

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 025128

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2016.11.30**

(21) Номер заявки  
**201301232**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.05.02**

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)

---

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЦЕЛЕВОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

---

(31) 10 2011 075 354.0; 10 2011 075 356.7

(56) US-A1-2003068366

(32) 2011.05.05

US-A1-2003077297

(33) DE

WO-A2-2007083323

(43) 2014.03.31

US-A1-2007184110

(86) PCT/EP2012/057996

WO-A2-2006078811

(87) WO 2012/150246 2012.11.08

US-A1-2002054911

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ХЕННИГ АРЦНАЙМИТТЕЛЬ ГМБХ  
УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

Франкас Гернот, Прцикленк Карл-  
Хайнц (DE)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

---

(57) Изобретение относится к лекарственной форме, способу её получения и её применению. Лекарственная форма содержит разные содержащие активное вещество единицы, предназначенные для высвобождения активного вещества так, чтобы можно было моделировать неоднократный дневной приём традиционной лекарственной формы. Лекарственная форма может высвобождать несколько активных веществ.

B1

025128

025128  
B1

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение относится к лекарственной форме, способу её получения и её применению.

#### **Предшествующий уровень техники**

Фармацевтическая технология испытывает продолжающуюся потребность в лекарственных формах, характеризующихся целенаправленным высвобождением активных веществ в желудочно-кишечном тракте человека. Поэтому в уровне техники уже известно большое количество разных лекарственных форм. Например, имеются монолитные лекарственные формы, содержащие активные вещества в полимерной матрице. При поступлении такой лекарственной формы в желудочно-кишечный тракт человека активное вещество растворяется контролируемо. Степень растворения может регулироваться, в частности, за счёт того, что выбирается матричный полимер, постепенно растворяющийся в желудочно-кишечном тракте. В результате растворения матрицы активное вещество высвобождается, растворяется в присутствующей жидкости и всасывается. Другой подход состоит в том, что применяется матричный полимер, который не растворяется, но высвобождает активное вещество через поры. Другими же концепциями предусмотрены осмотические системы, контролирующие высвобождение активных веществ посредством мембранны.

Упомянутые последними лекарственные формы имеют правда своим условием, чтобы активное вещество быстро растворялось как в кислой среде желудка, так и в кишечнике, в котором обычно преобладают показатели pH выше 6. Если же активное вещество растворяется медленнее, чем, например, эродированный матричный полимер, то определяющим для высвобождения активного вещества является не эрозия матричного полимера, а скорость растворения активного вещества. Сходные выводы относятся и к лекарственным формам, содержащим пористые матрицы и основанным на осмотических системах.

Особые проблемы связаны с контролируемым высвобождением таких активных веществ, которые представляют собой слабые основания. Слабые основания в кислой среде желудка подвергаются протонированию и, следовательно, обычно положительно заряжаются. В такой катионной форме активное вещество со слабым основанием хорошо растворимо в воде. После лёгкого растворения активного вещества в такой среде оно последовательно всасывается. Если же в кишечник поступает обычная лекарственная форма с контролируемым высвобождением, то она будет находиться в менее кислой среде. Следовательно, слабо основное активное вещество здесь присутствует уже более не в протонированной форме, а в виде незаряженной молекулы. В такой форме активное вещество является плохо растворимым в воде. Кроме того, количество жидкости, присутствующее в кишечнике для растворения активного вещества, значительно меньше, чем в желудке. Это означает, что активное вещество после попадания лекарственной формы в кишечник очень трудно растворяется, вследствие чего скорость растворения активного вещества определяет высвобождение активного вещества из лекарственной формы и тем самым также скорость всасывания.

Из уровня техники известны некоторые фармацевтические формы введения, содержащие несколько единиц с активным веществом.

В ЕР 0558913 A1 описана форма введения, содержащая два разных вида гранул А и В. Гранулы А высвобождают активное вещество миноциклин в кислой среде быстро, гранулы В имеют покрытие по меньшей мере из двух полимеров, из которых один полимер в воде растворяется быстро, а другой растворяется лишь при pH от 4,5 до 6,5. Следовательно покрытие гранул В не обладает стойкостью против желудочного сока, и уже в желудке начинается высвобождение активного вещества. Миноциклин хорошо растворим в воде, поэтому малый размер частиц не требуется.

В GB 2414668 A описаны лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые предназначены для высвобождения тетрациклинов. Описанные лекарственные формы содержат две таблетки, из которых одна таблетка высвобождает активное вещество быстро, другая замедленно. Диаметр таблеток составляет более 3 мм. Не рекомендуется применять активное вещество в виде небольших частиц.

В WO 99/12524 A1 описаны формы введения с модифицированным высвобождением, в которых содержатся две фракции небольших, содержащих активное вещество единиц. Первая фракция предназначена для быстрого высвобождения активного вещества. Вторая фракция имеет покрытие и высвобождает активное вещество в течение продолжительного времени. Лекарственные формы предназначены для нестероидных противовоспалительных средств (NSAID). Нестероидные противовоспалительные средства обычно являются кислыми веществами, растворяющиеся в желудочном соке хуже, чем в кишечнике. Таким образом, и формы введения согласованы с такой способностью к растворению.

В WO 2004/112756 A1 описаны капсулы, содержащие ингибиторы протонного насоса в субъединицах. Предусмотрено, чтобы в капсулах содержалось основное вещество для защиты ингибитора протонного насоса. Очевидно, что присутствие основного вещества препятствует растворимости основных активных веществ.

В WO 2006/124898 A1 описаны формы введения, содержащие сульфат морфина в виде шариков. Правда, там описана только содержащая активное вещество единица.

Изложенные в общих чертах проблемы уже неоднократно обсуждались в уровне техники. Так, например, в WO 2006/0998865 A2 и WO 2006/099864 A2 описаны лекарственные формы, содержащие плохо растворимое активное вещество циннаризин. Рекомендуется довести определённое весовое соотно-

шение между связующим веществом, наполнителем и другими компонентами до определённых показателей с тем, чтобы можно было вызвать одновременное высвобождение содержащихся в лекарственной форме активных веществ. Правда, новейшие опыты показали, что одного только одновременного высвобождения для многих лекарственных веществ ещё не достаточно. Активное вещество должно также раствориться с тем, чтобы оно могло быть всосано. При этом проблема решена не была.

Таким образом, можно заключить, что традиционные лекарственные формы для контролируемого высвобождения во время применения плохо растворимых активных веществ достигли своих пределов.

### **Сущность изобретения**

Изобретение позволяет получать лекарственные формы с контролируемым высвобождением активных веществ и решает тем самым обозначенную выше в общих чертах проблему. Кроме того, изобретением предусмотрен способ получения таких лекарственных форм, а также их соответствующее применение.

### **Лекарственная форма**

#### **Содержащие активное вещество единицы.**

Лекарственная форма согласно изобретению содержит по меньшей мере одну первую и по меньшей мере одну вторую, а также при необходимости по меньшей мере одну третью содержащие активное вещество единицы. Содержащие активное вещество единицы являются предпочтительно твёрдыми, в частности порошком, шариками или таблетками. Содержащие активное вещество единицы, в частности вторая, присутствуют при этом предпочтительно в виде шариков или таблеток, в частности микротаблеток. Предпочтительно лекарственная форма содержит большое количество вторых и при необходимости большое количество третьих содержащих активное вещество единиц. Также и третья содержащая активное вещество единица имеет вид предпочтительно шариков или таблеток, в частности микротаблеток.

Содержащие активное вещество единицы могут также присутствовать в виде слоев в слоёной таблетке. Приготовленные согласно изобретению лекарственные формы могут быть также, в частности, двухслойными, трёхслойными или многослойными таблетками. Согласно изобретению имеются также лекарственные формы, в которых содержится одна из содержащих активное вещество единиц, например первая или вторая, в виде слоя, а также другая содержащая активное вещество единица в виде, например, шариков или микротаблеток в слое. Лекарственная форма согласно изобретению может быть приготовлена так, что содержащее активное вещество единица будет присутствовать в виде слоя, лежащего между двумя другими слоями. Тогда два других слоя образуют другую содержащую активное вещество единицу. Расположенный между обоими слоями слой может быть, например, первой или второй содержащей активное вещество единицей.

Благодаря такому выполнению становится возможным получить в лекарственной форме различные характеристики высвобождения, причём разные единицы будут различно построены. Разные виды содержащих активное вещество единиц различаются своим составом. Предпочтительно разные виды содержащих активное вещество единиц имеют отличающиеся между собой характеристики высвобождения активного вещества. Лекарственная форма содержит предпочтительно большое количество первых содержащих активное вещество единиц, большое количество вторых содержащих активное вещество единиц и при необходимости большое количество третьих содержащих активное вещество единиц.

Когда в данном описании используется понятие "содержащая активное вещество единица", то это не означает, что лекарственная форма согласно изобретению может содержать только одну из этих единиц. Лекарственные формы согласно изобретению содержат скорее в большинстве случаев большое количество таких единиц. Однако результат по изобретению может быть также достигнут посредством меньшего количества содержащих активное вещество единиц.

Предпочтительно по меньшей мере одна содержащая активное вещество единица содержит наряду с по меньшей мере одним активным веществом также по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в частности все содержащие активное вещество единицы содержат наряду с по меньшей мере одним активным веществом также по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Лекарственная форма согласно изобретению предназначена для контролируемого высвобождения активных веществ, которые, по меньшей мере, при сравнительно высоких показателях pH обладают плохой растворимостью в воде. Это означает, что такие активные вещества плохо растворяются в среде кишечника. Для того чтобы такие активные вещества могли всасываться, они должны конечно раствориться.

Было установлено, что целесообразно выполнить, по меньшей мере, вторую и при необходимости третью содержащие активное вещество единицы с малым диаметром с целью увеличения площади контактирования содержащих активное вещество единиц с присутствующей в желудочно-кишечном тракте жидкостью. В целях облегчения высвобождения активного вещества диаметр содержащих активное вещество единиц, в частности второй и при необходимости третьей единиц предпочтительно не должен превышать 7,5 мм. Предпочтительно диаметр этих содержащих активное вещество единиц составляет не более 5,5 мм, особо предпочтительно не более 3 мм, в частности диаметр содержащих активное вещество единиц составляет менее 3 мм. В частности, предпочтительны содержащие активное вещество единицы, диаметр которых составляет не более 2 мм, особо предпочтительно не более 1,8 мм.

Если не указано иное, то под понятием "диаметр" понимается такой диаметр, который содержащие активное вещество единицы имеют на их наиболее утолщённом участке.

Если содержащие активное вещество единицы становятся слишком малыми, то затрудняется производство и обращение с ними. Поэтому диаметр содержащих активное вещество единиц, в частности второй и необязательной третьей единиц, составляет предпочтительно не менее 0,1 мм, также предпочтительно не менее 0,2 мм, в частности не менее 0,5 мм и также предпочтительно не менее 1 мм. Благодаря таким малым диаметрам единиц достигается эффект, при котором содержащиеся активные вещества или активное вещество там, где присутствует мало жидкости, в частности в кишечнике, лучше растворяются. Правда может оказаться целесообразным придавать указанный выше малый диаметр всем содержащим активное вещество единицам, при этом такие варианты выполнения также входят в состав изобретения.

Для создания по возможности большой поверхности и, следовательно, для повышения скорости растворения содержащих активное вещество единиц и таким образом активного вещества лекарственная форма согласно изобретению содержит предпочтительно не менее 10 содержащих активное вещество единиц. Предпочтительно лекарственная форма согласно изобретению даже содержит не менее 20, предпочтительно не менее 30 и особо предпочтительно не менее 40 содержащих активное вещество единиц. Также соответствуют изобретению варианты выполнения, в которых используются не менее 100 содержащих активное вещество единиц. Правда следует иметь в виду, что лекарственная форма согласно изобретению не должна быть слишком большой, так как в противном случае может затрудниться её приём. Поэтому лекарственная форма согласно изобретению содержит предпочтительно не более 500 содержащих активное вещество единиц. Предпочтительно лекарственная форма содержит не более 400, также предпочтительно не более 200 и особо предпочтительно не более 150 содержащих активное вещество единиц.

Содержащие активное вещество единицы, в частности вторые и при необходимости третьи, имеют предпочтительно площадь поверхности не менее 5  $\text{мм}^2$ , предпочтительно не более 2000  $\text{мм}^2$ . В частности, эти содержащие активное вещество единицы имеют площадь поверхности не менее 25  $\text{мм}^2$ , также предпочтительно не менее 50  $\text{мм}^2$ , в частности не более 1500  $\text{мм}^2$ , также предпочтительно не более 1000  $\text{мм}^2$ . Большие площади поверхности облегчают растворение единиц и, следовательно, растворение и всасывание активного вещества или активных веществ.

В принципе содержащие активное вещество единицы могут иметь любую возможную форму. Правда выяснилось, что целесообразно выполнять содержащие активное вещество единицы, в частности, вторую и при необходимости третью, сферической (например, в виде шариков) или цилиндрической формы (например, в виде таблеток).

В частности, вторая и при необходимости третья содержащие активное вещество единицы являются твёрдыми телами с объёмом соответственно не менее 1  $\text{мм}^3$ , предпочтительно не менее 3  $\text{мм}^3$ , особо предпочтительно не менее 5  $\text{мм}^3$ . Минимальный размер необходимо соблюдать для обеспечения хорошей обрабатываемости. Для хорошей растворимости объём единиц не должен превышать величину, составляющую предпочтительно 20  $\text{мм}^3$ , более предпочтительно 10  $\text{мм}^3$  и наиболее предпочтительно 8,5  $\text{мм}^3$ .

Первая содержащая активное вещество единица, напротив, может иметь вид порошка или порошковой смеси. Это потому возможно, что первая содержащая активное вещество единица не должна обладать стойкими к желудочному соку свойствами, так как она должна высвободить первое активное вещество по возможности немедленно.

Согласно предпочтительному варианту выполнения вторые и необязательно третью содержащие активное вещество единицы представляют собой шарики, согласно же другому варианту выполнения - таблетки, в частности микротаблетки. Согласно ещё одному варианту выполнения изобретения шарики и таблетки, в частности микротаблетки, могут применяться в комбинации.

Состав лекарственной формы, при котором она содержит по меньшей мере одну первую по меньшей мере одну вторую и при необходимости по меньшей мере одну третью содержащие активное вещество единицы, обеспечивает последовательное высвобождение плохо растворимых и/или иных активных веществ, в результате чего может моделироваться многократная суточная дача активного или активных веществ.

Вторая содержащая активное вещество единица.

Как отмечалось выше, лекарственная форма содержит по меньшей мере одну первую и по меньшей мере одну вторую содержащие активное вещество единицы, в частности большое количество вторых содержащих активное вещество единиц. Обусловленное этим преимущество заключается в возможности гибкого приведения в соответствие разных содержащих активное вещество единиц с растворимостью активного или активных веществ.

Согласно предпочтительному варианту выполнения первая содержащая активное вещество единица приготовлена таким образом, что при контакте с желудочным соком она быстро растворяется и высвобождает первое активное вещество и другие при необходимости активные вещества. Если же первое активное вещество, что предпочтительно согласно изобретению, представляет собой слабое основание, то в кислой среде желудка оно преимущественно подвергается протонированию, вследствие чего оно растворяется и всасывается. В результате очень быстро после приёма происходит всасывание соответствующего количества активного вещества, в то время как та часть активного вещества, которая находится во второй и при необходимости третье единицах, остаётся без воздействия.

Предпочтительно, чтобы вторая содержащая активное вещество единица была приготовлена так, чтобы первое активное вещество из этой единицы в желудке пока не высвобождалось. Это достигается предпочтительно за счёт того, что во второй единице содержится полимер, не растворимый в среде желудка. Таким образом, первое активное вещество сохраняется защищенным во второй содержащей активное вещество единице от жидкости в желудке, не растворяется и не всасывается. В частности, этот полимер может образовывать матрицу, в которой диспергировано первое активное вещество (далее: матрица активного вещества). Ниже полимер матрицы называется "матричным полимером".

Матричный полимер может быть растворимым и нерасторимым в желудочном соке. Если он не растворим в воде, то вторая содержащая активное вещество единица не должна иметь стойкого к желудочному соку покрытия, так как матричный полимер самостоятельно может предупредить высвобождение активного вещества. Если же матричный полимер растворим в желудочном соке, то предпочтительно нанести на вторую содержащую активное вещество единицу стойкое к желудочному соку покрытие.

Следовательно, вторая содержащая активное вещество единица может иметь покрытие из полимера, в частности не растворимого в желудочном соке полимера. Соответствующие полимеры среднему специалисту известны и ниже они будут называться "полимерами для покрытия".

#### Покрытие.

Предпочтительно вторая содержащая активное вещество единица приготовлена с покрытием из полимера для покрытия. Это покрытие содержит предпочтительно полимер для покрытия, содержащий кислотные группы, которые заряжены в депротонированном состоянии. Полимеры для покрытия с содержанием таких кислотных групп растворяются в основной среде кишечника лучше других полимеров. Однако в кислой среде желудка они не растворяются, они не растворимы в желудочном соке. Предпочтительно полимер для покрытия содержит в расчёте на мономер не менее 0,3 кислотной функции. Кислотная функция может быть группой карбоновой кислоты. Согласно особо предпочтительным вариантам выполнения полимер для покрытия представляет собой полимер, в котором содержатся мономеры метакриловой кислоты, в частности, например, Eudragit® L-100-55.

Другими предпочтительными полимерами для покрытия являются производные целлюлозы, в частности такие, которые этерифицированы органическими кислотами. Органические кислоты могут быть ароматическими и/или алифатическими, при этом согласно предпочтительному варианту выполнения применяется производное целлюлозы, которое прошло как ароматическую, так и алифатическую этерификацию. Предпочтительно органические кислоты не должны содержать более 10 атомов углерода, предпочтительно они должны содержать не менее 2 атома углерода. Согласно предпочтительному варианту выполнения полимером для покрытия служит ацетатфталат целлюлозы.

Также в качестве производных целлюлозы могут применяться и простые эфиры целлюлозы. В таком случае предпочтительно применять целлюлозу, которая этерифицирована короткоцепочечными алкильными остатками. "Короткоцепочный" означает, что алкильные остатки содержат до четырёх атомов углерода. Кроме того, алкильные остатки являются предпочтительно не разветвлёнными. Особо предпочтительным простым эфиром целлюлозы является этилцеллюлоза.

Также может применяться в качестве полимера для покрытия шеллак.

В полимер для покрытия предпочтительно добавляется мягчитель, которым может служить триацетат глицерина.

В частности, покрытие второй содержащей активное вещество единицы содержит предпочтительно полимер для покрытия, который растворяется в верхнем отделе кишечника при pH не менее 6. Среднему специалисту такие полимеры для покрытия известны. Согласно варианту выполнения применяется полимер для покрытия, представляющий собой сополимер из мономеров метакриловой кислоты и алкилметакрилата. При этом количественное соотношение между кислотными мономерами и мономерами сложного эфира, являющимися исходными материалами для этого полимера для покрытия, составляет предпочтительно по меньшей мере 45 : 55, особо предпочтительно 70 : 30.

При таком покрытии достигается эффект, при котором вторая содержащая активное вещество единица начинает растворяться только при pH не менее 6. Такой показатель pH обычно преобладает в верхнем отделе кишечника (верхней кишке).

Таким образом, формирование лекарственной формы согласно изобретению позволяет регулировать характеристику высвобождения, которая означает больше, чем только фазу высвобождения активного вещества. После первой фазы высвобождения в желудке, чему способствовала первая содержащая активное вещество единица, в верхнем отделе кишечника протекает вторая фаза высвобождения, вызванная распадом второй содержащей активное вещество единицы, в результате чего заметно пролонгируется высвобождение активного вещества.

Согласно изобретению покрытие на второй содержащей активное вещество единице состоит предпочтительно по меньшей мере на 90 вес.% из полимера для покрытия и мягчителя. Предпочтительно покрытие состоит по меньшей мере на 95 вес.%, предпочтительно по меньшей мере на 98 вес.%, из указанных обоих компонентов.

Матрица активного вещества.

Поскольку в кишечнике человека присутствуют лишь ограниченные количества жидкости, то пока-

зано поддерживать растворение первого активного вещества в кишечнике. Это может достигаться применением большого количества небольших содержащих активное вещество единиц, которые описаны выше. В качестве альтернативы или дополнительно первое активное вещество может быть тонко диспергировано во второй содержащей активное вещество единице. "Тонко диспергированный" означает, что активное вещество распределено в виде небольших частиц в матрице активного вещества.

Если такая содержащая активное вещество единица имеет покрытие, то матрица активного вещества, как описано выше, может состоять из того же материала, что и покрытие, или же из другого материала.

Кроме того, вторая содержащая активное вещество единица предпочтительно содержит первое активное вещество, диспергированное в матрицу активного вещества. В таком случае матрица активного вещества будет содержать в себе диспергированное активное вещество и диспергатор.

Диспергатор может содержать матричный полимер или состоять из него. Матричный полимер представляет собой предпочтительно водорастворимый полимер. Предпочтительными водорастворимыми матричными полимерами служат поливинилпирролидон, водорастворимые целлюлозы, полиэтилен-кгликоли и полаксамеры. Особо предпочтительны гидроксипропилметилцеллюлоза и полиэтиленгликоли, в частности, со средними молекулярными массами от 6000 до 20000.

В качестве альтернативы матричным полимером может служить тот же полимер, что и полимер для покрытия содержащей активное вещество единицы. Если в качестве матричного полимера применяется поливинилпирролидон, то его средняя молекулярная масса должна находиться в диапазоне от 10000 до 100000, особо предпочтительно от 25000 до 60000.

Было установлено, что способность к растворению первого активного вещества может быть существенно повышена, если весовое соотношение между первым активным веществом и матричным полимером во второй содержащей активное вещество единице и предпочтительно также в физико-химической третий единице составит не более 1:1, т.е. активное вещество присутствует самое большое в количестве, соответствующем массе матричного полимера. Особо предпочтительно это соотношение составляет не более 1:2, также предпочтительно не более 1:2,3. Если доля матричного полимера в этом соотношении составляет меньше, то он не может более в достаточной степени способствовать растворению первого активного вещества. Если же количество матричного полимера превышает количество активного вещества, то растворение даже плохо растворимых активных веществ резко возрастает.

В принципе количество матричного полимера может выбираться произвольно большим в пределах диапазона, кажущегося среднему специалисту оптимальным. С тем, чтобы масса содержащей активное вещество единицы и, следовательно, всей лекарственной формы не была слишком завышена, соотношение между активным веществом и матричным полимером не должно превышать значение 1:15. Согласно предпочтительным вариантам выполнения нижний предел такого соотношения составляет не менее 1:10.

Кроме того, матрица активного вещества может содержать комплексообразователь. Предпочтительными комплексообразователями служат циклодекстрины. Также и сложные эфиры жирных кислот, в частности сложные эфиры сахарозы-жирной кислоты, могут содержаться во второй содержащей активное вещество единице. Перечисленные вещества могут содержаться в матрице активного вещества и оказывать положительное воздействие на растворимость первого активного вещества.

Согласно предпочтительным вариантам выполнения матрица активного вещества состоит по меньшей мере на 50 вес.%, предпочтительно по меньшей мере на 70 вес.% и особо предпочтительно по меньшей мере на 90 вес.% из одного или нескольких названных выше веществ (комплексообразователя, сложных эфиров жирных кислот, матричного полимера), в частности, из одного или нескольких упомянутых полимеров.

Резюмируя, можно отметить, что вторая содержащая активное вещество единица содержит предпочтительно матрицу активного вещества, в которой диспергировано первое активное вещество. Кроме того, содержащая активное вещество единица имеет предпочтительно покрытие, в котором присутствует полимер для покрытия. Кроме того, вторая содержащая активное вещество единица может содержать в себе второе активное вещество.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит по меньшей мере одну содержащую активное вещество единицу такого рода, однако она предпочтительно содержит большое количество таких единиц, а именно, в частности, не менее 10, предпочтительно не менее 30, более предпочтительно не менее 100.

Вторая содержащая активное вещество единица присутствует предпочтительно в виде шарика, слоя в слоистой таблетке или таблетки. Это относится предпочтительно и к физико-химической третей содержащей активное вещество единице. В особо предпочтительных вариантах выполнения необязательно содержащая активное вещество единица отличается от второй содержащей активное вещество единицы только матричным полимером и/или полимером для покрытия.

Третья содержащая активное вещество единица.

В особо предпочтительных вариантах выполнения лекарственная форма согласно изобретению содержит наряду с первой и второй содержащими активное вещество единицами дополнительно по меньшей мере одну третью содержащую активное вещество единицу.

Третья содержащая активное вещество единица предпочтительно выполнена, по существу, подобно

второй содержащей активное вещество единице с условием, что эта единица предназначена для высвобождения первого активного вещества в нижнем отделе кишечника (подвздошная кишка, толстая кишка).

В нижнем отделе кишечника показатели pH выше, чем в его верхнем отделе. Поэтому третья содержащая активное вещество единица предпочтительно снабжена покрытием, которое растворимо только при pH не менее 7. Среднему специалисту такие покрытия известны. В частности, в качестве такого покрытия может применяться полимерное покрытие. Предпочтительно такое покрытие приготавливается путём смешения Eudragit® L100 и Eudragit® S100. Соотношение смеси составляет при этом предпочтительно 1-10:5-10 от массы.

Eudragit® L100 соответствует поли(метакриловая кислота-ко-метилметакрилату) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S100 соответствует поли(метакриловая кислота-ко-метилметакрилату) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® L100-55 соответствует поли(метакриловая кислота-ко-этилакрилату) 1:1 (CAS 25212-88-8).

Согласно изобретению покрытие третьей содержащей активное вещество единицы состоит предпочтительно по меньшей мере на 90 вес.% из полимера для покрытия и мягчителя. Предпочтительно покрытие состоит по меньшей мере на 95 вес.%, в частности по меньшей мере на 98 вес.% из этих обоих компонентов.

В частности, третья содержащая активное вещество единица содержит покрытие, в которое входит полимер для покрытия, растворяющийся в нижнем отделе кишечника при pH не менее 7. Среднему специалисту такие полимеры для покрытия известны. Предпочтительно применяется полимер для покрытия, которым является сополимер, состоящий из мономеров метакриловой кислоты и алкилметакрилата. При этом количественное соотношение между кислотными мономерами и мономерами сложного эфира составляет по меньшей мере 25:75, не более 40:60. Кроме того, этот полимер может также применяться в качестве матричного полимера, вследствие чего третья содержащая активное вещество единица содержит матрицу из этого полимера. Тогда активное вещество диспергируется предпочтительно в матрице. Предпочтительными матричными полимерами в третьей содержащей активное вещество единице являются водорастворимые полимеры. Предпочтительными водорастворимыми матричными полимерами являются поливинилпирролидон, водорастворимые целлюлозы, полиэтиленгликоли и полоксамеры. Особо предпочтительны гидроксипропилметилцеллюлоза и полиэтиленгликоли, в частности, при средних молекулярных массах от 6000 до 20000.

В качестве альтернативы матричным полимером может служить тот же полимер, что и полимер для покрытия этой содержащей активное вещество единицы. Если поливинилпирролидон применяется в качестве матричного полимера, то его средняя молекулярная масса должна составлять от 10000 до 100000, особо предпочтительно от 25000 до 60000.

Было установлено, что способность к растворению первого активного вещества может быть существенно увеличена, если весовое соотношение между первым активным веществом и матричным полимером в третьей содержащей активное вещество единице составит не более 1:1, т.е. активное вещество присутствует в максимальном количестве, соответствующем массе матричного полимера. Особо предпочтительно такое соотношение составляет не более 1:2, также предпочтительно не более 1:2,3. Если для матричного полимера в этом соотношении меньше, то часто матричный полимер не может более достаточно способствовать растворению первого активного вещества. Если же количество матричного полимера больше количества активного вещества, то растворимость даже плохо растворимых активных веществ резко возрастает.

В принципе количество матричного полимера может выбираться средним специалистом произвольно высоким в оптимальном по его мнению диапазоне. С тем чтобы масса содержащей активное вещество единицы и, следовательно, всей лекарственной формы была бы не слишком большой, соотношение между активным веществом и матричным полимером не должны быть ниже значения 1:15. Согласно предпочтительным вариантам выполнения нижний предел этого соотношения составляет по меньшей мере 1:10.

Также и третья содержащая активное вещество единица может содержать комплексообразователь. Предпочтительными комплексообразователями являются циклодекстрины. Также сложные эфиры кислот жирного ряда, в частности сложные эфиры сахарозы-кислот жирного ряда, могут содержаться в третьей содержащей активное вещество единице. Перечисленные вещества могут содержаться в матрице активного вещества и оказывать положительное влияние на растворимость первого активного вещества. Согласно предпочтительным вариантам выполнения матрица активного вещества состоит по меньшей мере на 50 вес.%, предпочтительно по меньшей мере на 70 вес.%, особо предпочтительно по меньшей мере на 90 вес.%, из одного или нескольких приведённых выше веществ (комплексообразователя, сложного эфира жирных кислот, полимера), в частности из одного или нескольких из упомянутых полимеров.

Поскольку вторая и третья содержащие активное вещество единицы в предпочтительном варианте выполнения отличаются между собой только полимером для покрытия, то сказанное выше о второй содержащей активное вещество единице действительно также и для третьей содержащей активное вещество единицы.

Резюмируя, можно отметить, что третья содержащая активное вещество единица содержит пред-

пochtительно матрицу активного вещества, в которой диспергировано первое активное вещество. Кроме того, содержащая активное вещество единица имеет предпочтительно покрытие, в котором присутствует полимер для покрытия. Кроме того, вторая содержащая активное вещество единица может содержать в себе второе активное вещество.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит по меньшей мере одну содержащую активное вещество единицу такого рода, однако она содержит предпочтительно большое количество таких единиц, а именно, в частности, не менее 10, предпочтительно не менее 30, также предпочтительно не менее 100.

Третья содержащая активное вещество единица присутствует предпочтительно в виде шарика, слоя в слоистой таблетке или таблетки.

#### Первое активное вещество.

Содержащие активное вещество единицы содержат по меньшей мере одно первое активное вещество. Первое активное вещество является предпочтительно слабо основным. "Слабо основной" означает, что первое активное вещество имеет показатель рК<sub>B</sub> не менее 2,0. Поэтому первое активное вещество в лекарственной форме согласно изобретению представляет собой предпочтительно такое активное вещество, которое содержит по меньшей мере одну аминогруппу. Первое активное вещество обладает предпочтительно при pH 1,1 растворимостью в воде, составляющей менее 10 мг/мл.

"Плохо растворимый" и "нерасторимый" означают в данном описании в сомнительном случае предпочтительно то, что обозначенное так вещество обладает в соответствующей среде растворимостью менее 0,5 моль/л, в частности менее 0,1 моль/л. "Расторимый в желудочном соке" означает в сомнительном случае предпочтительно то, что обозначенное так вещество обладает в водном растворе при pH 1,1 растворимостью, составляющей менее 0,5 моль/л, в частности менее 0,1 моль/л.

"Расторимый" или "хорошо растворимый" относятся предпочтительно к веществам, обладающим большей способностью к растворению, чем вещества, охарактеризованные выше как "плохо растворимые" и "нерасторимые".

Когда в данном описании встречается понятие "большое количество", то в сомнительном случае под ним следует иметь в виду количество более 10.

Первое активное вещество выбирается предпочтительно из активных веществ с плохой растворимостью в водной среде, а также в кислой и/или щелочной среде, в частности имеются в виду активные вещества из группы противогистаминных средств и/или антагонистов кальция. Согласно особо предпочтительному варианту выполнения первым активным веществом является циннаризин или его соль.

В принципе каждое активное вещество может давать эффект после введения в составе лекарственной формы согласно изобретению, которое должно вводиться трижды в день при использовании лекарственных форм с быстрым высвобождением активного вещества.

Примерами активных веществ и их классов, которые могут предпочтительно применяться в качестве первого активного вещества в рамках настоящего изобретения, могут служить

лекарственные средства для лечения болей и для обезболивающего лечения анальгетическими средствами периферийного и центрального действия, а также вспомогательными не анальгетическими средствами. Здесь речь идёт преимущественно о следующих анальгетических средствах

ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, напроксен, пиroxикам, парацетамол, метамицол, целекоксиб, парекоксиб трамадол, петидин, кодеин, дигидрокодеин, пиритрамид, тилидин, морфин, гидроморфон, оксикодон, левометадон, фентанил, суфентанил, бупренорфин, пентазоцин, налоксон, флутиптрин, карбамазепин, метопролол, метоклопрамид, амитриптилин, доксепин, кломипрамин, мианзерин, мапротилин, триптаны, такие как, например, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, зольмитриптан, антогонисты кальция, такие как флунаризин, топирамат, вальпроиновая кислота, фенитоин, баклофен, другие вещества, такие как ботулин токсин, эрготамины, лизурид, метизергид, пизотифен, окскарбазепин, габапентин, ламотригин, дексаметаон, метилпреднизонол, преднизонол, триамцинолон, диазепам, тетразепам, тизанидин, бутилскополамин и/или комбинация из тилидина и налоксона;

лекарственные вещества для лечения нервной системы, взятые раздельно или в сочетании, например эпилепсия (в частности, клоназепам, диазепам, лоразепам, мидазолам, клобазам, фенитоин, клометиазол, вальпроиновая кислота, фенобарбитал, габапентин, ламотригин, окскарбазепин, прегабалин, топирамат, этозуксимид, леветразетам, мезуксимид, примидон, нитразепам и/или вигабитрин), синдром Паркинсона (в частности, леводопа вместе сベンзодиазепином/карбидопой, бромокрипин, каберголин, дигидроэргокриптин, лизурид, перголидмезилат, прамипексол, ропинирол, апоморфин, бипериден, метиксенигидрохлорид, тригексфенидил, энтарапон, амантидин, бупидин, селегилин и/или апоморфин), апоплексический удар (в частности, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол, тиклопидин, гепарин, фенпрокумон, варфарин, протамин, фитоменадион, нимодипин, парациетамол, трамадол и/или бупренорфин), внутричерепное давление (в частности, фуроземид и/или маннитол), трепор (в частности, пропранолол, клозапин, альпразолам и/или примидон);

лекарственные вещества для лечения психических заболеваний, таких как расстройства на основе страхов (в частности, альпразолам, диазепам, флюксетин, пароксетин, хлорпротиксен, левомепромазин, ти-оридазин, флупентиксол и/или флуспирилен), депрессии (в частности, имипрамин, амитриптилин,

дезипрамин, мапротилин, миназерин, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, тразодон, моклобемид и/или мирапазепам), психозы и шизофрении (в частности, сульпирид, промазин, мельперон, тиоридазин, хлорпротиксен, перазин, пимозид, флуфеназин, оланзапин и/или рисперидон), расстройство сна (в частности, триазолам, бротизолам, оксазепам, флуразепам, нитразепам, темазепам, зольпидемтарат, зопиклон, прометазин, хлорпротиксен, пипамперон, тиоридазин и/или хлоральгидрат), состояния беспокойства и спутанность сознания (в частности, альпразолам, оксазепам, доксепин, кломипрамин, имипрамин, тиоридазин и/или перазин), слабоумие по типу Альцгеймера (в частности, донепезил, ривастигмин, такрин, мемантин, нимодипин и/или селегинин);

лекарственные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная болезнь сердца/стенокардия (в частности, ацетилсалциловая кислота, клопидрогел, тиклопидин, изозорбиддинитрат, изозорбидмононитрат, нитроглицерин, молсидомин, тропидил, метопролол, бизопролол, атенолол, ацебутолол, карведилол, нитрендипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил, беназеприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл и/или эналаприл), инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (в частности, изозорбидмононитрат и динитрат, клопидогрел, тиклопидин, каптопрол, рамиприл, лизиноприл, кандезартан, эпроартан, ирбезатан, лозартан, хлорталидон, ксипамид, гидрохлоротиазид, фуроземид, пиретанид, триаметерен, дигиталисгликозиды, карведилол, метопролол и/или празозин), нарушения сердечного ритма (в частности, аймалин, хинидин, дизопирамид, флекаинид, пропафенон, пропранолол, карведилол, амиодарон, верапамил и/или дилтиазем), гипертарния (в частности, метопролол, атенолол, урапидил, клонидин, дигидрализин, хлорталидон, гидрохлоротиазид, фуроземид, фелодипин, исрапидин, ласидипин, дилтиазем, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, верапамил, кандезартан, эпрозартан, ирбезатан, лозартан, доксазозин, буназозин, празозин, теразозин, моксонидин, дигидралазин и/или миноксилид);

лекарственные вещества, взятые раздельно или в сочетании, для лечения дыхательных путей и лёгких (в частности, теофилин, метилпреднизолон, флукортон, дексаметазон, монтекуласт, рокситромицин, эритромицин, ацитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, левофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, ампициллин и сульбактам, амоксициллин, цефуроксим, клиндамицин, цефотиам, цефуроксим, цефазидим, цефтриаксон, пиперациллин и/или моксифлоксацин);

лекарственные вещества для лечения желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (в частности, флюконазол, мезалазин, сульфазалазин, буденозид, азатиоприн, преднизон, метронидазол, инфликсимаб, лоперамид, котримоксазол, ципрофлоксацин, метронидазол, ванкомицин, эзомепразол, ланзопарзол, рабепразол, циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин, сукральфат, мизопростол, метоклопрамид, пирензепин, бизакодил, домперидон, сульпирид, ализаприл, дименгидринат, циннаризин, флунаризин, левомепразин, онданзетрон, бетагистин и/или апрепитант);

лекарственные вещества для противовирусной защиты с применением антибиотиков или эффективных против вирусов веществ (в частности, ацикловир, амантадин, азитромицицин бакампициллин, цефактор, цефазолин, цефиксим, цефпрозил, цефтриаксон, хлороквин, ципрофлоксацин, клотrimазол, диклоксациллин, доксициклин, эконазол, эритромицин, этамбутол, фосфомицин, флуклоксациллин, флюконазол, фудизиновая кислота, грамицидин, идоксуридин, индинавир, интерферон, итраконазол, изониазид, йозамицин, кетоконазол, ламивудин, ломефлоксацин, мафенид, мебендазол, мезалазин, мезлопациллин, мупироцин, миконазол, нафтифин, налидиксиновая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксациллин, окситетрациклин, пиперациллин, празиквантел, примаквим, прогуантил, рибавирин, рифабутин, римантадин, рокситромицин, саквинавир, спектиномицин, сприрамицин, ставудин, сульбактам, теникуопланин, тербинафин, тетрациклин, тетроксоприм, тикарциллин, тинидазол, тромантадин, толнафтат, ванкомицин, зидовудин и/или зальцитабин);

лекарственные вещества для лечения эректильной дисфункции (в частности, сильденафил, тадалафил, варденафил, теобромин, кофеин и/или теофилин).

Согласно предпочтительным вариантам выполнения лекарственная форма согласно изобретению не содержит антибиотики в фармацевтически эффективном количестве, в частности представителей класса активных веществ: тетрациклины. Антибиотики причиняют вред кишечной флоре, убивая важные бактерии в кишечнике. В лекарственной форме согласно изобретению такой эффект мог бы привести к сильным побочным действиям, так как эта лекарственная форма растворяется лишь частично и слишком поздно.

Согласно предпочтительным вариантам выполнения лекарственная форма согласно изобретению не содержит ингибиторов протонных насосов. Последние повышают pH в желудке и тем самым нарушают растворение многих лекарственных веществ, содержащихся в первой содержащей активное вещество единице, в частности, слабо основных активных веществ.

Активное вещество диспергировано в его матрице предпочтительно в виде небольших частиц. Это означает, что средний размер частиц первого активного вещества во второй содержащей активное вещество единице и, в частности, также в факультативной третьей содержащей активное вещество единице предпочтительно не превышает 1000 нм. Также предпочтительно, чтобы средний размер частиц первого активного вещества во второй содержащей активное вещество единице и, в частности, также в третьей содержащей активное вещество единице составлял не более 300 нм.

Размер частиц активного вещества определяется следующим образом: матрицу растворяют в среде,

в которой не растворимы частицы активного вещества. В этой суспензии посредством лазерной дифракции определяют гранулометрический состав.

Когда в данном описании встречается выражение "размеры частиц" и не указано ничего другого, то в сомнительном случае всегда следует иметь в виду диаметр Феррета, как он может быть определён, например, микроскопическими методами.

#### Построение лекарственной формы.

Лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно образована таким образом, что она высвобождает содержащие активное вещество единицы после приёма пациентом. В принципе это может достигаться разными способами. Например, лекарственная форма может содержать матрицу основы, в которую утоплены содержащие активное вещество единицы. Матрица основы выбирается в таком случае с таким расчётом, чтобы при контакте с желудочным соком происходило её очень быстрое растворение. Среднему специалисту известны соответствующие матричные материалы, в частности, при этом могут применяться растворимые в воде полимеры. Например, это могут быть полимеры, которые были выше описаны в качестве водорастворимых.

Согласно предпочтительному варианту выполнения изобретения лекарственная форма содержит оболочку, которой охватываются содержащие активное вещество единицы. Оболочка выполнена предпочтительно такой, чтобы она очень быстро могла раствориться при контакте с желудочным соком.

В частности, может применяться оболочка, обычно принятая в фармацевтической технологии для твёрдой капсулы. Предпочтительными материалами, из которых может быть изготовлена оболочка, являются водорастворимые полимеры, в частности желатина.

Изобретением предусмотрены также лекарственные формы без оболочки. В частности, содержащие активное вещество единицы могут находиться в пакетике, который пациент может открыть и принять его содержимое. Лекарственная форма может также иметь вид палочки, содержащей единицы с активным веществом.

Кроме того, содержащие активное вещество единицы могут быть спрессованы в некоторое тело и тогда лекарственная форма будет присутствовать в виде системы MUPS (Multiple Unit Pellet System - система из многочисленных содержащих гранулы единиц).

#### Второе активное вещество.

Наряду с первым активным веществом в лекарственной форме содержится предпочтительно второе активное вещество. Второе активное вещество может обладать хорошей растворимостью в воде. Согласно изобретению предпочтительно, чтобы второе активное вещество имело постоянный заряд, благодаря чему оно приобретает хорошую растворимость в воде. Предпочтительным примером такого активного вещества может служить дименгидринат. Также могут применяться и другие активные вещества со сравнимой терапевтической значимостью.

Примерами активных веществ и их классов, которые могут применяться предпочтительно в качестве второго активного вещества в рамках настоящего изобретения, являются

лекарственные средства для лечения болей и для обезболивающего лечения анальгетическими средствами периферийного и центрального действия, а также дополнительными не анальгетическими средствами. Здесь речь идёт преимущественно о следующих анальгетических средствах и дополнительных веществах:

ацетилсалициловая кислота, ибuproфен, диклофенак, индометацин, напроксен, пиroxикам, парацетамол, метамицол, целекоксиб, парекоксиб трамадол, петидин, кодеин, дигидрокодеин, пиритрамид, тилидин, морфин, гидроморфон, оксикодон, левометадон, фентанил, суфентанил, бупренорфин, пентазоцин, налоксон, флутипритин, карбамазепин, метопролол, метоклопрамид, амитриптилин, доксепин, кломипрамин, мианзерин, мапротилин, триптаны, такие как, например, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, зольмитриптан, антагонисты кальция, такие как флунаризин, топирамат, валпроиновая кислота, фенитоин, баклофен, другие вещества, такие как ботулину токсин, эрготамины, лизурид, метизергид, пизотифен, окскарбазепин, габапентин, ламотригин, дексаметаон, метилпреднизонол, преднизонол, триамцинолон, диазепам, тетразепам, тизанидин, бутилскополамин и/или комбинация из тилидина и налоксона;

лекарственные вещества для лечения нервной системы, взятые раздельно или в сочетании, например эпилепсия (в частности, клоназепам, диазепам, лоразепам, мидазолам, клобазам, фенитоин, клометиазол, валпроиновая кислота, фенобарбитал, габапентин, ламотригин, окскарбазепин, прегабалин, топирамат, этозуксимид, леветрагетам, мезуксимид, примидон, нитразепам и/или вигабитрин), синдром Паркинсона (в частности, леводопа вместе сベンзеразидом/карбидопой, бромокрипин, каберголин, дигидроэргокриптин, лизурид, перголидмезилат, прамипексол, ролинирол, апоморфин, бипериден, метиксендидрохлорид, тригексфенидил, энтарапон, амантидин, бупидин, селегилин и/или апоморфин), апоплексический удар (в частности, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол, тиклопидин, гепарин, фенпрокумон, варфарин, протамин, фитоменадион, нимодипин, паракетамол, трамадол и/или бупренорфин), внутричерепное давление (в частности, фуроземид и/или маннитол), трепор (в частности, пропранолол, клозапин, альпразолам и/или примидон);

лекарственные вещества для лечения психических заболеваний, таких как расстройства на основе страхов (в частности, альпразолам, диазепам, флуоксетин, пароксетин, хлорпротиксен, левомепромазин,

ти-оридазин, флупентиксол и/или флуспирилен), депрессии (в частности, имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, мапротилин, миназерин, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, тразодон, моклобемид и/или миратазепам), психозы и шизофрении (в частности, сульпирид, промазин, мельперон, тиоридазин, хлорпротиксен, перазин, пимозид, флуфеназин, оланзапин и/или рисперидон), расстройство сна (в частности, триазолам, бротизолам, оксазепам, флуразепам, нитразепам, темазепам, зольпидемтаратрат, зопиклон, прометазин, хлорпротиксен, пипамперон, тиоридазин и/или хлоральгидрат), состояния беспокойства и спутанность сознания (в частности, альпразолам, оксазепам, доксепин, кломипрамин, имипрамин, тиоридазин и/или перазин), слабоумие по типу Альцгеймера (в частности, донепезил, ривастигмин, такрин, мемантин, нимодипин и/или селегинин);

лекарственные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная болезнь сердца/стенокардия (в частности, ацетилсалациловая кислота, клопидрогел, тиклопидин, изозорбиддинитрат, изозорбидмононитрат, нитроглицерин, молсидомин, тропидил, метопролол, бизопролол, атенолол, ацебутолол, карведилол, нитрендипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил, беназеприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл и/или эналаприл), инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (в частности, изозорбидмононитрат и динитрат, клопидогрел, тиклопидин, каптопрол, рамиприл, лизиноприл, кандезартан, эпроартан, ирбезатан, лозартан, хлорталидон, ксипамид, гидрохлоротиазид, фуроземид, пиретанид, триаметерен, дигиталисгликозиды, карведилол, метопролол и/или празозин), нарушения сердечного ритма (в частности, аймалин, хинидин, дизопирамид, флеканид, пропафенон, пропранолол, карведилол, амиодарон, верапамил и/или дилтиазем), гипертария (в частности, метопролол, атенолол, урапидил, клонидин, дигидрализин, хлорталидон, гидрохлоротиазид, фуроземид, фелодипин, исрапидин, ласидипин, дилтиазем, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, верапамил, кандезартан, эпрозартан, ирбезатан, лозартан, доксазозин, буназозин, празозин, теразозин, моксонидин, дигидрализин и/или миноксидил);

лекарственные вещества, взятые раздельно или в сочетании, для лечения дыхательных путей и лёгких (в частности, теофилин, метилпреднизолон, флукортон, дексаметазон, монтеукласт, рокситромицин, эритромицин, азитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, левофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, ампициллин и сульбактам, амоксициллин, цефуроксим, клиндамицин, цефотиам, цефуроксим, цефтазидим, цефтриаксон, пиперациллин и/или моксифлоксацин);

лекарственные вещества для лечения желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (в частности, флюконазол, мезалазин, сульфазалазин, буденозид, азатиоприн, преднизон, метронидазол, инфликсимаб, лоперамид, котримоксазол, ципрофлоксацин, метронидазол, ванкомицин, эзомепразол, ланзопарзол, рабепразол, циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин, сукральфат, мизопростол, метоклопрамид, пирензепин, бизакодил, домперидон, сульпирид, ализаприл, дименгидринат, циннаризин, флунаризин, левомепразин, онданзетрон, бетагистин и/или апрепитант);

лекарственные вещества для противоинфекционной защиты с применением антибиотиков или эффективных против вирусов веществ (в частности, ацикловир, амантадин, азитромицицин, бакампициллин, цефактор, цефазолин, цефиксим, цефпрозил, цефтриаксон, хлороквин, ципрофлоксацин, клотримазол, диклоксациллин, доксициклин, эконазол, эритромицин, этамбутол, фосфомицин, флуклоксациллин, флюконазол, фудизиновая кислота, грамицидин, идоксуридин, индинавир, интерферон, итраконазол, изониазид, йозамицин, кетоконазол, ламивудин, ломефлоксацин, мафенид, мебендазол, мезалазин, мезлоксациллин, мупироцин, миконазол, нафтифин, налидиксиновая кислота, норфлоксацин, оффлоксацин, оксациллин, окситетрациклин, пиперациллин, празиквантел, примаквим, прогуантил, рибавирин, рифабутин, римантадин, рокситромицин, саквинавир, спектиномицин, сприрамицин, ставудин, сульбактам, теиукопланин, тербинафин, тетрациклин, тетроксоприм, тикарциллин, тинидазол, тромантадин, толнафтат, ванкомицин, зидовудин и/или зальцитабин);

лекарственные вещества для лечения эректильной дисфункции (в частности, сильденафил, тадалафил, варденафил, теобромин, кофеин и/или теофиллин).

Второе активное вещество может содержаться, например, только в первой содержащей активное вещество единице, в частности в том случае, если речь идёт об активном веществе с продолжительным периодом полураспада. Вследствие длительного времени действия после приёма для таких активных веществ не требуются контролируемые многократные высвобождения.

Согласно другим вариантам выполнения, в частности в том случае, когда второе активное вещество имеет более короткий период полураспада, также и другие единицы содержат второе активное вещество. Согласно особо предпочтительному варианту выполнения все единицы содержат как первое, так и второе активные вещества.

Распределение активных веществ.

Первое активное вещество содержится в лекарственной форме предпочтительно в количестве не менее 1 мг, также предпочтительно не менее 10 мг и особо предпочтительно не менее 30 мг. Максимальное количество первого активного вещества в лекарственной форме составляет предпочтительно 1000 мг, более предпочтительно 500 мг, ещё более предпочтительно 250 мг и особо предпочтительно 100 мг. Само собой разумеется, что оптимальное количество активного вещества в лекарственной форме определяется его выбором. В рамках концепции лекарственной формы согласно изобретению распределение

всего количества активного вещества по различным содержащим активное вещество единицам является существенно важнее для обеспечения успеха изобретения, чем абсолютное количество активного вещества.

Предпочтительное распределение первого активного вещества между содержащими активное вещество единицами определяется степенью всасывания активного вещества в различных отделах кишечника и требуемой характеристикой его высвобождения.

В совокупности первых содержащих активное вещество единиц содержатся вместе взятыми предпочтительно не менее 10 вес.%, более предпочтительно не менее 20 вес.% и особо предпочтительно не менее 40 вес.%, первого активного вещества от общей массы первого активного вещества в лекарственной форме. В совокупности первых содержащих активное вещество единиц содержатся предпочтительно не более 70 вес.%, более предпочтительно не более 60 вес.% и особо предпочтительно не более 50 вес.%, первого активного вещества от общей массы первого активного вещества в лекарственной форме. Особо предпочтительной является доля 25-35 вес.% первого активного вещества в совокупности первых содержащих активное вещество единиц.

В совокупности вторых содержащих активное вещество единиц содержатся вместе взятыми предпочтительно не менее 10 вес.%, более предпочтительно не менее 20 вес.% и особо предпочтительно не менее 40 вес.% первого активного вещества от общей массы первого активного вещества в лекарственной форме. В совокупности вторых содержащих активное вещество единиц содержатся вместе взятыми не более 70 вес.%, предпочтительно не более 60 вес.% и особо предпочтительно не более 50 вес.%, первого активного вещества от его общей массы в лекарственной форме. Особо предпочтительной является соответствующая доля, составляющая 25-35 вес.% в совокупности вторых содержащих активное вещество единиц.

В совокупности третьих содержащих активное вещество единиц содержатся вместе взятыми предпочтительно не менее 10 вес.%, более предпочтительно не менее 20 вес.% и особо предпочтительно не менее 40 вес.%, первого активного вещества от его общей массы в лекарственной форме. В совокупности третьих содержащих активное вещество единиц содержатся предпочтительно не более 70 вес.%, более предпочтительно не более 60 вес.% и особо предпочтительно не более 50 вес.%, первого активного вещества от его общей массы в лекарственной форме. Особо предпочтительна соответствующая доля, составляющая 25-35 вес.% в совокупности третьих содержащих активное вещество единиц.

Поскольку второе активное вещество представляет собой хорошо растворимое в воде вещество, то оно не обязательно должно быть представлено в виде частиц малого размера или диспергированным в матрице активного вещества. Если же второе активное вещество плохо растворяется в воде, то оно, подобно первому активному веществу, предпочтительно вводится в содержащие активное вещество единицы, в частности, распределение второго активного вещества между содержащими активное вещество единицами идентично распределению первого активного вещества между содержащими активное вещество единицами.

Предпочтительно активные вещества распределяются приблизительно в одинаковых долях среди имеющихся содержащих активное вещество единиц. "Приблизительно" означает в данном случае, что отклонения в обе стороны на ок. 10 вес.% ещё входят в состав изобретения.

В частности, для активных веществ с коротким периодом полураспада может оказаться целесообразным применение лекарственной формы с тремя содержащими активное вещество единицами, из которых одна высвобождает первое активное вещество в нижнем отделе кишечника. Таким образом, может быть гарантировано высвобождение дополнительного активного вещества даже через много часов после приёма лекарственной формы. Такая лекарственная форма моделирует как бы троекратный суточный приём лекарственной формы, быстро высвобождающей активное вещество.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит предпочтительно по меньшей мере одну первую по меньшей мере одну вторую и по меньшей мере одну третью содержащие активное вещество единицы, при этом вторая и третья содержащие активное вещество единицы приготовлены так, что они могут в течение длительного периода высвобождать активное или активные вещества.

Особо предпочтительно, чтобы первая содержащая активное вещество единица не имела покрытия, устойчивого к действию желудочного сока. Напротив, вторая и третья содержащие активное вещество единицы содержат предпочтительно устойчивое к действию желудочного сока покрытие, вследствие чего в желудке они не высвобождают активное вещество. В качестве альтернативы или дополнительно к устойчивому к желудочному соку покрытию вторая и/или третья содержащая активное вещество единица может содержать первое активное вещество в матрице, в которой содержится нерастворимый в желудочном соке полимер.

Согласно особо предпочтительным вариантам выполнения лекарственная форма согласно изобретению содержит два активных вещества, а именно первое и второе. В альтернативных вариантах выполнения лекарственная форма содержит только одно активное вещество.

Согласно особо предпочтительному варианту выполнения лекарственная форма содержит по меньшей мере одну первую по меньшей мере одну вторую и по меньшей мере одну третью содержащие активное вещество единицы, причём первая содержащая активное вещество единица является быстро высвобождающей активное вещество единицей, которая растворяется уже в желудке. Вторая и третья со-

держащие активное вещество единицы имеют предпочтительно устойчивое к желудочному соку покрытие и поэтому растворяются лишь в кишечнике. Вторая и третья содержащие активное вещество единицы содержат предпочтительно матрицу активного вещества, которая содержит растворимый в воде полимер и по меньшей мере первое и предпочтительно также второе активные вещества.

Лекарственная форма согласно изобретению позволяет последовательно высвобождать активное вещество, при этом моделируется многократный суточный приём. В результате повысилось соблюдение режима и схемы лечения пациентами, проходящими лечение с применением такой лекарственной формы, по сравнению с пациентами, которые были вынуждены принимать неоднократно в течение дня лекарственные формы с быстрым высвобождением активного вещества. За счёт комбинации разных небольших содержащих активное вещество единиц, высвобождающих одно или несколько активных веществ в разных отделах желудочно-кишечного тракта и содержащих тонко диспергированное в матрице активное вещество, даже при наличии плохо растворимых активных веществ может достигаться достаточная биологическая готовность. При этом тип активного вещества не имеет решающего значения для достижения успеха согласно изобретению. Действительно, данное изобретение может применяться даже при использовании активных веществ, которые плохо растворимы как в желудке, так и в кишечнике. В этом случае было бы особо целесообразно диспергировать для всех трёх содержащих активное вещество единиц активное вещество в матрице, за счёт чего его растворение будет поддерживаться уже в желудке.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению являются оральными. Это означает, что они предназначены для орального приёма. Лекарственные формы согласно изобретению могут представлять собой, например, капсулы, таблетки, гранулы, мешочки, пакетики, шарики или палочки.

Благодаря простой структуре первой содержащей активное вещество единицы в ней требуется меньше вспомогательных веществ. Поэтому весовая доля первой содержащей активное вещество единицы в лекарственной форме является относительно малой. Так, например, её весовая доля составляет обычно менее 25 вес.%, предпочтительно даже менее 20 вес.%. Согласно изобретению доля первой содержащей активное вещество единицы составляет предпочтительно не менее 8 вес.%, более предпочтительно не менее 12 вес.%.

Весовая доля второй содержащей активное вещество единицы в лекарственной форме должна составлять согласно изобретению предпочтительно не менее 30 вес.%, более предпочтительно не менее 40 вес.%, предпочтительно не более 60 вес.%, более предпочтительно не более 50 вес.%.

Весовая доля факультативной третьей содержащей активное вещество единицы в лекарственной форме должна составлять согласно изобретению предпочтительно не менее 30 вес.%, более предпочтительно не менее 40 вес.%, предпочтительно не более 60 вес.%, более предпочтительно не более 50 вес.%.

Предусмотренный изобретением эффект от такой лекарственной формы должен проявляться, например, в том, что первая содержащая активное вещество единица высвобождает активное вещество немедленно, вторая содержащая активное вещество единица высвобождает дополнительную порцию первого активного вещества в тонкой кишке и факультативная третья содержащая активное вещество единица высвобождает следующую порцию активного вещества в толстой кишке. Такая лекарственная форма не является в этом случае формой пролонгированного действия в обычном понимании, поскольку активное вещество, попав на место своего назначения, высвобождается не постепенно, а немедленно. Плохо растворимые активные вещества высвобождаются так, как это предусмотрено изобретением. С помощью обычной формы пролонгированного действия указанный эффект не достигим.

Согласно изобретению предложена лекарственная форма, которая быстро высвобождает первое активное вещество в нескольких разных местах внутри желудочно-кишечного тракта и обеспечивает таким образом всасывание плохо растворимых активных веществ.

#### Способ получения.

Также изобретение относится к способу получения лекарственной формы. Способ включает в себя операцию, на которой изготавливается по меньшей мере одна первая и по меньшей мере одна вторая, а также при необходимости по меньшей мере одна третья содержащие активное вещество единицы, и размещение по меньшей мере этих единиц в лекарственной форме. В любом случае операция по приготовлению вторых и третьих содержащих активное вещество единиц включает в себя предпочтительно получение матрицы активного вещества с содержанием матричного материала и первого активного вещества. На этой операции предусмотрено предпочтительно смешивание первого активного вещества с матричным материалом в растворителе и изготовление гранул.

Изготовление гранул предусматривает предпочтительно сушку смеси, состоящей из матричного материала, растворителя и первого активного вещества. Гранулы представляют собой частицы размером предпочтительно не более 25 мкм и предпочтительно не менее 10 мкм. Растворитель представляет собой предпочтительно спирт, в частности метанол, этиanol, n-пропанол или iso-пропанол.

В качестве способа сушки применяются, в частности, распылительная, сублимационная и вакуумная виды сушки. Особо предпочтительна распылительная сушка. Гранулы могут приготавливаться также распылением раствора активного вещества на подложку из матричного материала. Кроме того, этап гранулирования может предшествовать сушке.

Согласно изобретению гранулы могут изготавливаться также экструзией. Гранулы могут представ-

лять собой уже используемые согласно изобретению содержащие активное вещество единицы, в частности единицы, которые должны немедленно растворяться в желудке. В таком случае свойства полученных, при этом содержащих активное вещество, единиц зависят в основном от вида матричного материала при условии, что единицы дополнительно не снабжены покрытием.

Затем при необходимости из полученных гранул и при необходимости вспомогательных веществ изготавливаются твёрдые тела, в частности шарики или таблетки. Вспомогательные вещества выбираются, в частности, из наполнителей, ускорителей распада, смазок и флюсов. Особо предпочтительными вспомогательными веществами являются лактоза, метилцеллюлоза, кукурузный крахмал, высокодисперсный диоксид кремния, тальк и стеарат магния.

В частности, в том случае, когда матричный материал не содержит существенной доли нерастворимого в желудочном соке полимера, твёрдые тела могут быть снабжены в заключение покрытием, в котором предпочтительно содержатся нерастворимый в желудочном соке полимер и при необходимости мягчитель. Это проводится предпочтительно в стандартных установках для нанесения покрытий, например в установках кипящего слоя, установках для получения капсул с покрытием. Покрытие может оказывать существенное влияние на способность соответствующей единицы высвобождать активное вещество.

Затем полученные таким образом содержащие активное вещество единицы комплектуются при необходимости вспомогательными веществами или дополнительными компонентами для получения лекарственной формы согласно изобретению.

Согласно специальным вариантам выполнения данного изобретения содержащие активное вещество единицы помещаются в твёрдые капсулы. Согласно другим вариантам выполнения единицы помещают в матрицу основы. Также другими вариантами выполнения предусмотрено, чтобы содержащие активное вещество единицы прессовались с образованием капсулы и таким образом были получены MUPS. Также согласно вариантам выполнения изобретения содержащие активное вещество единицы помещают в пакетик или иную ёмкость.

Настоящее изобретение относится также к применению приготовленной согласно изобретению лекарственной формы при лечении пациентов, нуждающихся в лечении трудно растворимыми активными веществами. Такими активными веществами являются, в частности, те, которые должны приниматься трижды в день. Этими активными веществами являются, в частности, вещества, которые были выше описаны как первое активное вещество. Предпочтительными случаями применения такой лекарственной формы является следовательно лечение головокружения разного происхождения.

Как уже упоминалось выше, лекарственной формой согласно изобретению может служить лекарственная форма MUPS. При этом содержащие активное вещество единицы предпочтительно утоплены в матрице основы. В качестве предпочтительной рецептуры для матрицы основы, в которой могут присутствовать содержащие активное вещество единицы в виде MUPS, может быть предусмотрен следующий состав (данные в вес.%):

ускоритель распада, предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза: 8-100%,  
связующее вещество, предпочтительно кукурузный крахмал: 2-25%,  
флюс, предпочтительно высокодисперсный диоксид кремния: 0,1-4%,  
смазка, предпочтительно стеарат магния: 0,1-4%,  
наполнитель, предпочтительно фосфат кальция и/или лактоза: 3-30%.

В лекарственной форме MUPS согласно изобретению на долю такой матрицы основы приходятся предпочтительно не менее 30 вес.% от этой лекарственной формы.

Лекарственная форма согласно изобретению содержит предпочтительно большое количество ускорителя распада, необходимого для ускорения растворения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте. Содержание ускорителя распада может достигать 60 вес.%. Предпочтительно содержание ускорителя распада составляет до 50 вес.%. Его содержание должно составлять не менее 20 вес.% для того, чтобы обеспечивалось достаточно быстрое разрушение. Согласно предпочтительным вариантам выполнения содержание ускорителя распада составляет не менее 30 вес.%, особо предпочтительно не менее 40 вес.%. Предпочтительными ускорителями распада являются биологические полимеры, в частности, полисахариды. Особо предпочтительны крахмалы, крахмалы и целлюлозы, в частности, микрокристаллическая целлюлоза.

Содержание матричного полимера в лекарственной форме предпочтительно не превышает 35 вес.%. Предпочтительно содержание матричного полимера составляет не более 20 вес.%, более предпочтительно не более 10 вес.%. Если применяется матричный полимер, то его содержание предпочтительно не должно составлять менее 4 вес.%, более предпочтительно менее 6 вес.%.

Лекарственная форма должна иметь общую массу предпочтительно не свыше 1000 мг, более предпочтительно не свыше 750 мг и наиболее предпочтительно не свыше 650 мг, с тем чтобы её можно было легко принять внутрь. С тем чтобы удобство пользования не снижалось, минимальный вес лекарственной формы согласно изобретению составляет предпочтительно 175 мг, более предпочтительно 250 мг.

## Примеры

Приготовление лекарственной формы в виде микротаблеток.

Компонент	Кол-во в лекарственной форме	Назначение	Монография
<b>Активные вещества</b>			
Дименгидринат	120,00 мг	2-е активное вещество	Европ. фармакопея
Циннаризин	60,00 мг	1-е активное	
<b>Другие компоненты</b>		вещество	Европ. фармакопея
Повидон К30	40,00 мг	Матричный полимер	Европ. фармакопея
Высокодисперсный диоксид кремния	2,00 мг	Флюс	Европ. фармакопея
Микрокристаллическая целлюлоза	252,00 мг	Наполнитель, ускоритель распада	Европ. фармакопея
Растительное масло, гидрированное	8,00 мг	Смазка	ВР
Тальк	20,20 мг	Смазка	Европ. фармакопея
Стеарат магния	1,00 мг	Смазка	Европ. фармакопея
Метакриловая кислота - этилакрилатсополимер (1:1)	17,20 мг	Полимер для покрытия	Европ. фармакопея
Метакриловая кислота - метилметакрилатсополимер (1: 2)	3,44 мг	Полимер для покрытия	Европ. фармакопея
Метакриловая кислота - метилметакрилатсополимер (1:1)	13,76 мг	Полимер для покрытия	Европ. фармакопея
Триацетин	10,32 мг	Мягчитель	Европ. фармакопея
Изопропанол <sup>1)</sup>	(550,00 мг)	Растворитель	Европ. фармакопея
Метанол <sup>1)</sup>	(4260, мг)	Растворитель	Европ. фармакопея
Очищенная вода <sup>1)</sup>	(47,60 мг)	Растворитель	Европ. фармакопея
Общий вес содержимого капсулы	529,92 мг		
Капсула, твёрдая, размер: 00eL			

Лекарственная форма согласно изобретению была приготовлена с использованием первого активного вещества циннаризин и второго активного вещества дименгидринат. Циннаризин представляет собой слабое основание, которое при pH 1,1 обладает растворимостью в воде 1,55 мг/мл. При pH 3,0 растворимость составляет лишь около 0,05 мг/мл, при pH 6,5 - около 0,000025 мг/мл. Таким образом циннаризин является идеальным активным веществом для демонстрации преимуществ изобретения.

Сначала была приготовлена молекулярно-дисперсная смесь из циннаризина и матричного полимера поливинилпирролидон. Следовательно, циннаризин был диспергирован в матрицу из растворимого в воде полимера. В этой дисперсии присутствовало первое активное вещество в виде частиц размером менее видимого предела (<150 нм) или в частично растворённом состоянии. Дисперсию приготовили следующим образом. Циннаризин разбивали поливинилпирролидоном при среднем молекулярном весе ок. 40000 в ацетоне и распылили в установке для сушки распылением. Средний размер зёрен полученного продукта составил 10-25 мкм, содержание циннаризина в продукте составило 12,38 вес.% в матрице из поливинилпирролидона.

В качестве второй и третьей содержащих активное вещество единиц были приготовлены микротаблетки диаметром 1,7 мм и средней высотой 1,7 мм. Такие микротаблетки очень хорошо изготавливаются в таблетировочной машине с многогнёздной пресс-формой, в частности, при условии соблюдения приведённой выше рецептуры. При этом полученный гранулят прессовали вместе с упомянутыми выше вспомогательными веществами с получением таблеток.

Микротаблетки изготавливали следующим образом. 161,1 мг циннаризина, диспергированного в матрице из поливинилпирролидона, смешали с 40 мг дименгидрината и с некоторыми вспомогательными веществами для регулирования текучести и предупреждения склеивания и прессовали в таблетировочной машине с многозвёздной пресс-формой для получения микротаблеток диаметром 1,7 мм и высотой 1,7 мм.

Покрытия на микротаблетки наносили в установке кипящего слоя с помощью приспособления Вурстера.

Для приготовления второй содержащей активное вещество единицы микротаблетки покрыли оболочкой из Eudragit® L 100-55 с соответствующим количеством мягчителя (глицеринтриацетатом). Покрытие сохраняется устойчивым при pH 1,2 в течение не менее 60 мин. Оно растворяется при pH 6,0-6,5, микротаблетки распадаются и активные вещества высвобождаются.

Для изготовления третьей содержащей активное вещество единицы на микротаблетки нанесли покрытие из Eudragit® L100 и S100 при весовом соотношении 2:8 и из глицеринтриацетата в качестве мягчителя. Стойкость микротаблеток в желудке составила не менее 60 мин, при pH 6,0-6,5 они ещё не разрушились, лишь при pH от 7,0 покрытие растворилось. Затем множественные отделения распадаются, высвобождая активное вещество.

Кроме того, была приготовлена первая содержащая активное вещество единица в виде порошка. В этой первой единице содержалось 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината, а также вспомогательные вещества.

Затем был наложен станок для изготовления капсул (Zanasi 48E), содержавший позицию для дозирования порошка и две наполнительные позиции для микротаблеток для заполнения капсул размером 00eL содержащими активное вещество единицами. Эти капсулы были затем заполнены соответственно 246 мг второй и третьей содержащих активное вещество единиц и 80 мг первой содержащей активное вещество единицы.

Таким образом, были приготовлены лекарственные формы с содержанием трёх содержащих активное вещество единиц в виде капсул. Каждая содержащая активное вещество единица содержала в себе 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината.

Лекарственная форма должна высвобождать 25-45% обоих активных веществ в течение 60 мин в среде соляной кислоты 0,1N. В течение последующих 60 минут при pH 6,5 должно быть высвобождено в целом 60-80% и через следующие дополнительные 120 мин - более 80% активного вещества.

#### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 показан расчетный профиль высвобождения для стандартной лекарственной формы, из которой активное вещество высвобождается в течение длительного отрезка времени;

на фиг. 2 - содержания плохо растворимого активного вещества в плазме, полученные с помощью традиционного препарата *in vitro*, на примере циннаризина. Как обсуждалось выше, эта традиционная лекарственная форма не пригодна для моделирования трёхкратной дневной дачи слабо основного, плохо растворимого в воде лекарственного вещества;

на фиг. 3 - кривая высвобождения активного вещества из лекарственной формы согласно изобретению. Лекарственная форма согласно изобретению высвобождает активное вещество постепенно, благодаря чему моделируется трёхкратный суточный приём. В результате специального приготовления содержащих активное вещество единиц достигается хороший профиль высвобождения активного вещества. Можно ожидать, что это подтверждится также *in vivo*.

#### **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

##### **1. Лекарственная форма, содержащая**

по меньшей мере одну первую содержащую активное вещество единицу,

по меньшей мере одну вторую содержащую активное вещество единицу, которая лишена ингибиторов протонной помпы, в которой каждая единица содержит плохо растворимое в воде первое активное вещество по меньшей мере с одной аминогруппой, выбранное из группы, состоящей из антигистаминовых и/или кальциевых антагонистов, отличающаяся тем, что первая единица высвобождается в желудке первое активное вещество немедленно, вторая единица выполнена стойкой к действию желудочного сока и что вторая содержащая активное вещество единица содержит матрицу активного вещества, которая содержит первое активное вещество и матричный полимер при весовом соотношении не более 1:2, причем первое активное вещество является тонко- и/или молекулярно диспергированным в матрице.

2. Лекарственная форма по п.1, в которой вторая содержащая активное вещество единица представляет собой шарик, таблетку или гранулу.

3. Лекарственная форма по п.1 или 2, в которой вторая содержащая активное вещество единица содержит стойкое к желудочному соку покрытие, содержащее полимер для покрытия.

4. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, которая дополнительно содержит, по меньшей мере, третью содержащую активное вещество единицу.

5. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой по меньшей мере одна из единиц содержит второе активное вещество.

6. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой весовое соотношение между первым активным веществом и матричным полимером во второй содержащей активное вещество единице составляет не более 1:2,3.

7. Лекарственная форма по любому из пп.4-6, в которой третья содержащая активное вещество единица содержит матрицу активного вещества, которая содержит матричный полимер и первое активное вещество, причём первое активное вещество диспергировано в матрице активного вещества, весовое соотношение между первым активным веществом и матричным полимером в третьей содержащей активное вещество единице составляет не более 1:1.

8. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой размер частиц первого активного вещества в матрице второй содержащей активное вещество единице не превышает 1000 нм.

9. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой размер частиц первого активного вещества в матрице второй содержащей активное вещество единицы не превышает 300 нм.

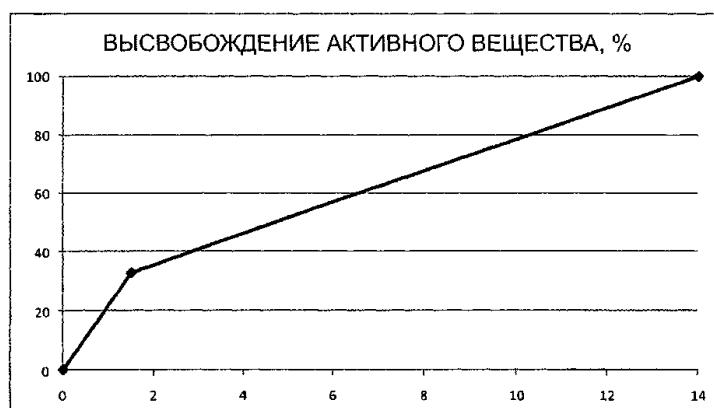
10. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой растворимость первого активного вещества в воде составляет менее 10 мг/мл при pH 1,1.

11. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой первое активное вещество представляет собой циннаризин или соль циннаризина.

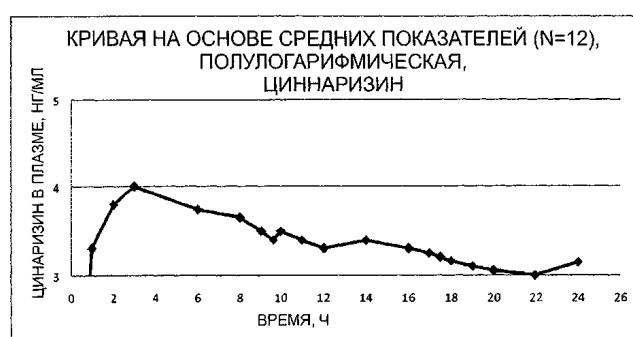
12. Способ получения лекарственной формы по любому из предыдущих пунктов, включающий в себя следующие этапы:

а) приготовление содержащих активное вещество единиц,

б) соединение содержащих активное вещество единиц в лекарственную форму.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2