstadt).

Для определения приближенного значения фармацевтическая лекарственная форма также может быть мысленно разделена на множество идентичных кубических элементов объема подходящего размера (вокселей), и общая площадь поверхности может определяться путем подсчета квадратных элементов площади (пикселей), расположенных на поверхности.

В предпочтительном варианте при измерении общей площади поверхности фармацевтической лекарственной формы микроскопическая структура

фармакологически активного соединения (А) и всех остальных составляющих лекарственной формы, включая полимеры и фармацевтические вспомогательные вещества, например, их пористость, во внимание не принимается. В контексте данного описания термин "поверхность" фармацевтической лекарственной формы в

5 предпочтительном варианте означает макроскопическую поверхность (внешние размеры, силуэт). Другими словами, с точки зрения определения площади поверхности фармацевтической лекарственной формы структура поверхности в предпочтительном варианте считается идеально ровной.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической лекарственной

10 формы согласно изобретению А равняется 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 или 6,0; более предпочтительно - 6,05, 6,1, 6,15, 6,2, 6,25, 6,3, 6,35, 6,4, 6,45, 6,5, 6,55, 6,6, 6,65, 6,7, 6,75, 6,8, 6,85, 6,9, 6,95, 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35, 7,4, 7,45 или 7,5.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтической

15 лекарственной формы согласно изобретению А равняется 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9 или 9,0; более предпочтительно - 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4 или 10,5; наиболее предпочтительно 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9 или 12,0; в частности, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4 или 13,5.

В предпочтительном варианте осуществления общая площадь поверхности S

20 фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению удовлетворяет следующему требованию:

$$B \cdot W^{\frac{2}{3}} \geq S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}},$$

25 где А и W являются такими, как определяется выше,

В означает не более 20, более предпочтительно - не более 19, более предпочтительно - не более 18, более предпочтительно - не более 17, наиболее предпочтительно - не более 16, особенно предпочтительно - не более 15.

В предпочтительном варианте осуществления общая площадь поверхности S

30 фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет как минимум 50 мм², как минимум 75 мм², как минимум 100 мм², как минимум 125 мм², как минимум 150 мм², как минимум 175 мм² или как минимум 200 мм²; более предпочтительно - как минимум 225 мм², как минимум 250 мм², как минимум 275 мм², как минимум 300 мм²,

35 как минимум 325 мм², как минимум 350 мм², как минимум 375 мм² или как минимум 400 мм²; более предпочтительно - как минимум 425 мм², как минимум 450 мм², как минимум 475 мм², как минимум 500 мм², как минимум 525 мм²; как минимум 550 мм²,

40 как минимум 575 мм² или как минимум 600 мм²; более предпочтительно - как минимум 625 мм², как минимум 650 мм², как минимум 675 мм², как минимум 700 мм², как минимум 725 мм², как минимум 750 мм², как минимум 775 мм² или как минимум 800 мм²; наиболее предпочтительно - как минимум 825 мм², как минимум 850 мм², как минимум 875 мм²

45 , как минимум 900 мм², как минимум 925 мм², как минимум 950 мм², как минимум 975 мм² или как минимум 1000 мм²; в частности, как минимум 1025 мм², как минимум 1050 мм², как минимум 1075 мм², как минимум 1100 мм², как минимум 1125 мм², как минимум

1150 мм², как минимум 1175 мм² или как минимум 1200 мм².

В предпочтительном варианте осуществления общая площадь поверхности S фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет не более 1500 мм², более предпочтительно - не более 1400 мм², более предпочтительно - не более 1300 мм², более предпочтительно - не более 1200 мм², наиболее предпочтительно - не более 1100 мм², особенно предпочтительно - не более 1000 мм².

В предпочтительном варианте осуществления как минимум 35% внешней поверхности фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению приходится на поверхности разреза экструдата, а остальную часть составляет оболочка (гильза) экструдата. В предпочтительном варианте как минимум 40% или как минимум 45%, более предпочтительно - как минимум 50% или как минимум 55%, более предпочтительно - как минимум 60% или как минимум 65%, более предпочтительно - как минимум 70% или как минимум 72,5%, наиболее предпочтительно - как минимум 75% или как минимум 77,5%, в частности, как минимум 80% или как минимум 82,5% внешней поверхности фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению приходится на поверхности разреза экструдата.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическую лекарственную форму согласно изобретению изготавливают, в частности, формуют, при помощи так называемого Н-образного плунжера. Силуэт лекарственной формы, получаемой при помощи такого Н-образного плунжера, схематически показан на Фигуре 4. Н-образные плунжеры соответствующего размера и формы выпускаются промышленностью. Как правило, объем и площадь поверхности лекарственных форм, изготавливаемых при помощи данного Н-образного плунжера, могут рассчитываться по формуле, которая обычно указывается производителем Н-образного плунжера.

Например, Notter GmbH (Германия) предлагает Н-образный плунжер, формирующий объем $94,3 + 171,6 h$ [мм³] и площадь поверхности $382 + 52,3 h$ [мм²], причем h означает высоту лекарственной формы (соответствующую расстоянию b_2 на Фигуре 4). Таким образом, например, при формовке 650 мг уплотненной композиции, имеющей общую плотность 1000 мг/мм³, при помощи такого Н-образного плунжера получают лекарственную форму, имеющую высоту $h = (650 - 94,3) / 171,6 = 3,24$ мм. Таким образом, вышеупомянутая лекарственная форма имеет площадь поверхности $382 + 52,3 \cdot 3,24 = 551$ мм². Если $A = 4,5$, то требование $551 \text{ мм}^2 \geq 4,5 \cdot 650^{2/3}$ ($= 337,6 \text{ мм}^2$) удовлетворяется. Если A составляет приблизительно 7,3, то требование $551 \text{ мм}^2 \geq 7,3 \cdot 650^{2/3}$ ($= 547 \text{ мм}^2$) также удовлетворяется, но если A составляет 7,4, то требование $551 \text{ мм}^2 \geq 7,4 \cdot 650^{2/3}$ ($= 555 \text{ мм}^2$) не удовлетворяется.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую массу W как минимум 50 мг, как минимум 75 мг, как минимум 100 мг, как минимум 125 мг или как минимум 150 мг; более предпочтительно - как минимум 175 мг, как минимум 200 мг, как минимум 225 мг, как минимум 250 мг или как минимум 275 мг; более предпочтительно - как минимум 300 мг, как минимум 325 мг, как минимум 350 мг, как минимум 375 мг или как минимум 400 мг; более предпочтительно - как минимум 425 мг, как минимум 450 мг, как минимум 475 мг, как минимум 500 мг или как минимум 525 мг; наиболее предпочтительно - как минимум 550 мг, как минимум 575 мг, как минимум 600 мг, как минимум 625 мг или как минимум 650 мг; в частности, как минимум 675 мг, как минимум 700 мг, как минимум

725 мг, как минимум 750 мг или как минимум 775 мг. В предпочтительном варианте общая масса фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению пребывает в пределах от 0,01 г до 1,5 г, более предпочтительно - от 0,05 г до 1,2 г, еще более предпочтительно - от 0,1 г до 1,0 г, наиболее предпочтительно - от 0,2 г до 0,9 г, в частности, от 0,25 г до 0,8 г.

В предпочтительном варианте осуществления ядро фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы.

В этом отношении "по сути" означает, что угол может несколько отклоняться от $90,0^\circ$. В предпочтительном варианте величина угла пребывает в пределах $90\pm 30^\circ$, более предпочтительно - $90\pm 25^\circ$, еще более предпочтительно - $90\pm 20^\circ$, более предпочтительно - $90\pm 15^\circ$, наиболее предпочтительно $90\pm 10^\circ$, в частности, $90\pm 5^\circ$.

Аналитические способы определения морфологической ориентации, обусловленной экструзией из горячего расплава, известны специалистам в данной области, и к ним относятся электронная микроскопия, атомная силовая спектроскопия и т.п. Другим подходящим способом является трехмерная терагерцевая спектроскопия, например, терагерцевая спектроскопия с разрешением по времени (ТГц-TDS) (ср., например, S.L.Dexheimer, Terahertz Spectroscopy: Principles and Applications (Optical Science and Engineering Series), CRC; 1 edition 2007; R.E.Miles et al., Terahertz Frequency Detection and Identification of Materials and Objects (NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics), Springer; 1 edition 2007; и Y. - S. Lee et al., Principles of Terahertz Science and Technology (Lecture Notes in Physics), Springer; 1 edition 2008).

Фигура 5А показывает, каким образом морфологическая ориентация экструдата может быть визуализирована при помощи терагерцевой спектроскопии. Фигура 5 В показывает, что вышеупомянутая морфологическая ориентация может быть визуализирована даже после прессовки вышеупомянутого экструдата, например, в таблетки, имеющие различную внешнюю форму.

В предпочтительном варианте ядро фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая может быть не только по сути ортогональной (перпендикулярной) продольному направлению протяженности лекарственной формы, но и по сути ортогональной (перпендикулярной) поперечному направлению протяженности лекарственной формы.

В этом отношении "по сути" также означает, что угол может несколько отклоняться от $90,0^\circ$. В предпочтительном варианте величина угла пребывает в пределах $90\pm 30^\circ$, более предпочтительно - $90\pm 25^\circ$, еще более предпочтительно - $90\pm 20^\circ$, более предпочтительно - $90\pm 15^\circ$, наиболее предпочтительно $90\pm 10^\circ$, в частности, $90\pm 5^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую плотность как минимум 0,80 или как минимум $0,85 \text{ г/см}^3$, более предпочтительно - как минимум 0,90 или как минимум $0,95 \text{ г/см}^3$, более предпочтительно - как минимум 1,00, как минимум 1,05 или как минимум $1,10 \text{ г/см}^3$, наиболее предпочтительно - в пределах от 0,80 до $1,35 \text{ г/см}^3$, в частности, в пределах от 0,95 до $1,25 \text{ г/см}^3$.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую плотность в пределах $1,00\pm 0,30 \text{ г/см}^3$, более

предпочтительно - $1,00 \pm 0,25$ г/см³, еще более предпочтительно - $1,00 \pm 0,20$ г/см³, более предпочтительно - $1,00 \pm 0,15$ г/см³, наиболее предпочтительно $1,00 \pm 0,10$ г/см³, в частности, $1,00 \pm 0,05$ г/см³. В другом предпочтительном варианте осуществления

5 фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую плотность в пределах $1,10 \pm 0,30$ г/см³, более предпочтительно - $1,10 \pm 0,25$ г/см³, еще более предпочтительно - $1,10 \pm 0,20$ г/см³, более предпочтительно - $1,10 \pm 0,15$ г/см³, наиболее предпочтительно $1,10 \pm 0,10$ г/см³, в частности, $1,10 \pm 0,05$ г/см³. В еще одном

10 предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет общую плотность в пределах $1,20 \pm 0,30$ г/см³, более предпочтительно - $1,20 \pm 0,25$ г/см³, еще более предпочтительно - $1,20 \pm 0,20$ г/см³, более предпочтительно - $1,20 \pm 0,15$ г/см³, наиболее предпочтительно $1,20 \pm 0,10$ г/см³, в

15 частности, $1,20 \pm 0,05$ г/см³. В предпочтительном варианте общая плотность фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет $1,00 \pm 0,02$ г/см³, $1,02 \pm 0,02$ г/см³, $1,04 \pm 0,02$ г/см³, $1,06 \pm 0,02$ г/см³, $1,08 \pm 0,02$ г/см³, $1,10 \pm 0,02$ г/см³, $1,12 \pm 0,02$ г/см³, $1,14 \pm 0,02$ г/см³, $1,16 \pm 0,02$ г/см³, $1,18 \pm 0,02$ г/см³, $1,20 \pm 0,02$ г/см³, $1,22 \pm 0,02$

20 г/см³, $1,24 \pm 0,02$ г/см³, $1,26 \pm 0,02$ г/см³, $1,28 \pm 0,02$ г/см³, $1,30 \pm 0,02$ г/см³, $1,32 \pm 0,02$ г/см³, $1,34 \pm 0,02$ г/см³, $1,36 \pm 0,02$ г/см³, $1,38 \pm 0,02$ г/см³ или $1,40 \pm 0,02$ г/см³.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению характеризуется сравнительно равномерным распределением плотности.

25 В предпочтительном варианте значения плотности двух сегментов фармацевтической лекарственной формы, имеющих объем $1,0$ мм³ каждый, отличаются друг от друга не более чем на $\pm 10\%$, более предпочтительно - не более чем на $\pm 7,5\%$, еще более предпочтительно - не более чем $\pm 5,0\%$, наиболее предпочтительно - не более чем $\pm 2,5\%$, в частности, не более чем $\pm 1,0\%$. Если фармацевтическая лекарственная форма покрыта

30 оболочкой, вышеупомянутые два сегмента фармацевтической лекарственной формы, имеющие объем $1,0$ мм³ каждый, в предпочтительном варианте являются сегментами ядра, то есть не содержат никакого материала покрытия.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению демонстрирует контролируемое высвобождение содержащегося в ней фармакологически активного

35 ингредиента (А).

В предпочтительном варианте осуществления высвобождение на единицу площади фармакологически активного ингредиента (А) из фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению происходит быстрее через переднюю сторону и

40 противоположную заднюю сторону, чем через кольцевой ободок.

Специалистам в данной области известны способы измерения скорости высвобождения фармакологически активного ингредиента (А) через отдельные поверхности фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению. Например, фармацевтическая лекарственная форма может быть покрыта инертной глазурью, которая не растворяется в среде высвобождения. Только отдельную часть внешней

45 поверхности фармацевтической лекарственной формы, имеющую строго определенный размер, оставляют непокрытой, например, путем временного покрытия вышеупомянутой части во время нанесения глазури или путем механического удаления глазури в нужном месте.

В альтернативном варианте фармацевтическая лекарственная форма может быть зажата в соответствующем устройстве таким образом, чтобы лишь одна конкретная сторона фармацевтической лекарственной формы (передняя сторона, задняя сторона и часть кольцевого ободка соответственно) контактировала со средой высвобождения.

5 Во избежание воздействия диффузионной длины на профиль высвобождения, которое обуславливается размером лекарственной формы, а не отдельными свойствами высвобождения исследуемого материала, в предпочтительном варианте наблюдают лишь первичное высвобождение, например, высвобождение через 10, 20, 30, 45 или 60 минут.

10 В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма согласно изобретению высвобождает фармакологически активный ингредиент (А) *in vitro* условиях в искусственном желудочном соке в соответствии со следующим профилем высвобождения:

через 0,5 ч - как минимум 5 мас.%,
15 через 1 ч - как минимум 10 мас.%,
через 3 ч - как минимум 20 мас.%,
через 6 ч - как минимум 35 мас.% и
через 12 ч - как минимум 55 мас.%

от общей массы фармакологически активного ингредиента (А), изначально
20 содержащегося в лекарственной форме.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению является рассчитанной на пероральное введение. Однако также существует возможность введения фармацевтической лекарственной формы другими путями, и, таким образом, фармацевтическая лекарственная форма в альтернативном варианте
25 может быть приспособлена для буккального, лингвального, ректального или вагинального введения. Возможно также применение имплантатов.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению рассчитана на введение раз в день. В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма
30 согласно изобретению рассчитана на введение два раза в день. В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению рассчитана на введение три раза в день.

В контексте данного описания "два раза в день" означает одинаковые временные интервалы, то есть каждые 12 часов, или разные временные интервалы, например, 8 и
35 16 часов или 10 и 14 часов между отдельными приемами.

В контексте данного описания "три раза в день" означает одинаковые временные интервалы, то есть каждые 8 часов, или разные временные интервалы, например, 6,6 и 12 часов; или 7,7 и 10 часов между отдельными приемами.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно
40 изобретению обеспечивает как минимум частично отсроченное высвобождение фармакологически активных соединений (А).

Отсроченное высвобождение согласно изобретению в предпочтительном варианте означает профиль высвобождения, при котором фармакологически активное соединение (А) высвобождается в течение относительно длительного периода при сниженной
45 частоте введения с целью продления терапевтического действия. Этого достигают, в частности, при пероральном введении. Выражение "как минимум частично отсроченное высвобождение" согласно изобретению охватывает любые фармацевтические лекарственные формы, которые обеспечивают модифицированное высвобождение

содержащихся в них фармакологически активных соединений (А). Фармацевтические лекарственные формы в предпочтительном варианте включают покрытые или непокрытые фармацевтические лекарственные формы, которые изготавливаются с определенными вспомогательными веществами, с применением конкретных процессов или при помощи комбинации двух возможных вариантов с целью преднамеренного изменения скорости высвобождения или места высвобождения.

В случае фармацевтических лекарственных форм согласно изобретению временной график высвобождения может быть изменен, например, следующим образом: продленное высвобождение, повторное высвобождение, пролонгированное высвобождение и непрерывное высвобождение.

В контексте этого описания "продленное высвобождение" в предпочтительном варианте относится к продукту, в котором высвобождение активного соединения отсрочивается на ограниченное время, после которого высвобождение осуществляется беспрепятственно. В контексте этого описания "повторное высвобождение" в предпочтительном варианте относится к продукту, в котором сначала высвобождается первая часть активного соединения с последующим высвобождением как минимум еще одной части активного соединения. В контексте этого описания "пролонгированное высвобождение" в предпочтительном варианте относится к продукту, в котором скорость высвобождения активного соединения из композиции после введения снижается с целью поддержания терапевтической активности, для снижения токсического действия или с какой-либо другой терапевтической целью. В контексте этого описания "непрерывное высвобождение" в предпочтительном варианте означает способ рецептирования медикамента таким образом, чтобы он высвобождался в организм постоянно, в течение длительного периода времени, что позволяет снизить частоту введения. Дополнительные детали можно найти, например, в публикации К.Н. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6 th edition, WVG Stuttgart, 1999; и в Европейской фармакопее.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению может включать одно или несколько фармакологически активных соединений (А) как минимум частично в другой форме отсроченного высвобождения, причем отсроченное высвобождение может достигаться при помощи традиционных материалов и процессов, известных специалистам в данной области, например, путем включения вещества в матрикс для отсроченного высвобождения или путем нанесения одного или нескольких покрытий для отсроченного высвобождения. Однако высвобождение вещества должно контролироваться таким образом, чтобы добавление материалов для отсроченного высвобождения не наносило ущерба необходимой прочности на излом. Контролируемое высвобождение из фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению в предпочтительном варианте достигается путем включения вещества в матрикс. Компонент (С) может выполнять функцию такого матрикса. Вспомогательные вещества, действующие как материалы матрикса, контролируют высвобождение. Материалы матрикса могут быть, например, гидрофильными, гелеобразующими материалами, из которых высвобождение происходит, главным образом, путем диффузии, или гидрофобными материалами, из которых высвобождение происходит, главным образом, путем диффузии из пор в матриксе.

В предпочтительном варианте в физиологических условиях из фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению через 30 минут высвобождается от 0,1 до 75%, через 240 минут - от 0,5 до 95%, через 480 минут - от 1,0 до 100% и через 720 минут - от 2,5 до 100% фармакологически активного соединения (А). Другие предпочтительные

профили высвобождения с R₁ по R₅ показаны ниже в таблице [все данные указываются в мас.% высвобождаемого фармакологически активного соединения (A)]:

Время	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
60 мин	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
120 мин	0-40	0-75	0-75	25-40	40-75
240 мин	3-55	3-95	10-95	40-70	60-95
480 мин	10-65	10-100	35-100	60-90	80-100
720 мин	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100
960 мин	30-88	30-100	70-100	>80	
1440 мин	50-100	50-100	>90		
2160 мин	>80	>80			

В предпочтительном варианте в *in vitro* условиях из фармацевтической лекарственной формы через 0,5 ч высвобождается от 1,0 до 35 мас.%, через 1 ч - от 5,0 до 45 мас.%, через 2 ч - от 10 до 60 мас.%, через 4 ч - как минимум 15 мас.%, через 6 ч - как минимум 20 мас.%, через 8 ч - как минимум 25 мас.% и через 12 ч - как минимум 30 мас.% фармакологически активного соединения (A), которое изначально содержалось в фармацевтической лекарственной форме.

Подходящие *in vitro* условия известны специалистам в данной области. В этом отношении можно сослаться, например, на Европейскую фармакопею и на экспериментальный раздел. В предпочтительном варианте профиль высвобождения измеряют при следующих условиях: прибор с лопастью, оснащенный грузилом, 50 об/мин, 37±5°C, 900 мл искусственного кишечного сока, pH 6,8 (фосфатный буфер). В предпочтительном варианте осуществления скорость вращения лопасти увеличивают до 100 об/мин.

В предпочтительном варианте профиль высвобождения фармацевтической лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением является устойчивым после хранения, в предпочтительном варианте - после хранения при повышенной температуре, например, 37°C, в течение 3 месяцев в герметичной таре. В этом контексте "устойчивый" означает, что при сравнении первоначального профиля высвобождения с профилем высвобождения после хранения профили высвобождения в любой момент отличаются друг от друга не более чем на 20%, более предпочтительно - не более чем на 15%, еще более предпочтительно - не более чем на 10%, более предпочтительно - не более чем на 7,5%, наиболее предпочтительно - не более чем на 5,0% в частности, не более чем на 2,5%.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит фармакологически активное соединение (A), в контексте этого описания также называемое "компонентом (A)". Фармакологически активный ингредиент (A) включен в матрикс, включающий полимер (C).

В предпочтительном варианте осуществления в условиях окружающей среды растворимость компонента (A) в чистой воде составляет как минимум 1,0 г/л, более предпочтительно - как минимум 5,0 г/л, более предпочтительно - как минимум 10 г/л, более предпочтительно - как минимум 25 г/л, наиболее предпочтительно - как минимум 50 г/л, в частности, как минимум 100 г/л.

В другом предпочтительном варианте осуществления в условиях окружающей среды растворимость компонента (A) в чистой воде составляет не более 1,0 г/л, более предпочтительно - не более 0,5 г/л, более предпочтительно - не более 0,1 г/л, более предпочтительно - не более 0,05 г/л, наиболее предпочтительно - не более 0,01 г/л, особенно предпочтительно - не более 0,005 г/л.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит фармацевтически эффективное количество фармакологически активного соединения (А), которое оправдывает применение фармацевтической лекарственной формы в качестве фармацевтической композиции и является причиной его действия.

- 5 Фармакологически активные соединения (А), которые в принципе могут рассматриваться применительно к фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению, могут быть любыми известными фармацевтическими веществами, причем эти вещества могут присутствовать в фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению как
10 таковые, в форме их производных, в частности, сложных эфиров или эфиров, или, во всяком случае, в форме соответствующих физиологически приемлемых соединений, в частности, в форме их соответствующих солей или сольватов, в форме рацематов или в форме, обогащенной одним или несколькими стереоизомерами (энантиомерами или диастереомерами).

- 15 Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению является подходящей для введения многих фармакологически активных соединений (А) в единой фармацевтической лекарственной форме. В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма содержит лишь одно определенное фармакологически активное соединение (А).

- 20 Количество фармакологически активного соединения (А) от общего количества фармацевтической лекарственной формы в предпочтительном варианте находится в пределах от 0,01 до 95 мас.%, более предпочтительно - от 0,5 до 80 мас.%, еще более предпочтительно - 1,0 до 70 мас.%, наиболее предпочтительно - от 5,0 до 60 мас.%, в частности, от 10 до 50 мас.%. В предпочтительном варианте осуществления оно составляет более 20 мас.%.
25

- В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит вещество с психотропным действием в качестве фармакологически активного соединения (А).

- 30 Специалистам в данной области известно, какие вещества имеют психотропное действие. Вещества, влияющие на психологические процессы, обычно имеют психотропное действие, то есть специфически действуют на психологические функции. Вещества с психотропным действием, таким образом, могут влиять на настроение, либо повышающим, либо понижающим образом. В контексте этого описания к веществам с психотропным действием относятся, в частности, опиоиды, стимуляторы, транквилизаторы (например, барбитураты и бензодиазепины) и другие наркотические
35 средства. К веществам с психотропным действием в предпочтительном варианте относятся вещества, которые, в частности, при ненадлежащем приеме (в частности, с целью злоупотребления) вызывают ускоренное повышение уровня активного соединения относительно надлежащего перорального введения, давая наркоману желаемый эффект, то есть так называемый "кайф" или "приход". Такой "кайф" также достигается при
40 назальном введении порошковой фармацевтической лекарственной формы, то есть при вдыхании. Веществами с психотропным действием преимущественно являются вещества, которые (даже в случае надлежащей дозы и фармацевтической лекарственной формы и при надлежащем введении) воздействуют на умственную деятельность человека и/или чувственное восприятие таким образом, что они по сути создают склонность к
45 злоупотреблению.

В предпочтительном варианте фармакологически активным ингредиентом (А) является опиоид.

В частности, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в

предпочтительном варианте содержит вещество с психотропным действием, выбранное из группы, к которой относятся опиоиды [A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,]; барбитураты [N01AF, N01AG, N03AA]; производные бензодиазепина [N03AE]; агенты, применяемые для лечения зависимости от опиатов [N07BC]; анксиолитические средства [N05B]; снотворные и седативные средства [N05C]; психостимуляторы, средства для лечения синдрома дефицита внимания при гиперактивности (СДВГ) и ноотропные средства [N06B]; противорвотные средства [A04A]; средства против ожирения, за исключением диетических продуктов [A08A]; миорелаксанты центрального действия [M03B]; и противоядия [V03AB]. Сокращения, указанные в квадратных скобках, соответствуют АТХ-коду ("Желтому списку"), применяемому ВОЗ для классификации фармацевтических веществ (предпочтительные версии: 2007 или 2008 гг.).

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте содержит вещество с психотропным действием, выбранное из группы, к которой относятся опиоиды, модуляторы ваниллоидного рецептора, модуляторы серотонина / норэпинефрина / дофамина, модуляторы GABA, антагонисты NMDA, блокаторы / модуляторы ионных каналов, каннабиноиды и другие НПВС (нестероидные противовоспалительные средства).

Перечисленные ниже опиаты, опиоиды, транквилизаторы или другие наркотические средства являются веществами с психотропным действием, то есть обладают потенциалом к привыканию и, таким образом, преимущественно содержатся в фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению: алфентанил, аллобарбитал, аллилпродин, альфапродин, алпразолам, амфепрамон, амфетамин, амфетаминил, амобарбитал, анилеридин, апокодеин, аксомадол, барбитал, бемидон, бензилморфин, бензитрамид, бромазепам, бротизолам, бупренорфин, бутобарбитал, буторфанол, камазепам, карфентанил, катин/D-норпсевдоэфедрин, хлордiazэпоксид, клобазам клофеданол, клоназепам, клонитазен, клоразепат, клотиазепам, клоксазолам, кокаин, кодеин, циклобарбитал, циклорфан, ципренорфин, делоразепам, дезоморфин, декстроморамид, декстропропоксифен, дезоцин, диампромид, диаморфон, диазепам, дигидрокодеин, дигидроморфин, дигидроморфон, дименоксадол, димефетамол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, дронабинол, эптазоцин, эстазолам, этогептазин, этилметилтиамбутен, этиллофлазепат, этилморфин, этонитазен, эторфин, фенкамфамин, фенетиллин, фенпипирамид, фенпропорекс, фентанил, флудиазепам, флунизатразепам, флуразепам, галазепам, галоксазолам, героин, гидрокодон, гмдроморфон, гидроксипетидин, изометадон, гидроксиметилморфинан, кетазолам, кетобемидон, левацетилметадол (LAAM), левометадон, леворфанол, левофенацилморфан, левоксемацин, лисдексамфетамин димезилат, лофентанил, лорпразолам, лоразепам, лорметазепам, мазиндол, медазепам, мефенорекс, меперидин, мепробамат, метапон, мептазинол, метазоцин, метилморфин, метамфетамин, метадон, метаквалон, 3-метилфентанил, 4-метилфентанил, метилфенидат, метилфенобарбитал, метиприлон, метопон, мидазолам, модафинил, морфин, мирофин, набилон, налбуфин, налорфин, нарцеин, никоморфин, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, норлеворфанол, норметадон, норморфин, норпипанон, опиум, оксазепам, оксазолам, оксикодон, оксиморфон, *Paraver somniferum* (мак снотворный), пантопон, пернолин, пентазоцин, пентобарбитал, петидин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, фолкодеин, фенметразин, фенобарбитал, фентермин, пиназепам, пипрадрол, пиритрамид, празепам, профадол, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, ремифентанил, секбутабарбитал, секобарбитал, суфентанил, тапентадол, темазепам, тетразепам, тилидин (цис и транс), трамадол, триазолам, винилбитал, N-(1-метил-2-пиперидиноэтил)

-N-(2-пиридил)пропионамид, (1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метил-пропил)фенол, (1R,2R,4S)-2-(диметиламино)метил-4-(p-фторобензилокси)-1-(m-метоксифенил) циклогексанол, (1R,2R)-3-(2-диметиламинометил-циклогексил)фенол, (1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метил-пропил)фенол, (2R,3R)-1-диметиламино-3(3-метоксифенил)-2-метил-пентан-3-ол, (1RS,3RS,6RS)-6-диметиламинометил-1-(3-метоксифенил)-циклогексан-1,3-диол, в предпочтительном варианте - в виде рацемата, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)фенил 2-(4-изобутил-фенил)пропионат, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)фенил 2-(6-метокси-нафталин-2-ил)пропионат, 3-(2-диметиламинометил-циклогекс-1-енил)-фенил 2-(4-изобутил-фенил)пропионат, 3-(2-диметиламинометил-циклогекс-1-енил)-фенил 2-(6-метокси-нафталин-2-ил)пропионат, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2-ацетокси-4-трифторометилбензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-трифторометилбензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-4-хлоро-2-гидроксибензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-метилбензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2-гидрокси-5-нитробензойной кислоты, 3-(2-диметиламинометил-1-гидрокси-циклогексил)-фениловый сложный эфир (RR-SS)-2',4'-дифторо-3-гидрокси-бифенил-4-карбоновой кислоты и соответствующие стереоизомерные соединения, в каждом случае - их соответствующие производные, физиологически приемлемые энантиомеры, стереоизомеры, диастереомеры и рацематы и их физиологически приемлемые производные, например, эфиры, сложные эфиры или амиды, в каждом случае - их физиологически приемлемые соединения, в частности, их соли и сольваты, например, гидрохлориды.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит опиоид, выбранный из группы, к которой относятся DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 и сложный эфир себакоил динальбуфина.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит одно фармакологически активное соединение (А) или несколько фармакологически активных соединений (А), выбранных из группы, к которой относятся оксиморфон, гидроморфон и морфин или их физиологически приемлемые соединения, в частности, их соли и сольваты.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармакологически активное соединение (А) является выбранным из группы, к которой относятся тапентадол, факселадол и аксомадол или их физиологически приемлемые соединения, в частности, их соли и сольваты.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит одно фармакологически активное соединение (А) или несколько фармакологически активных соединений (А), выбранных из группы, к которой относятся 1,1-(3-диметиламино-3-фенилпентаметилен)-6-фтор-1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол, в частности, его гемицитрат; 1,1-[3-диметиламино-3-(2-тиенил)пентаметилен]-1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол, в частности, его цитрат; и 1,1-[3-диметиламино-3-(2-тиенил)пентаметилен]-1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]-6-фторо-индол, в частности, его гемицитрат. Эти соединения известны, например, из

документа WO 2004/043967 или документа WO 2005/066183. Соответствующие описания включены путем ссылки и считаются составной частью этого описания.

С точки зрения данного описания фармакокинетические параметры, которые могут определяться по концентрации фармакологически активного соединения (А) в плазме, определяются следующим образом:

$C_{\max}$	максимальная измеренная концентрация активного ингредиента в плазме после однократного введения ($\equiv$ средний пиковый уровень в плазме)
$t_{\max}$	интервал времени с момента введения активного ингредиента до достижения $C_{\max}$
$t_{1/2}$	период полувыведения
$AUC_{0-\infty}$	общая площадь под кривой

Вышеуказанные параметры в каждом случае указываются как средние значения отдельных показателей для всех исследуемых пациентов / субъектов.

Специалистам в данной области известно, каким образом фармакокинетические параметры активного ингредиента могут рассчитываться на основе измеренных показателей концентрации активного ингредиента в плазме крови. В этой связи можно сослаться, например, на публикацию Willi Cawello (ed.) Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics, Shaker Verlag Aachen (1999).

В предпочтительном варианте осуществления после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению, *in vivo* средний пиковый уровень в плазме ($C_{\max}$) в среднем достигается через $t_{\max}$ 4,0 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - через $t_{\max}$ 4,0 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - через $t_{\max}$ 4,0 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно - через $t_{\max}$ 4,0 $\pm$ 1,0 ч, в частности, через $t_{\max}$ 4,0 $\pm$ 0,5 ч. В другом предпочтительном варианте осуществления после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* средний пиковый уровень в плазме ($C_{\max}$) в среднем достигается через $t_{\max}$ 5,0 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - через $t_{\max}$ 5,0 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - через $t_{\max}$ 5,0 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно - через $t_{\max}$ 5,0 $\pm$ 1,0 ч, в частности, через $t_{\max}$ 5,0 $\pm$ 0,5 ч. В еще одном предпочтительном варианте осуществления после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* средний пиковый уровень в плазме ($C_{\max}$) в среднем достигается через $t_{\max}$ 6,0 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - через $t_{\max}$ 6,0 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - через $t_{\max}$ 6,0 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно - через $t_{\max}$ 6,0 $\pm$ 1,0 ч, в частности, через $t_{\max}$ 6,0 $\pm$ 0,5 ч.

В предпочтительном варианте осуществления среднее значение для $t_{1/2}$ после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* составляет 4,3 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - 4,3 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - 4,3 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно 4,3 $\pm$ 1,0 ч, в частности, 4,3 $\pm$ 0,5 ч. В другом предпочтительном варианте осуществления среднее значение для $t_{1/2}$ после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* в предпочтительном варианте составляет 5,3 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - 5,3 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - 5,3 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно 5,3 $\pm$ 1,0 ч, в частности, 5,3 $\pm$ 0,5 ч. В еще одном предпочтительном варианте осуществления среднее значение для $t_{1/2}$ после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* в предпочтительном варианте составляет 6,3 $\pm$ 2,5 ч, более предпочтительно - 6,3 $\pm$ 2,0 ч, еще более предпочтительно - 6,3 $\pm$ 1,5 ч, наиболее предпочтительно - 6,3 $\pm$ 1,0 ч, в частности, 6,3 $\pm$ 0,5 ч.

В предпочтительном варианте осуществления фармакологически активным соединением (А) является тапентадол или его физиологически приемлемая соль, и после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* среднее значение общей площади под кривой $AUC_{0-\infty}$ составляет 825 ± 600 нг·ч/мл, более предпочтительно - 825 ± 500 нг·ч/мл, еще более предпочтительно - 825 ± 400 нг·ч/мл, еще более предпочтительно - 825 ± 300 нг·ч/мл, наиболее предпочтительно 825 ± 200 нг·ч/мл, в частности, 825 ± 100 нг·ч/мл. В другом предпочтительном варианте осуществления фармакологически активным соединением (А) является тапентадол или его физиологически приемлемая соль, и после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* среднее значение общей площади под кривой $AUC_{0-\infty}$ составляет 1100 ± 600 нг·ч/мл, более предпочтительно - 1100 ± 500 нг·ч/мл, еще более предпочтительно - 1100 ± 400 нг·ч/мл, более предпочтительно - 1100 ± 300 нг·ч/мл, наиболее предпочтительно - 1100 ± 200 нг·ч/мл, в частности, 1100 ± 100 нг·ч/мл.

В предпочтительном варианте осуществления фармакологически активным соединением (А) является тапентадол или его физиологически приемлемая соль, и после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* среднее значение C_{max} составляет 63 ± 40 нг/мл, более предпочтительно - 63 ± 30 нг/мл, еще более предпочтительно - 63 ± 20 нг/мл, более предпочтительно - 63 ± 15 нг/мл, наиболее предпочтительно - 63 ± 10 нг/мл, в частности, 63 ± 5 нг/мл. В другом предпочтительном варианте осуществления фармакологически активным соединением (А) является тапентадол или его физиологически приемлемая соль, и после предпочтительного перорального введения лекарственной формы согласно изобретению *in vivo* среднее значение C_{max} составляет 89 ± 40 нг/мл, более предпочтительно - 89 ± 30 нг/мл, еще более предпочтительно - 89 ± 20 нг/мл, более предпочтительно - 89 ± 15 нг/мл, наиболее предпочтительно - 89 ± 10 нг/мл, в частности, 89 ± 5 нг/мл.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармакологически активным соединением (А) является тапентадол или его физиологически приемлемая соль, и фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению является биоэквивалентной композиции, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль в дозе 200 мг и 250 мг, соответственно, и характеризуется следующими фармакокинетическими данными:

Параметр	Доза 200 мг	Доза 250 мг
$AUC_{0-\infty}$	825 нг·ч/мл	1096 нг·ч/мл
C_{max}	62,5 нг/мл	89,3 нг/мл
t_{max}	5,00 ч	5,00 ч
$t_{1/2}$	5,2 ч	5,4 ч

Специалистам в данной области известно, какие требования должны удовлетворяться для достижения биоэквивалентности. В этом отношении можно сослаться, например, на публикации "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence", EMEA, London, 26 July 2001 (CPMP/EWP/QWP/1401/98); "Guidance for Industry - Bioavailability and Bioequivalence - Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations", FDA, BP, Announced in the Federal Register: Volume 68, Number 53 / March 19, 2003; и "Guidance for Industry - Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence", FDA, BP, January 2001.

Как правило, два лекарственных средства являются биоэквивалентными, если они фармацевтически равноценны или фармацевтически взаимозаменяемы, и если показатели

их биодоступности после введения в одинаковой молярной дозе сходны до такой степени, что их эффект, как в отношении эффективности, так и в отношении безопасности, является по сути одинаковым. В предпочтительном варианте статистические данные должны анализироваться с применением дисперсионного анализа (ANOVA) на основе 90% доверительного интервала. Например, в отношении соотношения площадей под кривой, 90% доверительный интервал для этой меры относительной биодоступности должен пребывать в интервале принятия 0,80-1,25, и в отношении $C_{\max}$ -соотношения 90% доверительный интервал для этой меры относительной биодоступности должен пребывать в интервале принятия 0,80-1,25.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению не содержит веществ, которые раздражают носовые ходы и/или глотку, то есть веществ, которые при введении через носовые ходы и/или глотку вызывают физическую реакцию, которая либо является настолько неприятной для пациента, что он/она не хочет или не может продолжать введение, например жжение, либо физиологически препятствует приему соответствующего активного соединения, например, из-за повышенных выделений из носа или чихания. Другими примерами веществ, раздражающих носовые ходы и/или глотку, являются такие, которые вызывают жжение, зуд, позывы к чиханию, повышенное образование секретов или комбинация как минимум двух из этих раздражителей. Соответствующие вещества и их традиционно применяемые количества известны специалистам в данной области. В основе некоторых из веществ, раздражающих носовые ходы и/или глотку соответственно, лежат одна или несколько составляющих или одна или несколько частей растений или сильнодействующих веществ. Соответствующие сильнодействующие вещества сами по себе известны специалистам в данной области и описываются, например, в публикации "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd., revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, pages 82 et seq. Соответствующее описание включено путем ссылки и считается составной частью этого описания.

Кроме того, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно не содержит антагонистов для фармакологически активного соединения (А), в предпочтительном варианте - не содержит антагонистов против психотропных веществ, в частности, не содержит антагонистов против опиоидов. Антагонисты, подходящие для данного фармакологически активного соединения (А), известны специалистам в данной области и могут присутствовать в чистом виде или в форме соответствующих производных, в частности, сложных эфиров или эфиров, или, в каждом случае, в форме соответствующих физиологически приемлемых соединений, в частности, в форме их солей или сольватов. Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте не содержит антагонистов, выбранных из группы, к которой относятся налоксон, налтрексон, налмефен, налив, налмексон, налорфин или налуфин, в каждом случае - необязательно в форме соответствующего физиологически приемлемого соединения, в частности, в форме основания, соли или сольвата; и не содержит нейрорептиков, например, соединений, выбранных из группы, к которой относятся галоперидол, прометазин, флуфеназин, перфеназин, левомепромазин, тиоридазин, пепазин, хлорпромазин, хлорпротиксин, зуклопентиксол, флупентиксол, протипендил, зотепин, бенперидол, пирамперон, мелперон и бромперидол.

Кроме того, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно не содержит рвотных средств. Рвотные средства известны специалистам

в данной области и могут присутствовать в чистом виде или в форме соответствующих производных, в частности, сложных эфиров или эфиров, или, в каждом случае, в форме соответствующих физиологически приемлемых соединений, в частности, в форме их солей или сольватов. Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте не содержит рвотных средств на основе одного или нескольких компонентов корня ипекакуаны (рвотного корня), например, на основе такого компонента, как эметин, как описывается, например, в публикации "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2 nd, revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. Соответствующее описание из литературы включено путем ссылки и считается составной частью этого описания. Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте также не содержит апоморфин в качестве рвотного средства.

И наконец, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению в предпочтительном варианте также не содержит горьких веществ. Горькие вещества и их количества, эффективные для применения, представлены в US-2003/0064099 A1, соответствующее содержание которого считается частью описания данной заявки и, таким образом, включено в качестве ссылки. Примерами горьких веществ являются ароматические масла, такие, как масло перечной мяты, эвкалиптовое масло, масло горького миндаля, ментол, плодовые ароматические вещества, ароматические вещества лимона, апельсина, лайма, грейпфрута, или их смеси, и/или денатониум бензоат.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению, соответственно, в предпочтительном варианте не содержит ни веществ, которые раздражают носовые ходы и/или глотку, ни антагонистов фармакологически активного соединения (А), ни рвотных средств, ни горьких веществ.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению характеризуется сравнительно равномерным распределением фармакологически активного соединения (А). В предпочтительном варианте содержание фармакологически активного соединения (А) в двух сегментах фармацевтической лекарственной формы, имеющих объем по 1,0 мм³ каждый, отличается между ними не более чем на $\pm 10\%$, более предпочтительно - не более чем на $\pm 7,5\%$, еще более предпочтительно - не более чем на $\pm 5,0\%$, наиболее предпочтительно - не более чем на $\pm 2,5\%$, в частности, не более чем на $\pm 1,0\%$. Если фармацевтическая лекарственная форма покрыта оболочкой, вышеупомянутые два сегмента фармацевтической лекарственной формы, имеющие объем по 1,0 мм³ каждый, в предпочтительном варианте являются сегментами ядра, то есть не содержат материала покрытия.

В предпочтительном варианте все компоненты фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению имеют сравнительно равномерное распределение в пределах фармацевтической лекарственной формы. В предпочтительном варианте содержание каждого компонента в двух сегментах фармацевтической лекарственной формы, имеющих объем по 1,0 мм³ каждый, отличается между ними не более чем $\pm 10\%$, более предпочтительно - не более чем на $\pm 7,5\%$, еще более предпочтительно - не более чем на $\pm 5,0\%$, наиболее предпочтительно не более чем на $\pm 2,5\%$, в частности, не более чем на $\pm 1,0\%$. Если фармацевтическая лекарственная форма покрыта оболочкой, вышеупомянутые два сегмента фармацевтической лекарственной формы, имеющие объем по 1,0 мм³ каждый, в предпочтительном варианте являются сегментами ядра, то есть не содержат материала покрытия.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно

изобретению содержит как минимум один полимер (С), в контексте этого описания также указывающийся как “компонент (С)”. В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма содержит как минимум один синтетический, полусинтетический или природный полимер (С), который существенно способствует

5 повышенной прочности на излом (сопротивлению раздавливанию) фармацевтической лекарственной формы. В контексте этого описания "полусинтетический" продукт изготавливают путем химической обработки природных веществ.

В предпочтительном варианте механические свойства фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, в частности, ее прочность на излом, по

10 сути зависят от присутствия полимера (С), хотя одного лишь такого присутствия не достаточно для достижения вышеупомянутых свойств. Благоприятные свойства фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, в частности, также ее механические свойства, не могут автоматически достигаться простой экструзией из горячего расплава фармакологически активного соединения (А), полимера (С) и,

15 необязательно, других формообразующих при помощи традиционных способов изготовления фармацевтических лекарственных форм путем экструзии из горячего расплава. Фактически для изготовления, как правило, должны выбираться подходящие экструдеры, и должны регулироваться ключевые параметры экструзии, в частности, давление / сила, температура и время. Таким образом, даже при применении

20 традиционных экструдеров протоколы процесса, как правило, должны быть приспособлены таким образом, чтобы соответствовать требуемым критериям.

В предпочтительном варианте полимер (С) является водорастворимым. В предпочтительном варианте полимер (С) является по сути неразветвленным.

Полимер (С) может быть полимером одного типа, имеющим конкретную среднюю

25 молекулярную массу, или смесью (композицией) разных полимеров, например, двух, трех, четырех или пяти полимеров, например, полимеров одинаковой химической природы, но различной средней молекулярной массы, полимеров различной химической природы, но одинаковой средней молекулярной массы, или полимеров различной химической природы, а также различной молекулярной массы.

Отдельные полимеры или их комбинации могут быть выбраны из группы,

30 включающей полиалкиленоксид, в предпочтительном варианте - полиметиленоксид, полиэтиленоксид, полипропиленоксид; полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, поликарбонат, полистирол, поливинилпирролидон, поли(алк)акрилат, поли(гидроксигирные кислоты), такие, как, например, поли(3-гидроксibuтират-ко-3-гидроксивалерат) (Biopol[®]), поли(гидроксивалериановая кислота); поликапролактон, поливиниловый спирт, полиамидоэфир, полиэтиленсукцинат, полилактон, полигликолид, полиуретан, полиамид, полилактид, полиацеталь (например, полисахариды, необязательно с модифицированными боковыми цепями), полилактид / гликолид, полилактон, полигликолид, полиортоэфир, полиангидрид, блок-полимеры

40 полиэтиленгликоля и полибутилентерефталата (Polyactive[®]), полиангидрид (Polifeprosan), их сополимеры, их блок-сополимеры и смеси как минимум двух из указанных полимеров или других полимеров с вышеуказанными характеристиками.

В предпочтительном варианте полимер (С) включает полиалкиленоксид, более

45 предпочтительно - полиэтиленоксид, полипропиленоксид, сополимеризат этиленоксид-пропиленоксид, который может быть, например, статистическим сополимером, чередующимся сополимером или блок-сополимером, или смесью любых из вышеуказанных сополимеров.

Особое предпочтение отдается высокомолекулярным полимерам с предпочтительной

средневесовой молекулярной массой (M_w) или средневязкостной молекулярной массой (M_η) как минимум $0,1 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $0,2 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $0,5 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $1,0 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $2,5 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $5,0 \cdot 10^6$ г/моль, как минимум $7,5 \cdot 10^6$ г/моль или как минимум $10 \cdot 10^6$ г/моль, в предпочтительном варианте - от $1,0 \cdot 10^6$ г/моль до $15 \cdot 10^6$ г/моль. Соответствующие способы определения M_w или M_η известны специалистам в данной области. В предпочтительном варианте M_η определяют, применяя измерение реологических характеристик, а M_w определяют, применяя гель-проникающую хроматографию (GPC) на соответствующих фазах.

В предпочтительном варианте разброс молекулярной массы M_w/M_η полимера (C) пребывает в пределах $2,5 \pm 2,0$, более предпочтительно - $2,5 \pm 1,5$, еще более предпочтительно - $2,5 \pm 1,0$, более предпочтительно - $2,5 \pm 0,8$, наиболее предпочтительно $2,5 \pm 0,6$, в частности, $2,5 \pm 0,4$.

Полимеры в предпочтительном варианте имеют вязкость при 25°C от 4500 до 17600 сП, измеряемую в водном растворе 5 мас.% с применением вискозиметра модели RVF Brookfield (шпиндель №2 / скорость вращения 2 об/мин), от 400 до 4000 сП, измеряемую в водном растворе 2 мас.% с применением вышеупомянутого вискозиметра (шпиндель №1 или 3 / скорость вращения 10 об/мин) или от 1650 до 10000 сП, измеряемую в водном растворе 1 мас.% с применением вышеупомянутого вискозиметра (шпиндель №2 / скорость вращения 2 об/мин).

Наибольшее предпочтение отдают термопластичным полиалкиленоксидам, имеющим средневесовую молекулярную массу (M_w) или средневязкостную молекулярную массу (M_η) как минимум $0,2 \cdot 10^6$ г/моль, более предпочтительно - как минимум $0,3 \cdot 10^6$ г/моль, более предпочтительно - как минимум $0,4 \cdot 10^6$ г/моль, более предпочтительно - как минимум $0,5 \cdot 10^6$ г/моль, наиболее предпочтительно - как минимум $1,0 \cdot 10^6$ г/моль в частности, в пределах от $1,0 \cdot 10^6$ до $15 \cdot 10^6$ г/моль, например, полиэтиленоксидам, полипропиленоксидам или их блок-сополимерам.

В предпочтительном варианте осуществления согласно изобретению полимер (C) включает

- полиалкиленоксид, имеющий средневесовую молекулярную массу (M_w) или

средневязкостную молекулярную массу (M_η) как минимум $0,2 \cdot 10^6$ г/моль в комбинации с

- как минимум еще одним полимером, который в предпочтительном варианте, но не обязательно также имеет средневесовую молекулярную массу (M_w) или

средневязкостную молекулярную массу (M_η) как минимум $0,2 \cdot 10^6$ г/моль, выбранным из группы, к которой относятся полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, поликарбонат, полистирол, полиакрилат, поли(гидроксизирные кислоты), поликапролактон, поливиниловый спирт, полиамидоэфир, полиэтиленсукцинат, полилактон, полигликолид, полиуретан, поливинилпирролидон, полиамид, полилактид, полилактид/гликолид, полилактон, полигликолид, полиортоэфир, полиангидрид, блок-полимеры полиэтиленгликоля и полибутилентерефталата, полиангидрид, полиацеталь, сложные эфиры целлюлозы, эфиры целлюлозы и их сополимеры. Особое предпочтение отдают сложным эфирам целлюлозы и эфирам целлюлозы, таким, как, например,

метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, и т.п.

В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутый дополнительный полимер не является ни полиалкиленоксидом, ни полиалкиленгликолем. Несмотря на это фармацевтическая лекарственная форма может содержать полиалкиленгликоль, например, в качестве пластификатора, но в таком случае фармацевтическая лекарственная форма в предпочтительном варианте является тройной смесью полимеров: компонент (С)+дополнительный полимер+пластификатор.

В особенно предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутый дополнительный полимер является гидрофильным сложным эфиром целлюлозы или эфиром целлюлозы, в предпочтительном варианте - гидроксипропилметилцеллюлозой, в предпочтительном варианте имеющим среднюю вязкость 100000 ± 50000 мПа, более предпочтительно - 100000 ± 20000 мПа.

В предпочтительном варианте содержание вышеупомянутого дополнительного полимера составляет от 0,5 до 25 мас.%, более предпочтительно - от 1,0 до 20 мас.%, еще более предпочтительно - от 2,0 до 17,5 мас.%, более предпочтительно - от 3,0 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно - от 4,0 до 12,5 мас.%, в частности, от 5,0 до 10 мас.% от общей массы полиалкиленоксида.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение относительной массы вышеупомянутого полиалкиленоксида и вышеупомянутого дополнительного полимера пребывает в пределах от 20:1 до 1:20, более предпочтительно - от 10:1 до 1:10, еще более предпочтительно - от 7:1 до 1:5, более предпочтительно - от 5:1 до 1:1, наиболее предпочтительно - от 4:1 до 1,5:1, в частности, от 3:1 до 2:1.

В предпочтительном варианте содержание вышеупомянутого дополнительного полимера составляет от 0,5 до 25 мас.%, более предпочтительно - от 1,0 до 20 мас.%, еще более предпочтительно - от 2,0 до 22,5 мас.%, более предпочтительно - от 3,0 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно - от 4,0 до 17,5 мас.% в частности, от 5,0 до 15 мас.% от общей массы фармацевтической лекарственной формы.

Без привязывания к какой-либо теории, считается, что дополнительный полимер может выполнять функцию вспомогательного материала матрикса, который гарантирует минимальное замедляющее воздействие на высвобождение фармакологически активного соединения (А), даже если молекулярные цепочки полиалкиленоксида были частично повреждены в процессе изготовления фармацевтической лекарственной формы, например, из-за экструзии, вследствие чего снижается средняя молекулярная масса.

Кроме того, по-видимому, дополнительный полимер способствует устойчивости при хранении лекарственной формы, в частности, в отношении ее профиля высвобождения.

Физиологически приемлемые, гидрофобные материалы, известные специалистам в данной области, могут применяться в качестве вспомогательных материалов матрикса. Полимеры, в особенно предпочтительном варианте - эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы и/или акриловые смолы, в предпочтительном варианте применяют в качестве гидрофильных материалов матрикса. Этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, поли(мет)акриловая кислота и/или их производные, такие, как соли, амиды или сложные эфиры, являются особенно предпочтительными для применения в качестве материалов матрикса. Материалы матрикса, полученные из гидрофобных материалов, таких, как гидрофобные полимеры, воски, жиры, длинноцепочечные жирные кислоты, жирные спирты, или соответствующие сложные эфиры, или эфиры, или их смеси, также являются предпочтительными. Моно- или диглицериды C_{12} - C_{30} жирных кислот и/или C_{12} - C_{30} жирных спиртов и/или воски,

или их смеси являются особо предпочтительными для применения в качестве гидрофобных материалов. Также возможно применение смесей вышеупомянутых гидрофильных и гидрофобных материалов в качестве материалов матрикса.

В предпочтительном варианте общее содержание полимера (С) составляет как минимум 5 мас.%, как минимум 10 мас.%, как минимум 15 мас.% или как минимум 20 мас.%, более предпочтительно - как минимум 30 мас.%, более предпочтительно - как минимум 40 мас.%, наиболее предпочтительно - как минимум 50 мас.%, в частности, как минимум 60 мас.% от общей массы фармацевтической лекарственной формы. В предпочтительном варианте осуществления содержание полимера (С) пребывает в пределах от приблизительно 20 до приблизительно 49 мас.% от общей массы фармацевтической лекарственной формы.

В предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 25 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 25 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 2 ± 10 мас.%, в частности, 25 ± 5 мас.%. В другом предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 35 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 35 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 35 ± 10 мас.%, в частности, 35 ± 5 мас.%. В еще одном предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 45 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 45 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 45 ± 10 мас.%, в частности, 45 ± 5 мас.%. В еще одном предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 55 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 55 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 55 ± 10 мас.%, в частности, 55 ± 5 мас.%. В еще одном предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 65 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 65 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 65 ± 10 мас.%, в частности, 65 ± 5 мас.%. В еще одном предпочтительном варианте осуществления общее содержание полимера (С) пребывает в пределах 75 ± 20 мас.%, более предпочтительно - 75 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно - 75 ± 10 мас.%, в частности, 75 ± 5 мас.%.
15
20
25

В предпочтительном варианте осуществления полимер (С) равномерно распределяется в фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению. В предпочтительном варианте полимер (С) образует матрикс, в который включено фармакологически активное соединение (А). В особенно предпочтительном варианте осуществления фармакологически активное соединение (А) и полимер (С) максимально равномерно распределяются в фармацевтической лекарственной форме, таким образом, что фармацевтическая лекарственная форма не содержит участков, в которых присутствует фармакологически активное соединение (А) при отсутствии полимера (С), или в которых присутствует полимер (С) при отсутствии фармакологически активного соединения (А).

Если фармацевтическая лекарственная форма покрыта оболочкой, то полимер (С) в предпочтительном варианте равномерно распределяется в ядре фармацевтической лекарственной формы, то есть пленочная оболочка в предпочтительном варианте не содержит полимера (С). Несмотря на это пленочная оболочка как таковая, конечно, может содержать один или несколько полимеров, которые, однако, в предпочтительном варианте отличаются от полимера (С), содержащегося в ядре.

45 Лекарственная форма согласно изобретению демонстрирует прочность на излом как минимум 300 Н, обычно измеряемую вдоль продольного направления протяженности лекарственной формы.

"Прочность на излом" (сопротивление раздавливанию) фармацевтической

лекарственной формы известна специалистам в данной области. В этом отношении можно сослаться, например, на следующие источники: W.A.Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol.2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 edition.

В контексте данного описания прочность на излом в предпочтительном варианте определяется как количество силы, необходимое для разламывания фармацевтической лекарственной формы (=разрушающее усилие). Таким образом, в контексте этого описания лекарственная форма в предпочтительном варианте не демонстрирует необходимой прочности на излом при ее разрушении, то есть тогда, когда она разламывается как минимум на две отдельные части, разделенные одна от другой. Однако в другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма считается разламывающейся, если усилие уменьшается на 25% (пороговое значение) наибольшего усилия, определяемого во время измерения (см. ниже).

Лекарственные формы согласно изобретению отличаются от традиционных лекарственных форм тем, что благодаря их прочности на излом они не могут быть измельчены в порошок с применением усилия традиционными средствами, например, при помощи пестика и ступки, молотка, киянки или других обычных средств для превращения в порошок, в частности, устройств, разработанных с этой целью (дробилок для таблеток). В этом отношении "превращение в порошок" означает дробление на мелкие частицы, которые немедленно высвобождают фармакологически активное соединение (А) в соответствующей среде. Препятствие превращению в порошок практически исключает злоупотребление путем перорального или парентерального приема, в частности, внутривенного или назального.

Традиционные таблетки обычно имеют прочность на излом гораздо ниже 200 Н в любом направлении протяженности. Прочность на излом традиционных круглых таблеток может определяться в соответствии со следующей эмпирической формулой: прочность на излом [в Н]=10 x диаметр таблетки [в мм]. Таким образом, в соответствии с вышеупомянутой эмпирической формулой для круглой таблетки, имеющей прочность на излом как минимум 500 Н, потребуется диаметр как минимум 50 мм (приблизительно 2 дюйма). Однако такую таблетку невозможно проглотить. Представленная выше эмпирическая формула неприменима к фармацевтическим лекарственным формам согласно изобретению, которые являются не традиционными, а особыми.

Кроме того, фактическое среднее жевательное усилие составляет приблизительно 220 Н (ср., например, P.A.Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81 (7), 464-468, копия прилагается). Это означает, что традиционные таблетки, имеющие прочность на излом гораздо ниже 200 Н, могут разламываться при жевании, в то время как лекарственные формы согласно изобретению не разламываются, как минимум, в направлении протяженности E_1 .

Кроме того, при действии ускорения свободного падения приблизительно $9,81 \text{ м/с}^2$ 300 Н соответствуют гравитационной силе более 30 кг, то есть фармацевтические лекарственные формы согласно изобретению могут выдерживать массу более 30 кг.

Способы измерения прочности на излом фармацевтической лекарственной формы известны специалистам в данной области. Соответствующие устройства выпускаются промышленностью.

Например, прочность на излом (сопротивление раздавливанию) может измеряться в соответствии с Европейской фармакопеей: European Pharmacopoeia 5.0, 2.9.8 или 6.0,

2.09.08 "Resistance to Crushing of Tablets". Цель испытания состоит в определении при определенных условиях сопротивления таблеток раздавливанию, измеряемого на основе силы, требуемой для их разрушения путем дробления. Устройство состоит из 2 противоположных губок, перемещающихся во встречных направлениях. Плоские поверхности губок перпендикулярны направлению перемещения. Дробящие поверхности губок являются плоскими и имеют площадь, превышающую площадь зоны контакта с таблеткой. Устройство градуируют, применяя систему с точностью 1 Ньютон. Таблетку помещают между губками, учитывая, в соответствующих случаях, форму, линию разлома и пропись рецепта; для каждого измерения таблетку ориентируют согласно направлению приложения усилия (как правило, вдоль продольного направления протяженности). Измерение осуществляют на 10 таблетках, следя за тем, чтобы все фрагменты таблеток удалялись перед каждым определением. Результат выражается как среднее, минимальное и максимальное значения измеряемых усилий, все выражаются в Ньютонах.

Подобное описание прочности на излом (разрушающего усилия) содержится в Фармакопее США. Прочность на излом в альтернативном варианте может измеряться в соответствии с описанным в ней способом, согласно которому прочность на излом соответствует силе, требуемой для того, чтобы вызвать разрушение (то есть разламывание) таблетки в конкретной плоскости. Таблетки, как правило, помещают между двумя пластинами, одна из которых перемещается для приложения к таблетке усилия, достаточного для ее разламывания. Для традиционных круглых (с круглым поперечным сечением) таблеток, нагрузка происходит по всему диаметру (иногда называется диаметральной нагрузкой), и разлом происходит в плоскости. Разрушающее усилие для таблеток в фармацевтической литературе обычно называют твердостью; однако применение этого термина некорректно. В материаловедении термин "твердость" касается сопротивления поверхности проникновению или инденторному воздействию с применением небольшого пробника. Термин "прочность при раздавливании" также часто применяется для описания сопротивления таблеток действию сжимающей нагрузки. Хотя этот термин описывает действительный характер испытания точнее, чем "твердость", он предполагает, что таблетки фактически разрушаются во время испытания, а это происходит далеко не всегда.

В альтернативном варианте прочность на излом (сопротивление раздавливанию) может измеряться в соответствии с документом WO 2006/082099, где описывается модификация способа, описанного в Европейской фармакопее. Устройством, применяемым для измерения, в предпочтительном варианте является машина для испытания материалов "Zwick Z 2.5", $F_{\max}=2,5$ кН, с максимальным ходом 1150 мм, которая оснащается одной колонной и одним ходовым винтом, со свободным рабочим пространством сзади, равным 100 мм, со скоростью испытания, регулируемой в пределах от 0,1 до 800 мм/мин, вместе с программой testControl. Измерение выполняют с применением пуансона с ввинчиваемыми вставками и цилиндром (диаметр 10 мм), динамометрического датчика, $F_{\max}$ 1 кН, диаметр=8 мм, класс 0,5 от 10 Н, класс 1 от 2 Н согласно стандарту ISO 7500-1, с выдаваемым производителем проверочным сертификатом M согласно стандарту DIN 55350-18 (рассчитываемое по методике фирмы Zwick максимальное суммарное усилие $F_{\max}=1,45$ кН) (все оборудование фирмы Zwick GmbH & Co. KG, Ульм, Германия), номер заказа BTC-FR 2,5 TH. D09 для испытательной машины, номер заказа BTC-LC 0050N. P01 для динамометрического датчика, номер заказа BO 70000 S06 для центрирующего приспособления.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения прочность на излом измеряют при помощи прибора для определения прочности на излом Sotax[®], тип HT100 (Allschwil, Швейцария). Sotax[®] HT100 может измерять прочность на излом в соответствии с двумя различными принципами измерения: постоянная скорость (когда контрольный кулачок перемещается с постоянной скоростью, регулируемой от 5 до 200 мм/мин) или постоянная сила (когда сила контрольного кулачка увеличивается линейно, с регулированием от 5 до 100 Н/сек). В принципе, оба принципа измерения приемлемы для измерения прочности лекарственной формы согласно изобретению на излом. В предпочтительном варианте прочность на излом измеряют с постоянной скоростью, в более предпочтительном варианте - с постоянной скоростью 120 мм/мин.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма считается разрушенной, если она разламывается хотя бы на две отдельных части.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма считается разрушенной, если усилие увеличивается на 25% (пороговое значение) наибольшего усилия, определяемого во время измерения. Например, если наибольшее усилие, определяемое во время измерения, составляет 144 Н, таблетка считается разрушенной, когда усилие уменьшается до показателя ниже 108 Н (=75% от 144 Н; уменьшение на 25%). Значение прочности на излом в соответствующем направлении протяженности в этом случае составляет 144 Н. В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутое пороговое значение составляет 30%, более предпочтительно - 35%, еще более предпочтительно - 40%, наиболее предпочтительно 45%, в частности, 50%. В этих обстоятельствах лекарственная форма может считаться разрушенной, даже если она не разломалась на как минимум две отдельных части. Например, лекарственная форма, которая разорвалась посередине, но не разделилась на части, может считаться разрушенной в соответствии с этим определением прочности на излом. Таким образом, в соответствии с этим определением неудачное испытание прочности на излом при конкретном усилии может быть обусловлено разламыванием лекарственной формы или любой другой деформацией, которая вызывает снижение усилия до уровня ниже вышеуказанного порогового значения, например, разрывом, растрескиванием, раскалыванием, надломом и т.п.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет прочность на излом как минимум 300 Н, в предпочтительном варианте - как минимум 400 Н, более предпочтительно - как минимум 500 Н, более предпочтительно - как минимум 750 Н, наиболее предпочтительно - как минимум 1000 Н, в частности, как минимум 1500 Н.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению демонстрирует механическую прочность в широком диапазоне температур, помимо прочности на излом (сопротивления раздавливанию), необязательно также достаточную твердость, ударопрочность, ударную вязкость, прочность на растяжение и/или модуль упругости, необязательно также при низких температурах (например, ниже -24°C, ниже -40°C или в жидком азоте), поскольку практически невозможно измельчить ее в порошок путем самопроизвольного пережевывания, растирания в ступке, дробления и т.п. Таким образом, в предпочтительном варианте сравнительно высокая прочность на излом фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению сохраняется даже при низких или очень низких температурах, например, в случае, когда фармацевтическую лекарственную форму первоначально охлаждают для повышения ее хрупкости, например, до температур ниже -25°C, ниже -40°C или даже в жидком азоте.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению демонстрирует высокую ударную прочность.

Например, ударная прочность при падении фармацевтических лекарственных форм в предпочтительном варианте составляет приблизительно 0%. Ударная прочность при падении представляет собой коэффициент разламывания, получаемый при падении таблетки с высоты 50 см на плиту из нержавеющей стали, и определяется по следующему соотношению: $\{(распавшиеся\ таблетки) / (тестируемые\ таблетки)\} \cdot 100(\%)$.

В предпочтительном варианте ударная прочность фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению является достаточно высокой, что не позволяет раздробить ее при помощи молотка. В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма не может быть раздроблена при применении пяти ручных ударов молотком с применением молотка массой 500 г. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма демонстрирует эту ударную прочность не только при окружающей температуре, но и при температуре ниже +4°C (холодильник), более предпочтительно - ниже -33°C (морозильная камера), наиболее предпочтительно - ниже -77°C (сухой лед), в частности, ниже -190°C (жидкий азот).

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению демонстрирует сопротивление резанию как минимум 75 Н, более предпочтительно - как минимум 100 Н, более предпочтительно - как минимум 125 Н, более предпочтительно - как минимум 140 Н, наиболее предпочтительно - как минимум 150 Н, в частности, как минимум 160 Н, как минимум в одном направлении протяженности, в предпочтительном варианте - в направлении протяженности E_1 . В предпочтительном варианте испытание резанием выполняют в соответствии с DIN EN ISO 604, в предпочтительном варианте - при скорости 30 мм/мин и при помощи универсального лезвия для чистки стекол толщиной 0,30 мм.

Ломкость фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению может измеряться, например, при помощи устройства Pharmatest PTF-E (Hamburg, Германия), например, согласно техническим требованиям, изложенным в Европейской фармакопее (Ph. Eur.). В предпочтительном варианте ломкость фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению составляет не более 0,50%, более предпочтительно - не более 0,40%, более предпочтительно - не более 0,30%, более предпочтительно - не более 0,20%, наиболее предпочтительно - не более 0,10%, особенно предпочтительно - не более 0,05%.

В предпочтительном варианте фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению включает покрытие, в предпочтительном варианте - пленочное покрытие. Подходящие материалы для покрытия известны специалистам в данной области.

Подходящие материалы для покрытия выпускаются промышленностью, например, под торговыми марками Opadry® и Eudragit®.

Примерами подходящих материалов могут быть сложные эфиры целлюлозы и эфиры целлюлозы, такие, как метилцеллюлоза (МС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-СМС), этилцеллюлоза (ЕС), ацетофталат целлюлозы (САР), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР); поли(мет)акрилаты, такие, как сополимеры аминоксилметакрилата, сополимеры этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата; виниловые полимеры, такие, как поливинилпирролидон, поливинилацетатфталат, поливиниловый спирт, поливинилацетат; и природные пленкообразующие вещества, такие, как шеллак.

В особенно предпочтительном варианте осуществления покрытие является водорастворимым. В предпочтительном варианте покрытие выполняется на основе

поливинилового спирта, такого, как частично гидролизированный поливиниловый спирт, и дополнительно может содержать полиэтиленгликоль, такой, как макрогол 3350, и/или пигменты.

Покрытие фармацевтической лекарственной формы может повышать ее устойчивость при хранении.

Покрытие может быть устойчивым к воздействию желудочных соков и может растворяться в зависимости от уровня pH среды высвобождения. Благодаря этому покрытию обеспечивается возможность прохождения фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению через желудок нерастворенной и высвобождения активного соединения лишь в кишечнике. Покрытие, устойчивое к воздействию желудочных соков, в предпочтительном варианте растворяется при уровне pH от 5 до 7,5. Соответствующие материалы и способы отсроченного высвобождения активных соединений и нанесения покрытий, устойчивых к воздействию желудочных соков, известны специалистам в данной области, например, из публикации "Coated Pharmaceutical dosage forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

Помимо фармакологически активного соединения (А) и полимера (С), фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению может включать другие компоненты, такие, как традиционные фармацевтические вспомогательные вещества.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма содержит как минимум один природный, полусинтетический или синтетический воск (D), в контексте этого описания также указываемый как "компонент (D)".

Оптимальными восками являются воски с точкой размягчения как минимум 50°C, более предпочтительно - как минимум 55°C, еще более предпочтительно - как минимум 60°C, наиболее предпочтительно - как минимум 65°C, в частности, как минимум 70°C.

Особое предпочтение отдают карнаубскому воску и пчелиному воску. Наибольшее предпочтение отдают карнаубскому воску. Карнаубский воск является природным воском, получаемым из листьев карнаубы и имеющим точку размягчения как минимум 80°C. При дополнительном содержании воскового компонента его содержание является достаточно высоким для достижения необходимых механических свойств фармацевтической лекарственной формы.

Вспомогательные вещества (В), также указываемые в контексте данного описания как "компонент (В)", который может содержаться в фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению, являются известные вспомогательные вещества, традиционные для рецептуры твердых фармацевтических лекарственных форм.

Примерами вспомогательных веществ (В) являются пластификаторы, (дополнительные) материалы матрикса, антиоксиданты и т.п.

К подходящим пластификаторам относятся триацетин и полиэтиленгликоль, в предпочтительном варианте - низкомолекулярный полиэтиленгликоль (например, макрогол 6000).

Материалы матрикса являются вспомогательными веществами, влияющими на высвобождение активного соединения, в предпочтительном варианте - гидрофобные или гидрофильные, в предпочтительном варианте - гидрофильные полимеры, в более предпочтительном варианте - гидроксипропилметилцеллюлоза, и/или антиоксиданты. Полимеры, среди которых особое предпочтение отдают эфирам целлюлозы, сложным эфирам целлюлозы и/или акриловым смолам, в предпочтительном варианте содержатся в качестве гидрофильных материалов матрикса. Этилцеллюлоза,

гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, поли(мет)акриловая кислота и/или их производные, такие, как их сополимеры, соли, амиды или сложные эфиры, являются особенно предпочтительными в качестве материалов матрикса.

- 5 Подходящими антиоксидантами являются аскорбиновая кислота, бутилгидроксанизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ), соли аскорбиновой кислоты, монотиоглицерин, фосфорная кислота, витамин С, витамин Е и их производные, бензоат кониферилового спирта, нордигидрогваяретовая кислота, сложные эфиры галловой кислоты, бисульфит натрия, в особенно предпочтительном варианте -
- 10 бутилгидрокситолуол или бутилгидроксанизол и α -токоферол. Антиоксидант в предпочтительном варианте применяют в количестве от 0,01 до 10 мас.%, в предпочтительном варианте - от 0,03 до 5 мас.% от общей массы фармацевтической лекарственной формы.

- В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит лимонную кислоту или ее физиологически приемлемую соль.

Предпочтительные составы с X_1 по X_4 фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению показаны ниже в таблице:

20

Мас.%	X_1	x_2	X_3	X_4
компонент (А)	26,5 $\pm$ 25	26,5 $\pm$ 20	26,5 $\pm$ 15	26,5 $\pm$ 13
полиалкиленоксид (например, PEO)	46,5 $\pm$ 25	46,5 $\pm$ 17	46,5 $\pm$ 12	46,5 $\pm$ 10
сложный эфир или эфир целлюлозы (например, НРМС)	14 $\pm$ 7	14 $\pm$ 5	14 $\pm$ 2,5	14 $\pm$ 0,5
пластификатор (например, PEG)	12,5 $\pm$ 10	12,5 $\pm$ 7	12,5 $\pm$ 5	12,5 $\pm$ 3
антиоксидант (например, α -токоферол)	0,125 $\pm$ 0,12	0,125 $\pm$ 0,1	0,125 $\pm$ 0,05	0,125 $\pm$ 0,03

- 25 Фармацевтическую лекарственную форму согласно изобретению экструдировать из горячего расплава, то есть получают путем термоформования при помощи экструдера, в предпочтительном варианте - без какого-либо заметного последующего обесцвечивания экструдата.

- 30 С целью исследования степени обесцвечивания вследствие этого термоформования цвет смеси исходных компонентов, из которых состоит фармацевтическая лекарственная форма, сначала определяют без добавления окрашивающего компонента, такого, как, например, красящий пигмент или внутренне окрашенный компонент (например, α -токоферол). Эту композицию затем подвергают термоформовке согласно изобретению, причем все этапы процесса, включая охлаждение экструдата, выполняют в атмосфере инертного газа. Для сравнения такую же композицию получают с применением того же процесса, но без атмосферы инертного газа. Определяют цвет фармацевтической лекарственной формы, полученной согласно изобретению из исходной композиции, и цвет фармацевтической лекарственной формы, полученной для сравнения. Определение выполняют при помощи "Атласа цветов Манселла" от Munsell Color Company Baltimore, Мэриленд, США, издание 1966 г. Если цвет фармацевтической лекарственной формы, термоформованной согласно изобретению, соответствует цвету под идентификационным номером N 9.5, но не превышает цвета под идентификационным номером 5Y 9/1, термоформование классифицируется как "без обесцвечивания". Если фармацевтическая лекарственная форма имеет цвет под идентификационным номером 5Y 9/2 или более, согласно определению в соответствии с Атласом цветов Манселла, то термоформование классифицируется как "с обесцвечиванием".

В целом экструзия из горячего расплава включает следующие этапы:

- i) смешивание компонентов (А), (С), необязательно (В) и/или (D),

ii) нагревание образовавшейся в результате смеси в экструдере как минимум до точки размягчения компонента (C) и экструдирование нагретой таким образом смеси через выпускное отверстие экструдера путем приложения усилия,

iii) разделение еще пребывающего в пластичном состоянии экструдата на порции и

iv) формование охлажденных или необязательно повторно нагретых порций экструдата в фармацевтическую лекарственную форму.

Смешивание компонентов в соответствии с этапом i) также может производиться в экструдере.

Компоненты (A), (C), необязательно (B) и/или (D) также могут смешиваться в мешалке известного специалистам в данной области типа. Мешалка может быть, например, роликовой мешалкой, вибрационной мешалкой, сдвиговой мешалкой или принудительной мешалкой.

Перед смешиванием оставшихся компонентов к компоненту (C) и/или (D) в предпочтительном варианте согласно изобретению добавляют антиоксидант. Это может осуществляться путем смешивания двух компонентов, (C) и антиоксиданта, в предпочтительном варианте - путем растворения или суспендирования антиоксиданта в высоколетучем растворителе и равномерного смешивания этого раствора или суспензии с компонентом (C) и необязательно присутствующим компонентом (D) и удаления растворителя путем высушивания, в предпочтительном варианте - в атмосфере инертного газа.

Смесь, в предпочтительном варианте расплавленную, которая была нагрета в экструдере как минимум до точки размягчения компонента (C), экструдировать из экструдера через головку с как минимум одним отверстием.

Способ согласно изобретению требует применения соответствующих экструдеров, в предпочтительном варианте - червячных экструдеров. Особое предпочтение отдают червячным экструдерам, оснащенным двумя шнеками (двухшнековым экструдерам).

Еще один аспект изобретения касается способа изготовления экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы, в предпочтительном варианте - как определяется выше, с контролируемым высвобождением вышеуказанного фармакологически активного ингредиента (A), включенного в матрикс, включающий вышеуказанный полимер (C), причем лекарственная форма имеет продолговатую форму с продольным направлением протяженности, с поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами, причем способ включает следующие этапы:

(a) экструзия из горячего расплава массы, включающей

- фармакологически активный ингредиент (A) и

- полимер (C),

через продолговатую головку с получением, таким образом, экструдата с продолговатым поперечным сечением;

(b) нарезание вышеупомянутого экструдата на ломти (в предпочтительном варианте - в плоскости, практически ортогональной направлению экструзии), имеющие две противоположные поверхности разреза продолговатой формы;

(c) помещение вышеупомянутых ломтей в таблетировочное устройство, включающее верхний пуансон и нижний пуансон, таким образом, чтобы противоположные поверхности продолговатой формы были обращены к вышеупомянутым верхнему и

нижнему пуансонам соответственно;

(d) прессовка лекарственных форм из ломтей; и

(e) необязательное нанесение пленочного покрытия.

Экструзию в предпочтительном варианте выполняют таким образом, чтобы
 5 расширение прута вследствие экструзии составляло не более чем 50%, то есть при
 применении головки с отверстием, имеющим диаметр, например, 6 мм,
 экструдированный прут должен иметь диаметр не более чем 9 мм. В более
 предпочтительном варианте расширение прута не превышает 40%, еще более
 предпочтительно - не более чем 35%, наиболее предпочтительно - не более чем 30%, в
 10 частности, не более чем 25%. Неожиданно было обнаружено, что если экструдруемый
 материал в экструдере подвергается механическому напряжению, превышающему
 определенный предел, происходит значительное расширение прута, которое в результате
 ведет к нежелательным отклонениям свойств экструдированного прута, в частности,
 его механических свойств.

15 В предпочтительном варианте экструзию выполняют в отсутствие воды, то есть воду
 не добавляют. Однако ничтожное количество воды (например, вызванное атмосферной
 влажностью) может присутствовать.

Экструдер в предпочтительном варианте включает как минимум две температурных
 зоны, с нагреванием смеси как минимум до точки размягчения компонента (C), которое
 20 происходит в первой зоне, находящейся за зоной подачи и, необязательно, зоной
 смешивания. Пропускная способность смеси в предпочтительном варианте составляет
 от 2,0 до 8,0 кг/ч.

После нагревания как минимум до точки размягчения компонента (C) расплавленную
 смесь подают при помощи шнека, подвергают дальнейшей гомогенизации, сжимают
 25 или уплотняют таким образом, чтобы непосредственно перед выходом из головки
 экструдера ее минимальное давление составляло 5 бар, в предпочтительном варианте
 - как минимум 7,5 бар, более предпочтительно - как минимум 10 бар, более
 предпочтительно - как минимум 12,5 бар, более предпочтительно - как минимум 15
 бар, наиболее предпочтительно - как минимум 17,5 бар, в частности, как минимум 20
 30 бар, и экструдуют через головку в форме одного или нескольких экструдированных
 прутьев, в зависимости от количества отверстий, которые включает головка.

В предпочтительном варианте осуществления давление экструзионной головки
 пребывает в пределах от 25 до 85 бар. Давление экструзионной головки может
 регулироваться, помимо прочих факторов, через геометрическую форму головки,
 35 профиль температуры и скорость экструзии.

Кожух экструдера, применяемого согласно изобретению, может нагреваться или
 охлаждаться. Соответствующий температурный контроль, то есть нагревание или
 охлаждение, регулируют таким образом, чтобы смесь, подвергаемая экструзии, имела
 среднюю температуру (температуру продукта), как минимум соответствующую
 40 температуре размягчения компонента (C) и не поднималась выше температуры, при
 которой подвергнутое обработке фармакологически активное соединение (A) может
 повредиться. В предпочтительном варианте температуру смеси, подвергаемой экструзии,
 устанавливают ниже 180°C, в предпочтительном варианте - ниже 150°C, но как минимум
 до температуры размягчения компонента (C). Типичная температура экструзии
 45 составляет 120°C и 130°C.

В предпочтительном варианте осуществления крутящий момент экструдера пребывает
 в пределах от 25 до 55 Нм. Крутящий момент экструдера может регулироваться, помимо
 прочих факторов, через геометрическую форму головки, профиль температуры и

скорость экструзии.

На этапе (а) процесса согласно изобретению массу экструдуют из горячего расплава через продолговатую головку с получением, таким образом, экструдата с продолговатым поперечным сечением. На этапе (b) процесса согласно изобретению вышеупомянутый экструдат, полученный на этапе (а), нарезают на ломти, имеющие две противоположные поверхности разреза продолговатой формы.

Таким образом, геометрическая форма головки определяет поперечное сечение экструдата, а также поперечное сечение ломтей, причем в обоих случаях это поперечное сечение является продолговатым, в предпочтительном варианте - по сути идентичным.

Продолговатое поперечное сечение в предпочтительном варианте имеет максимальную продольную протяженность 21 мм и максимальную поперечную протяженность 10 мм.

В предпочтительном варианте осуществления относительное соотношение максимальной продольной протяженности с максимальной поперечной протяженностью продолговатой головки составляет как минимум 1,5:1, более предпочтительно - как минимум 2,0:1, более предпочтительно - как минимум 2,2:1, более предпочтительно - как минимум 2,3:1, наиболее предпочтительно - как минимум 2,4:1, в частности, как минимум 2,5:1.

Оптимальные продолговатые головки имеют следующие значения продольной и поперечной протяженности с A_1 по A_8 :

[мм]	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7	A_8
продольная	$16,5 \pm 4$	$16,5 \pm 2$	15 ± 2	15 ± 1	$15 \pm 0,5$	18 ± 2	18 ± 1	$18 \pm 0,5$
поперечная	6 ± 2	$6 \pm 1,5$	5 ± 2	5 ± 1	$5 \pm 0,5$	7 ± 2	7 ± 1	$7 \pm 0,5$

В предпочтительном варианте продолговатая головка имеет эллиптическую форму или прямоугольную форму, в предпочтительном варианте - с закругленными краями прямоугольника, например, ,  или .

В предпочтительном варианте размеры головки приблизительно на 2 мм меньше, чем соответствующие размеры готовой продолговатой лекарственной формы.

После экструзии расплавленной смеси и необязательного охлаждения одного или нескольких экструдированных прутьев экструдаты в предпочтительном варианте разделяют. Разделение в предпочтительном варианте выполняют путем нарезания экструдатов при помощи вращающихся или роторных ножей, водоструйных резаков, проволоки, лезвий или при помощи лазерных отрезных станков.

Разделение, например, нарезка, обеспечивает ломти строго определенной длины и массы, имеющие две противоположные поверхности разреза продолговатой формы и оболочку (гильзу). Как правило, поскольку отдельную лекарственную форму в предпочтительном варианте формируют из одного ломтя, каждый ломоть уже содержит необходимую дозу фармацевтически активного ингредиента (А) и необходимое количество полимера (С), а также необязательно присутствующие другие формообразующие вещества, содержание которых также предусмотрено в готовой лекарственной форме.

В предпочтительном варианте осуществления разделение выполняют в плоскости, практически ортогональной направлению экструзии. Однако возможен также вариант, в котором плоскость разделения предусмотрена, например, под углом к направлению экструзии. Разделение, например, нарезка, обеспечивает ломти строго определенного размера, в частности, со строго определенными объемом и площадью поверхности.

Площадь поверхности является суммой двух противоположных поверхностей разреза продолговатой формы и площади оболочки (гильзы).

В предпочтительном варианте осуществления как минимум 50% общей площади поверхности ломтей, полученных на этапе (b), составляют две противоположные поверхности разреза, более предпочтительно - как минимум 55%, более предпочтительно - как минимум 60%, более предпочтительно - как минимум 65%, наиболее предпочтительно - как минимум 70%, в частности, как минимум 75%.

В предпочтительном варианте осуществления относительное соотношение площади двух поверхностей разреза S с площадью оболочки (гильзы) ломтя (экструдата) составляет как минимум 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5; более предпочтительно - как минимум 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0; более предпочтительно - как минимум 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5; более предпочтительно - как минимум 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0; наиболее предпочтительно - как минимум 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5; в частности, как минимум 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0. В другом предпочтительном варианте осуществления относительное соотношение

площади двух поверхностей разреза S с площадью оболочки (гильзы) ломтя (экструдата) составляет как минимум 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 или 3,5; более предпочтительно - как минимум 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4,0; более предпочтительно - как минимум 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5; более предпочтительно - как минимум 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5,0; наиболее предпочтительно - как минимум 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 или 5,5; в частности, как минимум 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 или 6,0. Специалистам в данной области станет понятно, что состав экструдированной массы, размер головки экструдера и длина ломтей, которые отделяются от экструдированного прута, определяют общую массу лекарственной формы (за исключением необязательно наносимого покрытия), содержание медикамента в лекарственной форме, а также профиль его высвобождения. Вышеупомянутый профиль высвобождения обуславливается различными свойствами высвобождения противоположных

поверхностей разреза ломтей, которые по сути составляют верхнюю сторону и заднюю сторону лекарственной формы, и оболочки (гильзы) ломтей, которая по сути составляет кольцевой ободок лекарственной формы.

Атмосфера инертного газа не является необходимой для промежуточного или окончательного хранения необязательно разделенного на порции экструдата или окончательно оформленной фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению.

Разделенный на порции экструдат может быть гранулирован традиционными способами или спрессован в таблетки с целью придания окончательной формы фармацевтической лекарственной форме. Однако также можно не разделять экструдированные пруты на порции и при помощи каландровых валов противоположного вращения, включающих противоположные выемки на их наружной муфте, придать им окончательную форму, в предпочтительном варианте - форму таблетки, и разделить их традиционными способами.

Если необязательно разделенный на порции экструдат не требует немедленного придания ему окончательной формы, а должен быть охлажден для хранения, после периода хранения следует обеспечить атмосферу инертного газа, в предпочтительном варианте - атмосферу азота, которая должна поддерживаться во время нагревания подвергнутого хранению экструдата до пластификации и определенного формования для получения фармацевтической лекарственной формы.

Приложение усилия в экструдере как минимум к пластифицированной смеси регулируют путем контроля скорости вращения транспортирующего устройства в экструдере и его геометрической формы и размерами выпускного отверстия таким

образом, чтобы в экструдере создавалось давление, необходимое для экструзии пластифицированной смеси, в предпочтительном варианте - непосредственно перед экструзией. Параметры экструзии, которые для каждой конкретной композиции являются необходимыми для получения фармацевтической лекарственной формы с сопротивлением раздавливанию как минимум 300 Н, в предпочтительном варианте - как минимум 400 Н, более предпочтительно - как минимум 500 Н, могут определяться путем простых предварительных испытаний.

Например, экструзия из горячего расплава может выполняться при помощи двухшнекового экструдера типа Micro 27 GL 40 D (Leistritz, Нюрнберг, Германия), диаметр шнека 27 мм. Могут применяться шнеки с эксцентриковыми концами. Может применяться нагревающаяся головка. Весь процесс экструзии должен выполняться в атмосфере азота. Параметры экструзии могут регулироваться, например, по следующим значениям: скорость вращения шнеков: 100 об/мин; скорость подачи: 4 кг/ч; температура продукта: 125°C; и температура в рубашке: 120°C.

В альтернативном варианте экструзию из горячего расплава выполняют при помощи экструдера с планетарной передачей. Экструдеры с планетарной передачей известны специалистам в данной области и детально описываются, помимо прочих источников, в публикации Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I (1989) "Grundlagen" в Главе 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", стр.4-6. Подходящим экструдером с планетарной передачей является, например, экструдер типа BCG 10 (LBB Bohle, Ennigerloh, Германия), имеющий четыре планетарных шпинделя и головку экструдера. Подходящей является гравиметрическая дозировка 3,0 кг/ч. Экструзия может выполняться, например, при скорости вращения 28,6 об/мин и температуре продукта приблизительно 88°C.

Формование фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению имеет особое значение. Окончательная форма фармацевтической лекарственной формы может обеспечиваться во время отверждения смеси путем нагревания и приложения силы или на последующем этапе. В обоих случаях смесь всех компонентов в предпочтительном варианте пребывает в пластифицированном состоянии, то есть в предпочтительном варианте формование выполняют при температуре, как минимум превышающей точку размягчения компонента (С).

Формование выполняют, например, при помощи таблетировочного пресса, включающего головку и плунжер (пуансон) надлежащей формы.

В предпочтительном варианте осуществления плунжер представляет собой Н-образный плунжер, чтобы поперечный разрез фармацевтической лекарственной формы принимал форму буквы Н.

В другом предпочтительном варианте осуществления плунжер является традиционным продолговатым плунжером, обеспечивающим на выходе двояковыпуклые продолговатые таблетки, имеющие кольцевой ободок.

Способ изготовления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению в предпочтительном варианте предполагает непрерывный процесс. В предпочтительном варианте способ включает экструзию гомогенной смеси, включающей компоненты (А) и (С). Предпочтение отдают варианту, в котором полученный промежуточный продукт, например, прут, полученный путем экструзии, демонстрирует неизменные свойства. Особенно желательны однородная плотность, равномерное распределение активного соединения, неизменные механические свойства, равномерная пористость, неизменный внешний вид поверхности и т.п. Только в этих обстоятельствах может обеспечиваться неизменность фармакологических свойств, таких, как устойчивость профиля высвобождения, и количество брака может поддерживаться на низком уровне.

Неожиданно было обнаружено, что вышеупомянутые свойства могут достигаться при помощи двухшнековых экструдеров и экструдеров с планетарной передачей, причем особое предпочтение отдают двухшнековым экструдерам.

Неожиданно было обнаружено, что способ согласно изобретению позволяет преодолеть оптические дефекты и структурную нежесткость, которая наблюдалась в 5 экструдированных из горячего расплава таблетках, изготовленных из цилиндрических экструзионных прутьев, имеющих круглое поперечное сечение, и при прессовке экструдатов при помощи Н-образных плунжеров.

Неожиданно было обнаружено, что полученные в результате экструдаты, имеющие 10 продолговатое поперечное сечение, согласно изобретению, гораздо лучше заполняют таблетирующий пуансон и, таким образом, позволяют разрешать наблюдаемые проблемы.

Кроме того, было обнаружено, что при применении продолговатой головки экструзия может беспрепятственно производиться без изменений параметров. Применение головки 15 экструдера продолговатой формы позволяет снижать температуру плавления и обратное давление. Это означает более щадящий для полимера процесс.

Таким образом, таблетирование обеспечивает превосходное качество, если массу экструдировать из горячего расплава через головку продолговатой формы, для "стандартной" (двояковыпуклой) продолговатой формы, а также для Н-образной 20 формы. Сопротивление раздавливанию (прочность на излом) является как минимум сравнимым или более высоким для таблеток из продолговатых экструдатов, деформированные Н-образные лекарственные формы имеют гораздо меньше дефектов.

Кроме того, неожиданно было обнаружено ускорение растворения для таблеток, сформованных из продолговатых экструдатов, по сравнению с таблетками, 25 полученными из цилиндрических экструдатов, имеющих круглое поперечное сечение.

То есть экструзия через головку продолговатой формы обеспечивает преимущества, если экструдат подлежит формовке в таблетки продолговатой формы. В частности, могут быть преодолены типичные недостатки продолговатых Н-образных таблеток.

Еще один аспект изобретения касается экструдированной из горячего расплава 30 фармацевтической лекарственной формы, получаемой с применением вышеописанного способа.

Еще один аспект изобретения касается тары, содержащей фармацевтическую лекарственную форму согласно изобретению и поглотитель кислорода. Подходящей тарой являются блистерные упаковки и флаконы, такие, как стеклянные флаконы или 35 флаконы, выполненные из термопластичных полимеров.

Поглотители кислорода и их применение в фармацевтических упаковках известны специалистам в данной области. В предпочтительном варианте осуществления поглотитель кислорода является выбранным из группы, к которой относятся катализируемые металлом окисляемые органические полимеры и антиоксиданты. 40 Неожиданно было обнаружено, что устойчивость при хранении фармацевтической лекарственной формы может повышаться при поддержании содержания кислорода в атмосфере внутри упаковки на низком уровне. Способы упаковки фармацевтических лекарственных форм и применение поглотителей кислорода известны специалистам в данной области. В этом отношении можно сослаться, например, на публикации D.A.Dean, 45 Pharmaceutical Packaging Technology, Taylor & Francis, 1st ed.; F.A.Paine et al., Packaging Pharmaceutical and Healthcare Products, Springer, 1st ed.; и O.G.Piringer et al., Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals, Wiley-VCH, 2nd ed.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению позволяет избегать

разных типов злоупотребления, в частности:

- случайного злоупотребления (например, непреднамеренного);
- злоупотребления с целью развлечения; и
- злоупотребления опытными наркоманами.

5 Еще один аспект изобретения касается применения опиоида для изготовления вышеописанной фармацевтической лекарственной формы в качестве болеутоляющего средства.

10 Еще один аспект изобретения применения вышеописанной фармацевтической лекарственной формы для избежания или препятствия злоупотреблению содержащимся в ней фармакологически активным соединением (А).

Еще один аспект изобретения применения вышеописанной фармацевтической лекарственной формы для избежания или препятствия непреднамеренной передозировке содержащегося в ней фармакологически активного соединения (А).

15 В этом отношении изобретение также касается применения вышеописанного фармакологически активного соединения (А) и/или вышеописанного синтетического или природного полимера (С) для изготовления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению для профилактики и/или лечения нарушения, что позволяет избегать передозировки фармакологически активного соединения (А), в частности, путем измельчения фармацевтической лекарственной формы путем

20 механического воздействия.
Кроме того, изобретение касается способа профилактики и/или лечения нарушения, причем способ включает введение фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, позволяющее избегать передозировки фармакологически активного соединения (А), в частности, путем измельчения фармацевтической лекарственной

25 формы через механическое воздействие. В предпочтительном варианте механическое воздействие является выбранным из группы, к которой относятся пережевывание, растирание в ступке, дробление и применение устройств для измельчения в порошок традиционных фармацевтических лекарственных форм.

Изобретение поясняется ниже со ссылками на примеры. Эти пояснения представлены

30 лишь для примера и не ограничивают общий принцип и объем изобретения.

Пример 1

Исследовались головки экструдера продолговатой формы с размерами 5×15 мм и 7×18 мм.

Приготавливали порошковую смесь. Состав указан ниже в таблице:

35

Пример 1 на одну таблетку [мг]	Формообразующее	[%]
174,72	Тапентадол HCL	38,83
166,83	Полиэтиленоксид 7000000	37,07
63,00	Гипромеллоза 100000 мПа·с	14,00
45,00	Макрогол 6000	10,00
0,45	α-Токоферол	0,10
450,00		

40

Порошковую смесь использовали как основу для следующих подпримеров:

Подпример	Описание
1-1	Экструдат 6 мм, головка круглой формы
1-2	Экструдат 5×15 мм, головка продолговатой формы
1-3	Таблетки 7×17 мм, продолговатые из „круглого“ экструдата
1-4	Таблетки 7×17 мм Н9-образные из „круглого“ экструдата
1-5	Таблетки 7×17 мм, продолговатые из „продолговатого“ экструдата

45

1-6	Таблетки 7×17 мм Н9-образные из „продолговатого" экструдата
-----	---

Исследуемые подпримеры позволяют сравнить влияние головки экструдера на свойства таблетки.

Пример 2

Приготавливали порошковую смесь. Состав указан ниже в таблице:

Пример 2 на одну таблетку [мг]	Формообразующее	[%]
291,2	Тапентадол HCL	41,6
245,0	Полиэтиленоксид 7000000	35,0
98,0	Гипромеллоза 100000 мПа*с	14,0
65,1	Макрогол 6000	9,3
0,7	α-Токоферол	0,1
700,0		

Порошковую смесь использовали как основу для следующих подпримеров:

Подпример	Описание
2-1	Экструдат 7 мм, головка круглой формы
2-2	Экструдат 7×18 мм, головка продолговатой формы
2-3	Таблетки 9×21 мм, продолговатые из „круглого" экструдата
2-4	Таблетки 9×21 мм Н0-образные из „круглого" экструдата
2-5	Таблетки 8,6×22,6 мм Н1-образные из „круглого" экструдата
2-6	Таблетки 9×21 мм, продолговатые из „продолговатого" экструдата
2-7	Таблетки 9×21 мм Н0-образные из „продолговатого" экструдата
2-8	Таблетки 8,6×22,6 мм Н1-образные из „продолговатого" экструдата

Исследуемые подпримеры позволяют сравнить влияние головки экструдера на свойства таблетки.

Способы изготовления

а) Экструзия

Экструзию выполняли на двухшнековом экструдере Leistritz(PH27micro со снижением пропускной способности до 3,5 кг/ч. Температуру отдельных зон нагрева регулировали до значений от 30°C до 135°C.

б) Нарезка

Нарезку осуществляли при помощи отрезной машины Schlicht® CC250 для круглых экструдатов и вручную при помощи хлебoreзки для экструдатов продолговатой формы. Ручная нарезка давала экструдаты гораздо худшего качества, включая, помимо прочего, намного большее количество дефектов поверхности.

Формовка таблеток

Формовку таблеток осуществляли на Korsch® ЕКО для Н9 формата 7×17 мм. Все другие таблетки формовали на Kilian® S250.

Способы анализа

а) Размеры

Размеры измеряли при помощи штангенциркуля.

б) Сопротивление раздавливанию

Сопротивление раздавливанию измеряли на Sotax® НТ100 с плоскими держателями. Ориентация таблетки была продольной.

с) Растворение

Измерение растворения осуществляли в соответствии с Ph Eur. 2.9.3 в приборе с лопастью и грузилом, скорость вращения 50 об/мин при 37°C в искусственном кишечном соке (900 мл, рН 6,6, КН₂РO₄+NaOH). Для каждого образца осуществляли 6 измерений

(n=6). Высвобождение наблюдали при помощи ультрафиолетовой спектроскопии при 271 нм.

Результаты

а) Экструзия - Пример 1

Экструзия происходила без каких бы то ни было неожиданных проблем. Поскольку применяли точно идентичные установки экструдера, это давало возможность достоверных наблюдений.

Головка экструдера	6 мм (круглая)	5×15 мм (продолговатая)
Температура плавления [°C]	119	91
Потребление энергии [%]	68	68
Давление расплава [бар]	79	75

Представленные выше данные показывают, что температура плавления экструдата, прошедшего через головку круглой формы, значительно выше, чем у экструдата, полученного с использованием головки продолговатой формы. Поскольку внешний вид прутьев визуально выглядит идентично, применение продолговатой формы обеспечивает более низкую температуру плавления, и, таким образом, предъявляются меньшие требования к материалу. Наблюдалось минимальное снижение обратного давления для головки продолговатой формы, чем для головки круглой формы.

а) Экструзия - Пример 2

Экструзия происходила без каких бы то ни было неожиданных проблем. Поскольку применяли точно идентичные установки экструдера, это давало возможность достоверных наблюдений.

Головка экструдера	7 мм (круглая)	7×18 мм (продолговатая)
Температура плавления [°C]	128	90
Потребление энергии [%]	67	67
Давление расплава [бар]	74	59

Представленные выше данные также показывают, что температура плавления экструдата, прошедшего через головку круглой формы, была значительно выше, чем показатель экструдата, полученного с использованием головки продолговатой формы. Поскольку внешний вид прутьев визуально выглядит идентично, применение продолговатой формы обеспечивает более низкую температуру плавления, и, таким образом, предъявляются меньшие требования к материалу.

Наблюдалось, что обратное давление было приблизительно на 20% ниже для головки продолговатой формы, чем для головки круглой формы.

б) Формовка таблеток: размеры, внешний вид и сопротивление раздавливанию Продолговатые двояковыпуклые таблетки:

Пример 1	1-3	1-5
Головка экструдера	6 мм, круглая	5×15 мм, продолговатая
Внешний вид (% с рубчиком, n=50)	22	0
Длина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	16,28 (16,22-16,35)	16,76 (16,73-16,81)
Ширина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	6,99 (6,98-7,00)	6,94 (6,91-6,95)
Толщина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	4,82 (4,79-4,84)	4,73 (4,66-4,95)
Сопротивление раздавливанию [N] (средн., n=50), пределы указаны в круглых скобках	931 (474->1000)	978 (405->1000)

Поскольку испытание на сопротивление раздавливанию выполняют в верхнем пределе диапазона устройства, среднее значение является лишь информативным.

Результаты показывают преимущество подпримера 1-5 над 1-3. В последних 22%

таблеток имели рубчик по сравнению с полным отсутствием рубчика в первых.

Этот факт указывает на более качественную формовку таблеток и подтверждается измерением длины: 1-5 полнее заполняет пуансон, в результате чего выходят таблетки большей длины. Сопротивление раздавливанию несколько выше для 1-5.

5 Деформированные таблетки обеих партий имеют похожий внешний вид.

Продолговатые Н-образные таблетки:

10	Пример 1	1-4	1-6
	Головка экструдера	6 мм, круглая	5×15 мм, продолговатая
	Внешний вид (% с рубчиком, n=50)	0 (n=46)	0 (n=43)
	Длина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	16,53 (16,52-16,55)	16,85 (16,80-16,89)
	Ширина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	7,04 (7,03-7,04)	6,99 (6,99-7,00)
	Толщина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	4,13 (4,05-4,18)	4,01 (3,91-4,12)
	Сопротивление раздавливанию [N] (средн., n=50), пределы указаны в круглых скобках	542 (249->1000)	510 (294->1000)

15 Поскольку испытание на сопротивление раздавливанию выполняют в верхнем пределе диапазона устройства, среднее значение является лишь информативным.

Результаты, представленные выше в таблице, демонстрируют преимущество подпримера 1-6 над 1-4. Хотя таблеток с рубчиком не было ни в одной из двух партий, подпример 1-6 формируется более четко. Об этом также можно судить по измерению
20 длины: 1-6 полнее заполняет пуансон, в результате чего выходят таблетки большей длины. Даже если не наблюдается преимущество в сопротивлении раздавливанию, снимок таблеток, сделанный после этого испытания, указывает на преимущество подпримера 1-6. Хотя большинство таблеток 1-4 имеют характерное отверстие в области впадины, которое образуется в результате вышеупомянутого разрывания Н-образной
25 формы, только одна таблетка из 1-6 имеет отверстие, но за пределами области впадины. Этот факт указывает на повышенную внутреннюю прочность подпримера 1-6.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки:

30	Пример 2	2-3	2-6
	Головка экструдера	7 мм, круглая	7×18 мм, продолговатая
	Внешний вид (% с рубчиком, n=50)	0	6
	Длина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	20,26 (20,24-20,27)	20,67 (20,57-20,84)
	Ширина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	9,00 (8,98-9,03)	8,95 (8,91-9,01)
35	Толщина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	5,38 (5,36-5,42)	5,31 (5,13-5,46)
	Сопротивление раздавливанию [N] (средн., n=50), пределы указаны в круглых скобках	1000 (998->1000)	942 (483->1000) (n=49)

Поскольку испытание на сопротивление раздавливанию выполняют в верхнем пределе диапазона устройства, среднее значение является лишь информативным.

Вышеуказанные данные показывают, что в подпримере 2-6 имеется больше рубчиков. Это может быть артефактом ручной нарезки, и его значение не следует переоценивать.
40 Измерение длины также показывает, что экструдат продолговатой формы полнее заполняет пуансон, как было упомянуто выше.

Сопротивление раздавливанию почти не отличается, но значения меньше приблизительно 1000 Н измеряются только для подпримера 2-6 и, возможно, могут быть связаны с дефектами внешнего вида. Внешний вид таблеток после испытания
45 почти не меняется.

Продолговатые Н-образные таблетки:

Пример 2	2-4	2-7
----------	-----	-----

Головка экструдера	7 мм, круглая	7×18 мм, продолговатая
Внешний вид (% с рубчиком, n=50)	2	34
Длина [мм] (средн., мин.-макс., n=10)	20,33 (20,29-20,38)	20,68 (20,52-20,84)
Ширина [мм] (средн., мин.-макс., n=10)	9,01 (8,99-9,02)	8,99 (8,96-9,02)
Толщина [мм] (средн., мин.-макс., n=10)	4,32 (4,29-4,34)	4,30 (4,21-4,39)
Сопротивление раздавливанию [N] (средн., n=50), пределы указаны в круглых скобках	292 (211-444) (n=47)	479 (267->1000)

Поскольку испытание на сопротивление раздавливанию выполняют в верхнем пределе диапазона устройства, среднее значение является лишь информативным.

Как можно увидеть из представленной выше таблицы, подпример 2-7 имеет больше оптических дефектов, и экструдат продолговатой формы полнее заполняет таблетирующий пуансон. Сопротивление раздавливанию приблизительно на 60% выше, чем у таблеток из круглого экструдата. Снимок таблеток после испытания также демонстрирует преимущества экструдата продолговатой формы.

Продолговатые Н-образные таблетки:

Пример 2	2-5	2-8
Головка экструдера	7 мм, круглая	7×18 мм, продолговатая
Внешний вид (% с рубчиком, n=50)	44	52
Длина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	21,79 (21,70-21,87)	22,04 (21,97-22,12)
Ширина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	8,62 (8,60-8,65)	8,61 (8,60-8,61)
Толщина [мм] (средн., мин. - макс., n=10)	4,23 (4,20-4,25)	4,24 (4,13-4,34)
Сопротивление раздавливанию [N] (средн., n=50), пределы указаны в круглых скобках	353 (215->1000)	550 (249->1000)

Поскольку испытание на сопротивление раздавливанию выполняют в верхнем пределе диапазона устройства, среднее значение является лишь информативным.

Практически не наблюдается качественных различий между таблетками Н0-образной формы и таблетками Н1-образной формы. Количество таблеток с рубчиками имеет больше сходства между подпримерами 2-5 и 2-8, чем было раньше. Однако этот факт не следует переоценивать из-за более низкого качества экструдатов ручной нарезки.

Результаты in vitro экспериментов с растворением показаны на Фигурах с 6 по 10.

Фигура 6: График растворения примера 1, сформированного в продолговатую таблетку 7×17 мм, средн., n=3.

Фигура 7: График растворения примера 1, сформированного в таблетку Н9-формы 7×17 мм, средн., n=3.

Фигура 8: График растворения примера 2, сформированного в продолговатую таблетку 9×21 мм, средн., n=3.

Фигура 9: График растворения примера 2, сформированного в таблетку Н0-формы 9×21 мм, средн., n=3.

Фигура 10: График растворения примера 2, сформированного в таблетку Н1-формы 8,6×22,6 мм, средн., n=3.

Графики растворения всех изготовленных таблеток показывают ускорение для продолговатых таблеток, сформованных из экструдата продолговатой формы, по сравнению с продолговатыми таблетками, сформованными из цилиндрического экструдата, независимо от формата таблетки.

Степень этого ускорения растворения показывается на Фигурах 11 и 12. При применении головка экструдера продолговатой формы достигается ускорение растворения для отличных от Н-образной формы продолговатых таблеток, которое равноценно ускорению при применении Н-образного таблетировочного пуансона при

изготовлении из экструдата, полученного при помощи цилиндрической головки.

Фигура 11: Растворение для примера 1: сравнение Н9-формата из круглого экструдата с продолговатым форматом из продолговатого экструдата, средн., $n=3$.

Фигура 12: Растворение для примера 2: сравнение Н0-формата из круглого экструдата с продолговатым форматом из продолговатого экструдата, средн., $n=3$.

Из данных растворения становится очевидным, что растворение ускоряется для продолговатых таблеток, сформованных из экструдатов продолговатой формы, по сравнению с полученными из цилиндрических экструдатов. Это ускорение таково, что несомненно позволяет достигать достаточно быстрого растворения для (традиционных) двояковыпуклых продолговатых таблеток, то есть если идет речь о скорости растворения, нет необходимости в продолговатых таблетках в Н-образном формате.

Эти данные были неожиданными и указывают на некоторые структурные изменения в экструдате в зависимости от выбранной головки экструдера или на неизометричный характер экструдата как такового.

Кроме того, экструзия через головки продолговатой формы обеспечивает преимущества, если экструдат подлежит формовке в таблетку продолговатой формы. Разламывания во время испытания на сопротивление раздавливанию при нужных разрушающих усилиях не происходит. Оптические дефекты ("рубчик") могут быть снижены или даже полностью устранены. Отклонения в характере растворения указывают на некоторые структурные изменения в экструдате.

Пример 3

Приготавливали порошковую смесь. Состав указан ниже в таблице:

Пример 3 на одну таблетку [мг]	Формообразующее	[%]
40,0	Трамадол HCL	18,60
122,1	Полиэтиленоксид 7000000	56,80
21,5	Гипромеллоза 100000 мПа·с	10,00
29,2	Макрогол 6000	13,56
0,4	α -Токоферол	0,20
1,8	Лимонная кислота, безводная	0,84
215,0		

Порошковую смесь использовали как основу для следующих подпримеров:

Подпример	Описание
3-1	Продолговатые ломти
3-2	Продолговатые ломти, сложенные вдвое, затем таблетированные

По аналогии с примером 2 экструзию выполняли с применением 7×18 мм головки продолговатой формы. В подпримере 3-1 необработанный экструдированный ломоть исследовали без дальнейшего изменения. В подпримере 3-2 необработанный экструдированный ломоть складывали вдвое, а затем прессовали в таблетки с диаметром 9 мм и радиусом кривизны 7,2 мм.

Профиль высвобождения для трамадола HCL измеряли аналогично примеру 2. Результаты показываються на Фигуре 13.

Формула изобретения

1. Экструдированная из горячего расплава фармацевтическая лекарственная форма с контролируемым высвобождением опиоида, включенного в матрикс, включающий полиалкиленоксид, имеющий средневесовую молекулярную массу как минимум 200000 г/моль, причем лекарственная форма демонстрирует прочность на излом как минимум 300 Н, имеет продолговатую форму с продольным направлением протяженности, с

поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами; причем ядро фармацевтической лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы.

2. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что морфологическая ориентация, вызванная экструзией из горячего расплава, является по сути ортогональной к поперечному направлению протяженности лекарственной формы.

3. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что включает монолитное ядро.

4. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что содержание полиалкиленоксида составляет как минимум 30 мас.% от общей массы лекарственной формы.

5. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что соотношение относительной длины продольного направления протяженности к поперечному направлению протяженности составляет как минимум 1,1:1.

6. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что включает пленочное покрытие.

7. Способ изготовления экструдированной из горячего расплава фармацевтической лекарственной формы с контролируемым высвобождением опиоида, включенного в матрикс, включающий полиалкиленоксид, имеющий средневесовую молекулярную массу как минимум 200000 г/моль, причем лекарственная форма демонстрирует прочность на излом как минимум 300 Н, имеет продолговатую форму с продольным направлением протяженности, с поперечным направлением протяженности, ортогональным продольному направлению протяженности, с передней стороной, противоположной задней стороной и кольцевым ободком между вышеупомянутыми передней и задней сторонами, причем ядро фармацевтической лекарственной формы имеет морфологическую ориентацию, обусловленную экструзией из горячего расплава, которая по сути ортогональна продольному направлению протяженности лекарственной формы, причем способ включает следующие этапы:

(а) экструзия из горячего расплава массы, включающей

- опиоид и

- полиалкиленоксид, имеющий средневесовую молекулярную массу как минимум 200000 г/моль,

через продолговатую головку с получением, таким образом, экструдата с продолговатым поперечным сечением;

(b) нарезание вышеупомянутого экструдата на ломти, имеющие две противоположные поверхности разреза продолговатой формы;

(с) помещение вышеупомянутых ломтей в таблетировочное устройство, включающее верхний пуансон и нижний пуансон, таким образом, чтобы противоположные поверхности продолговатой формы были обращены к вышеупомянутым верхнему и нижнему пуансонам соответственно;

(d) прессовка лекарственных форм из ломтей; и

(е) необязательное нанесение пленочного покрытия.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что предназначен для изготовления лекарственной формы по любому из пп. 1- 6.

9. Способ по п.7 или 8, отличающийся тем, что этап (а) выполняют при помощи двухшнекового экструдера.

10. Способ по п.7, отличающийся тем, что как минимум 50% от общей площади поверхности ломтей, полученных на этапе (b), образуются двумя противоположными поверхностями разреза.

11. Экструдированная из горячего расплава фармацевтическая лекарственная форма,
5 изготавливаемая способом по любому из пп. 7-10.

10

15

20

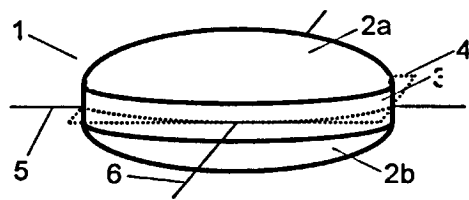
25

30

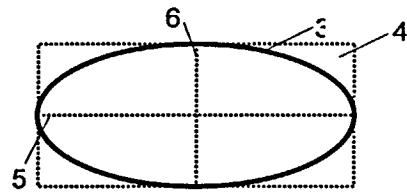
35

40

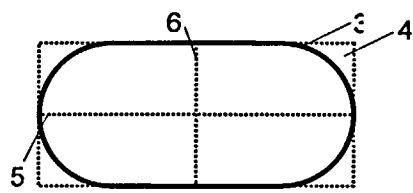
45



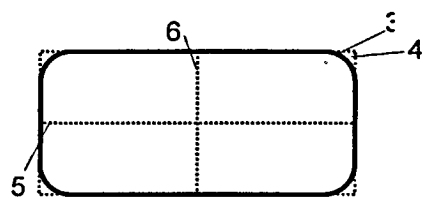
A



B¹

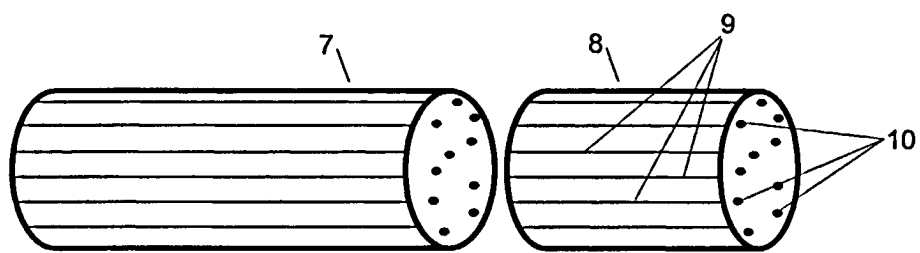


B²

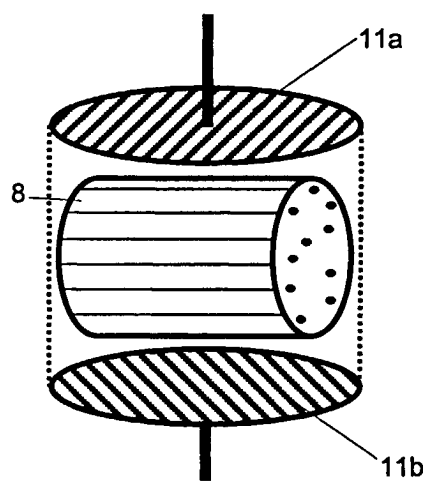


B³

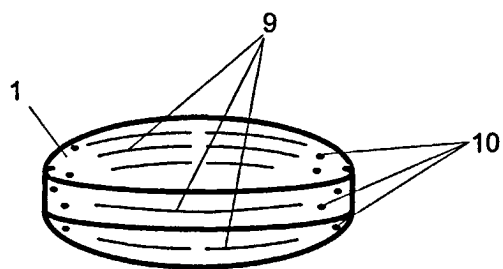
ФИГ. 1



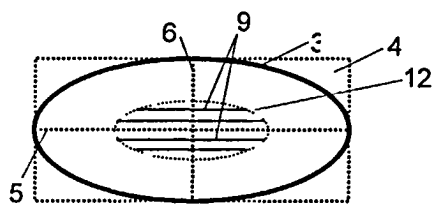
A



B

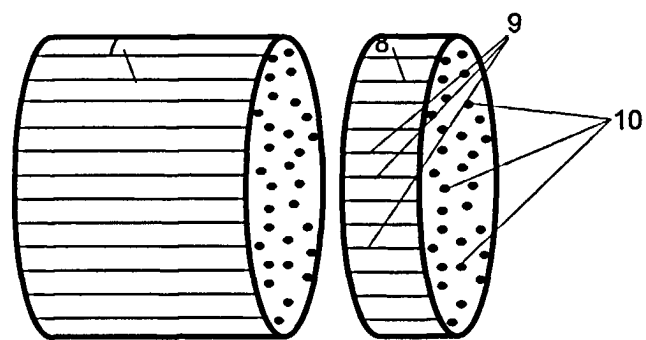


C¹

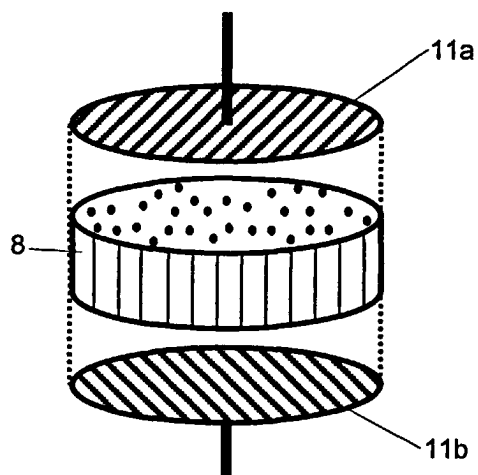


C²

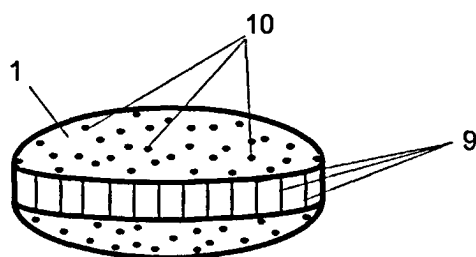
ФИГ. 2



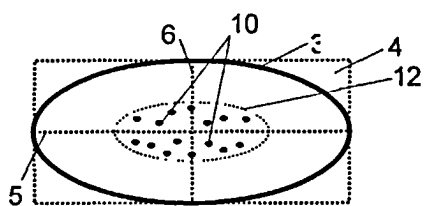
A



B

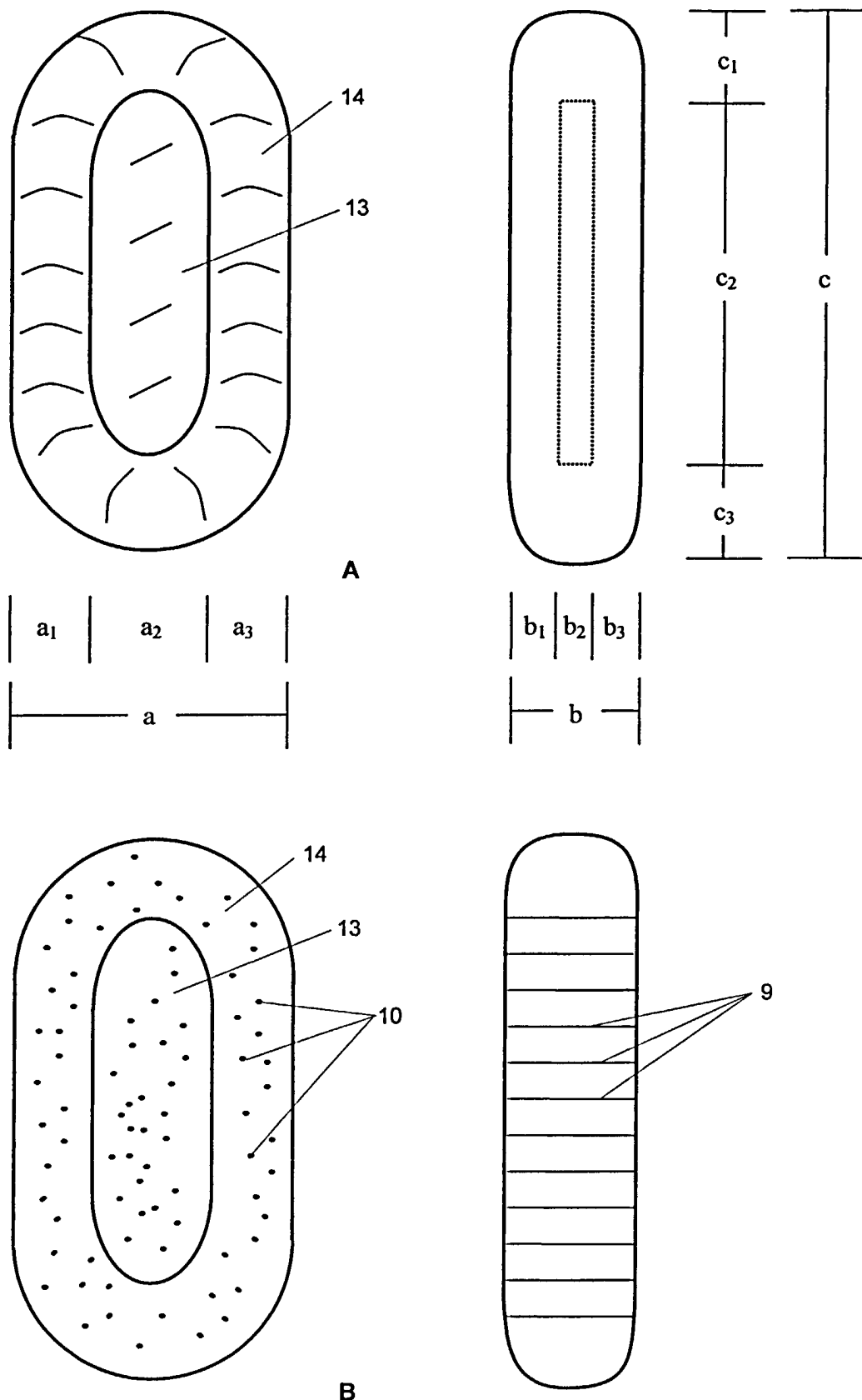


C¹

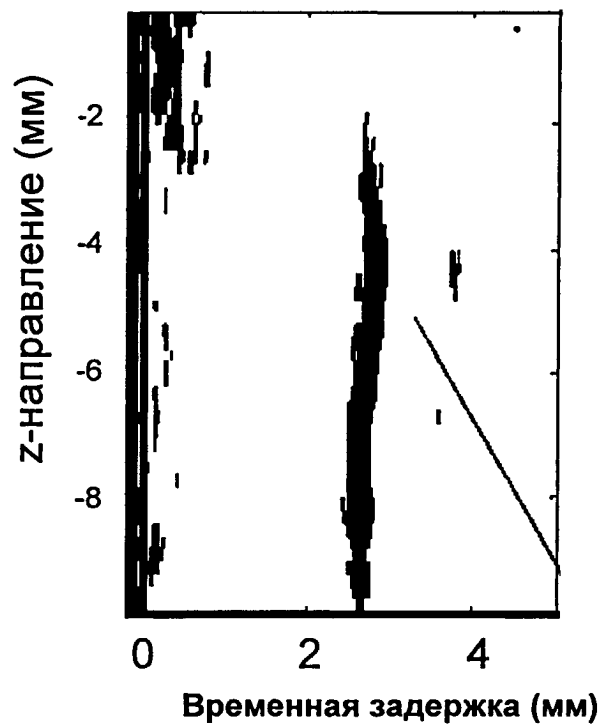


C²

ФИГ. 3

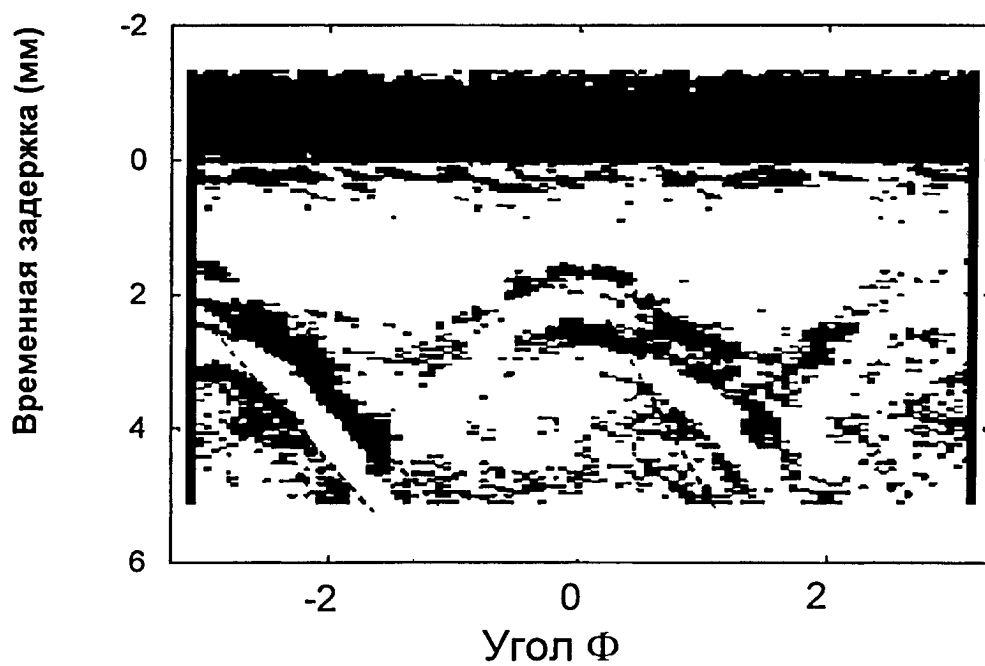


ФИГ. 4



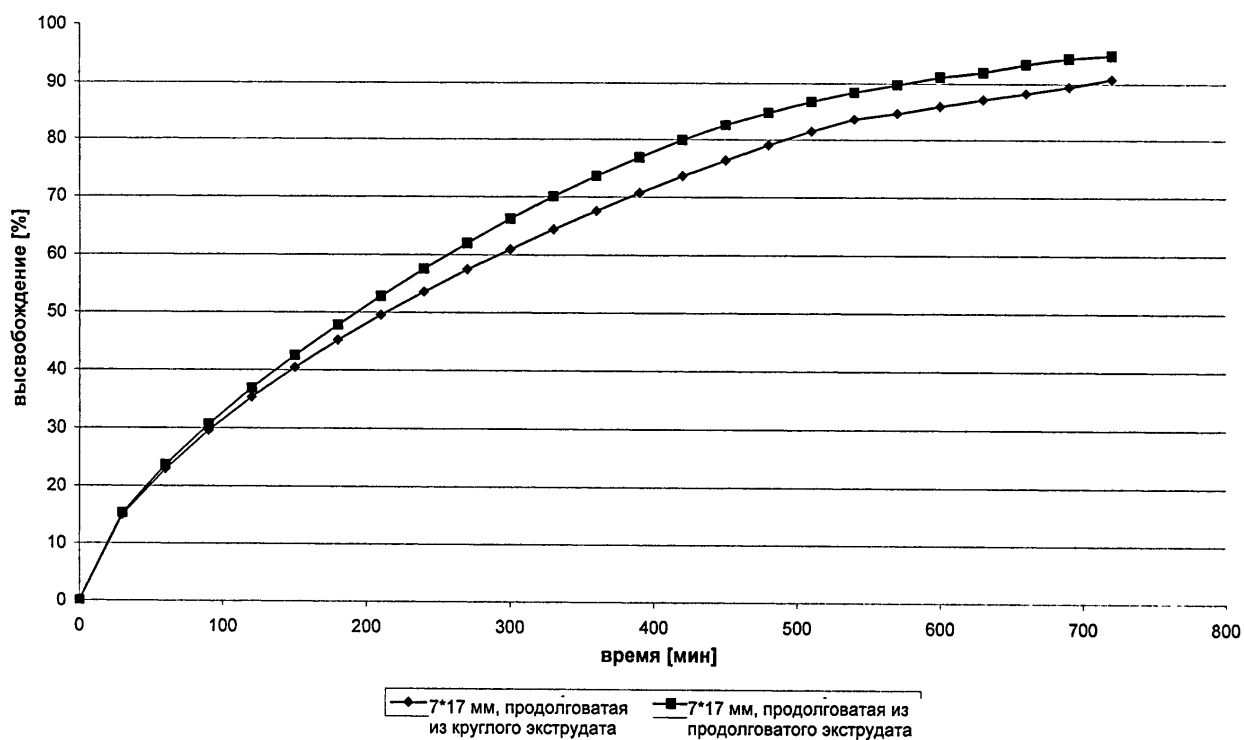
Глубина проникновения в
таблетку

А

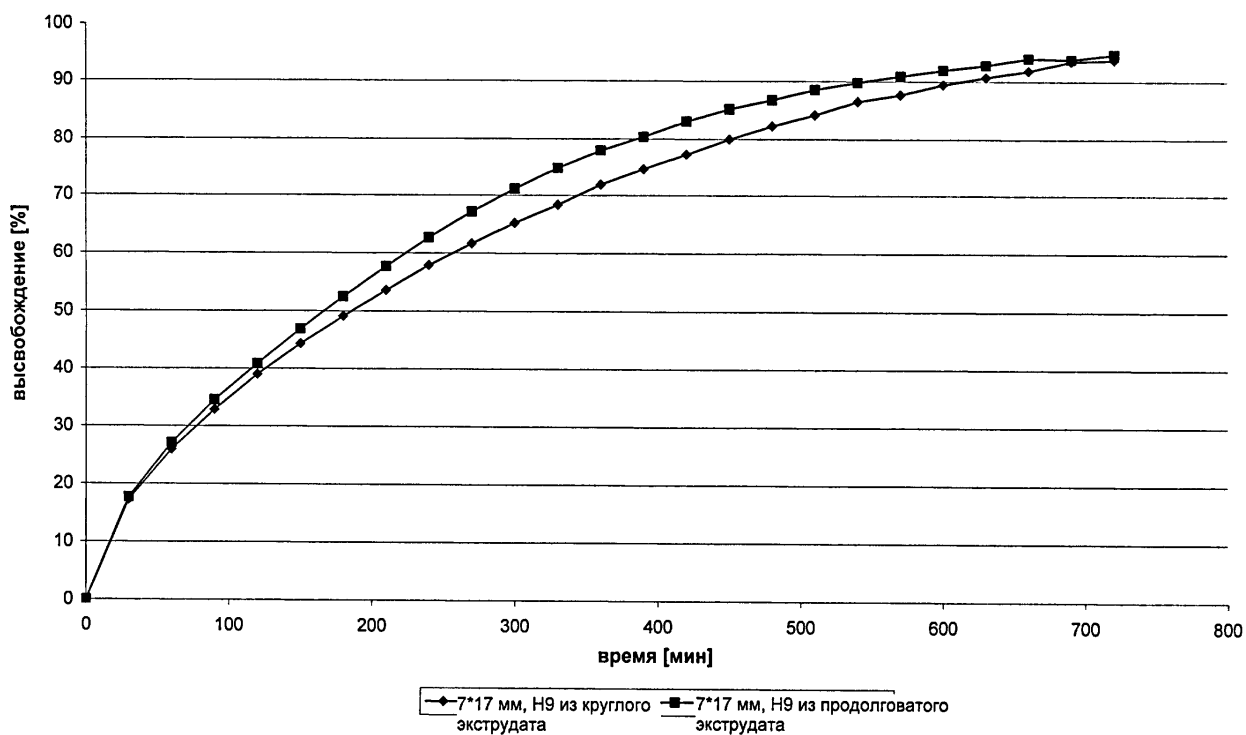


В

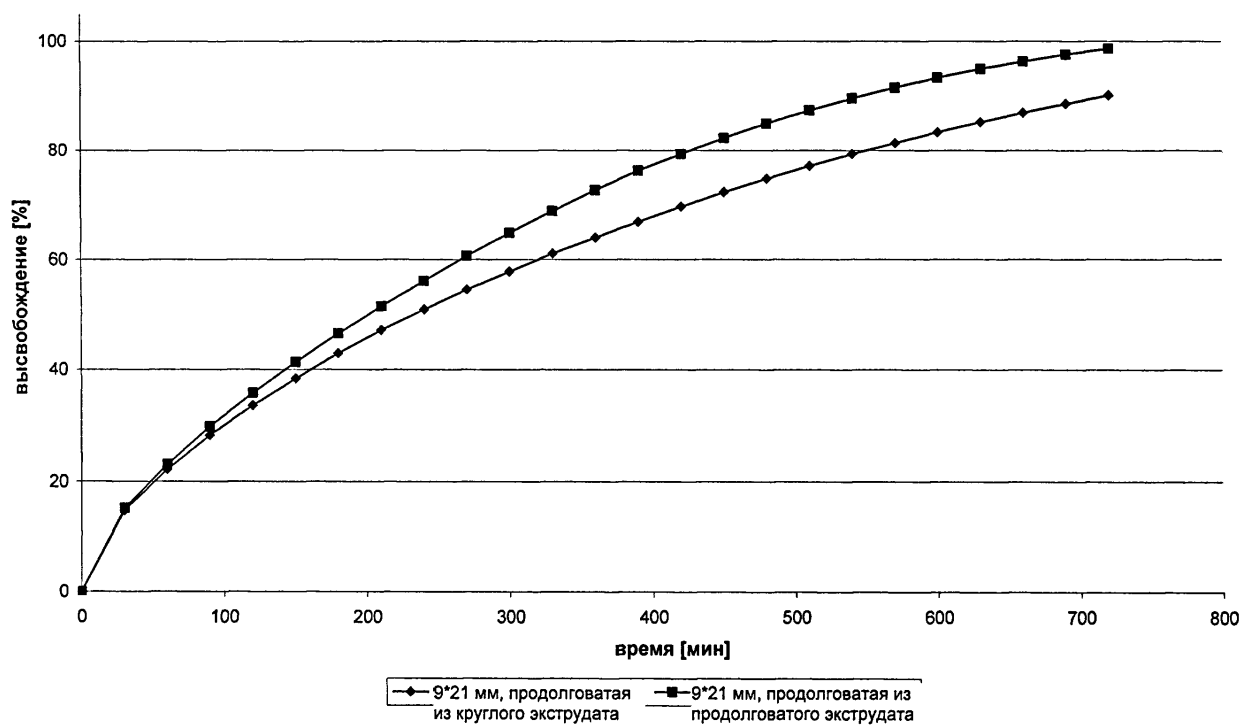
ФИГ. 5



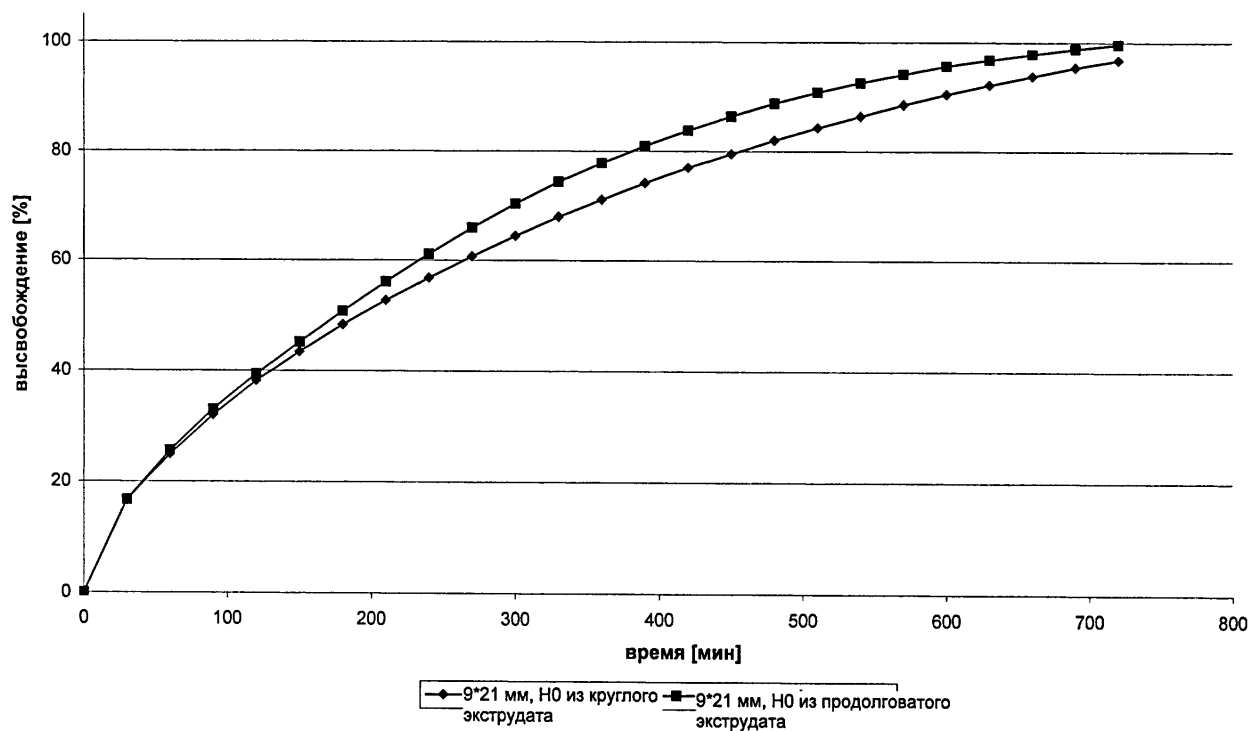
ФИГ. 6



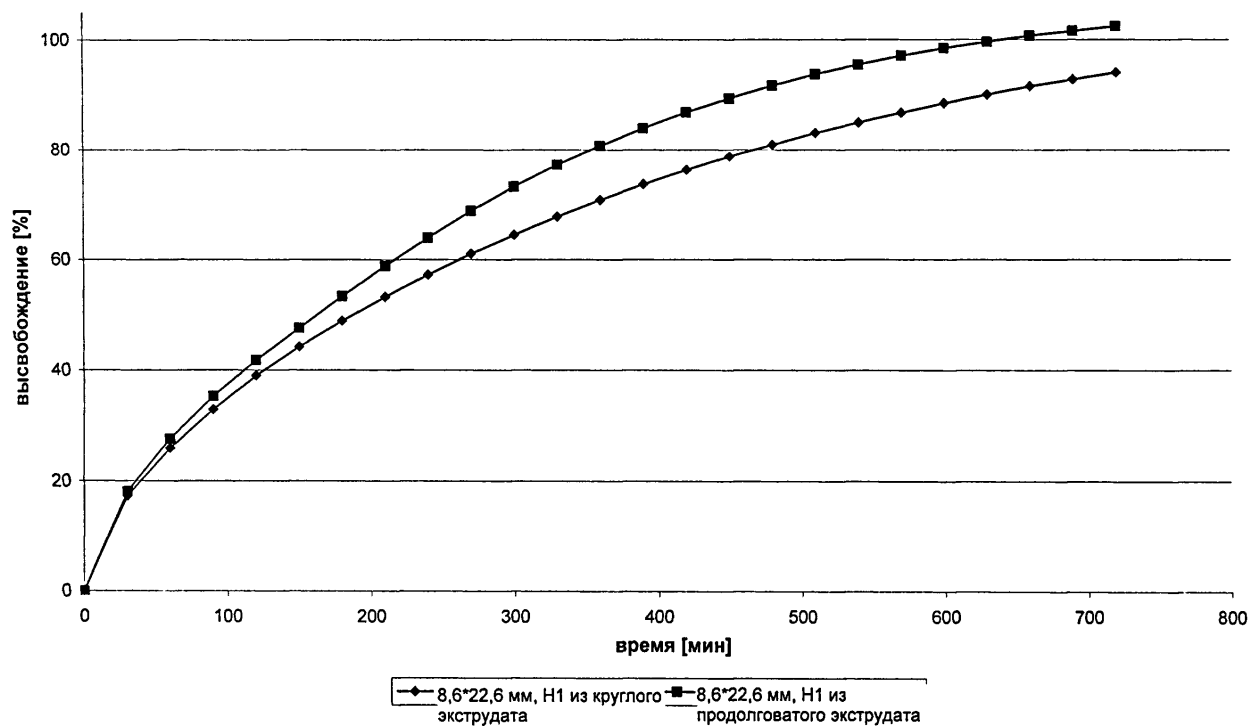
ФИГ. 7



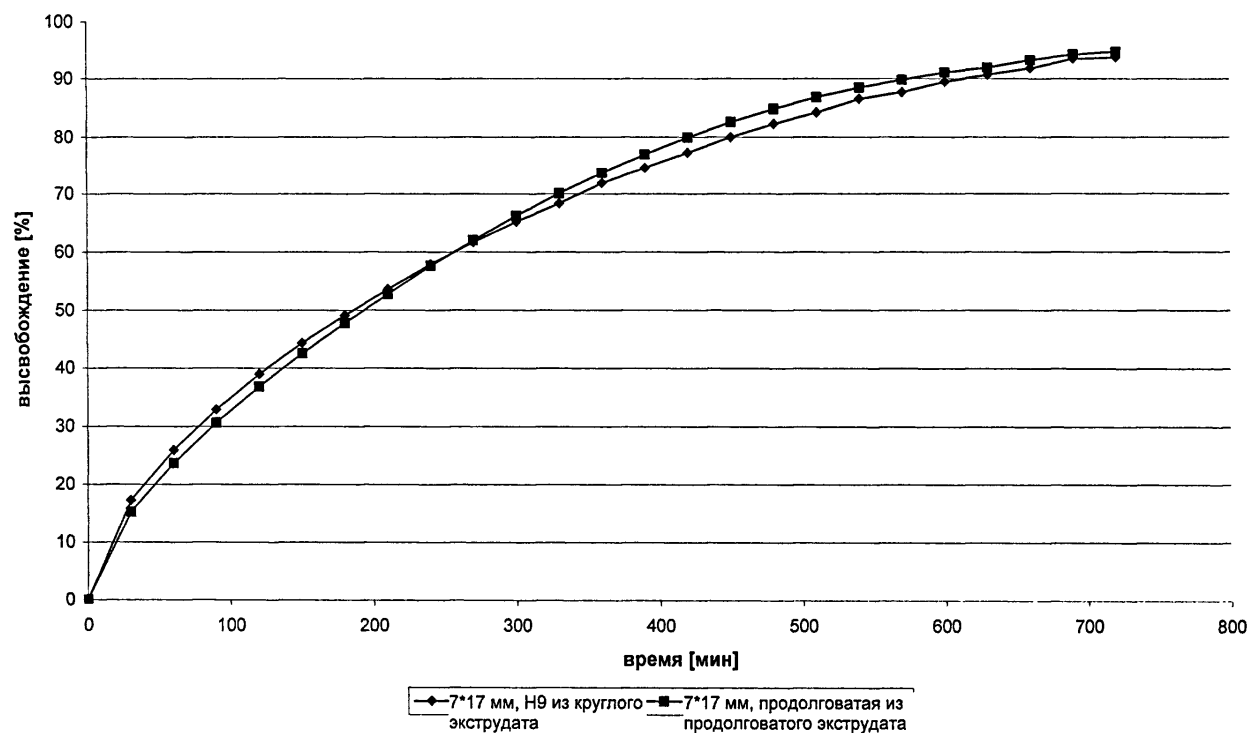
ФИГ. 8



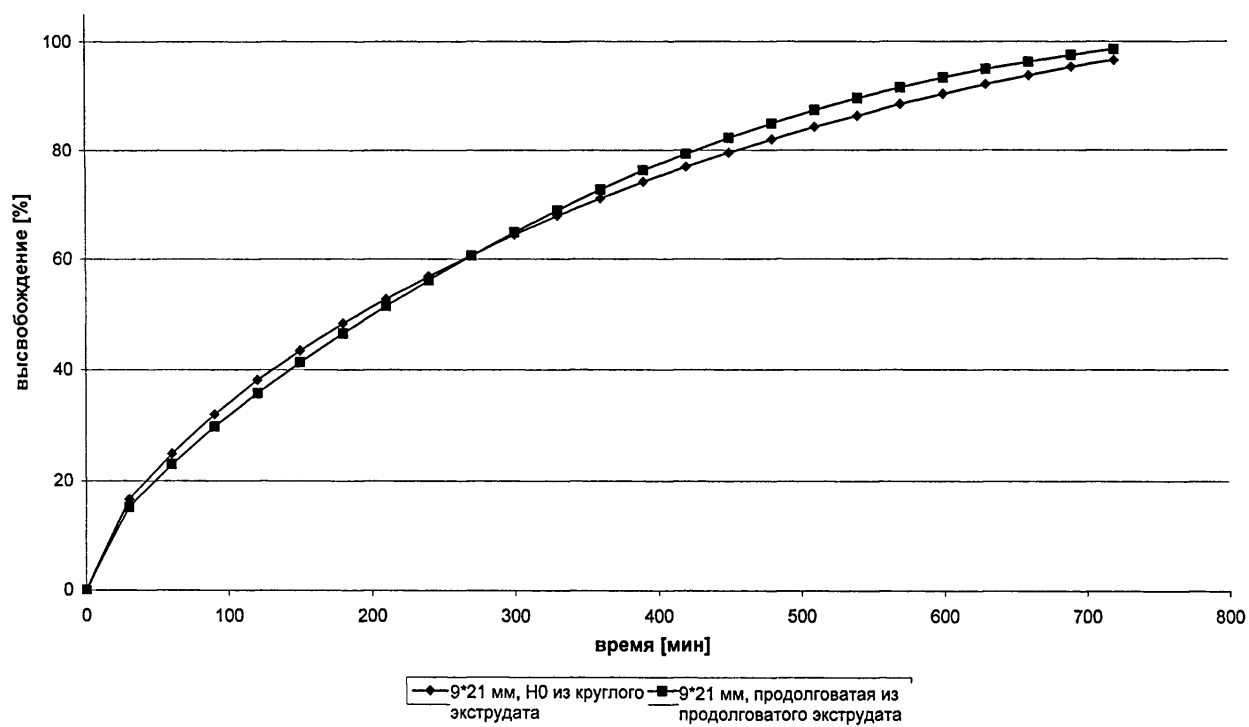
ФИГ. 9



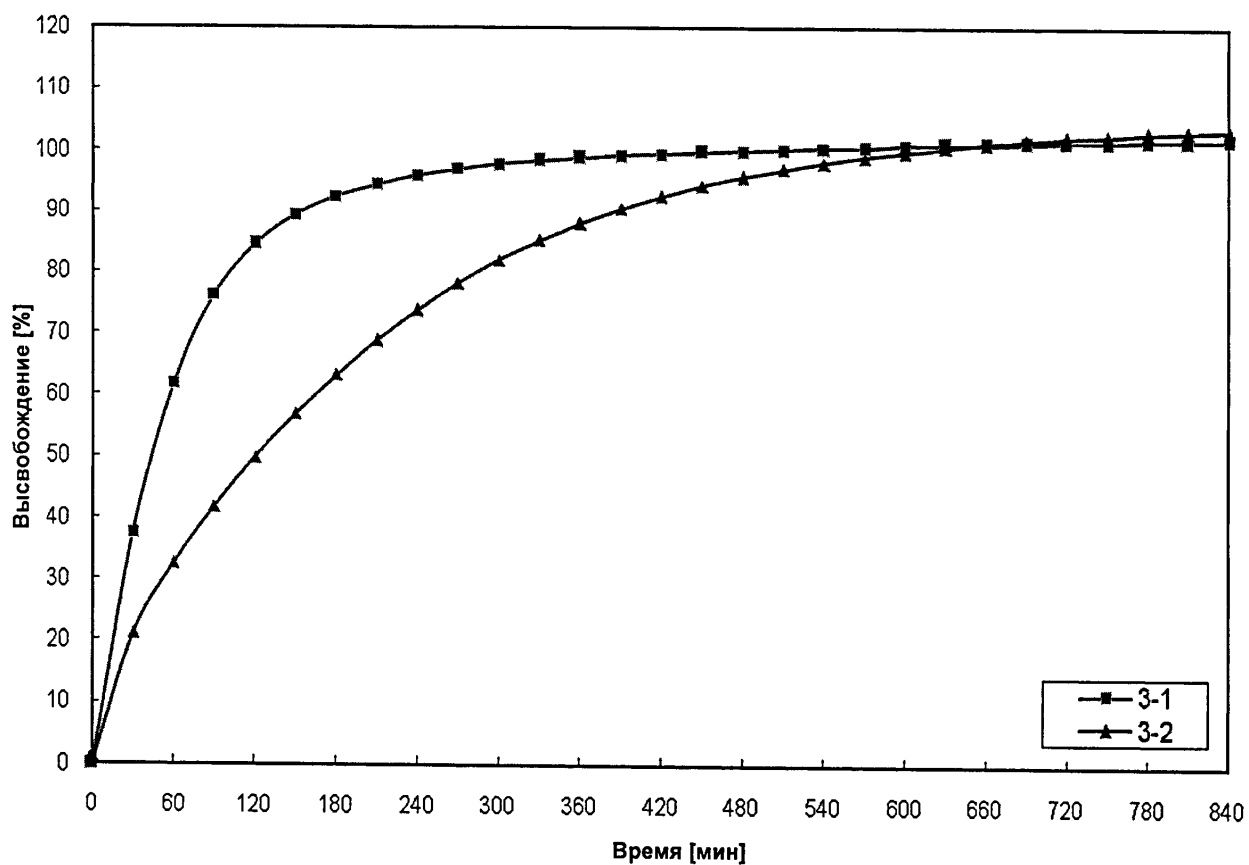
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13