



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93209 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/15
A61P 25/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ СНОДІЙНОГО АГЕНТА ТРИВАЛОЇ ДІЇ ЕПЛІВАНСЕРИНУ І СНОДІЙНОГО АГЕНТА КОРОТКОЇ ДІЇ ЗОЛПІДЕМУ

1

(21) a200803488
(22) 27.07.2006
(24) 25.01.2011
(86) PCT/FR2006/001830, 27.07.2006
(31) 05 08643
(32) 19.08.2005
(33) FR
(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.
(72) КЮІН АЛЕН, FR, ДЕКОБЕР МІШЕЛЬ, FR, ФРАНКОН ДОМІНІК, FR, СОНАЛЬ АНРІ, FR
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR
(56) WO 2005/063297 A, 14.07.2005
TANAKA H ET AL: "Combined use of melatonin and low-dose flunitrazepam for treatment of sleep disturbance in a child with spastic quadriplegia: evaluation using polysomnography" NO TO HATTATSU 2002, vol. 34, no. 6, 2002 Nov., pages 528-532
US 6348485 B1, 19.02.2002
(57) 1. Комбінація щонайменше одного снодійного агента короткої дії, що являє собою золпідем, із щонайменше одним снодійним агентом тривалої дії, що являє собою еплівансерин.
2. Комбінація за п. 1, яка **відрізняється** тим, що снодійний агент короткої дії знаходиться у складі галенової форми, адаптованої для негайного або пролонгованого вивільнення, а снодійний агент тривалої дії знаходиться у складі галенової форми, адаптованої для негайного вивільнення.
3. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить як діюче начало щонайменше один снодійний агент короткої дії, який являє собою золпідем, і щонайменше один снодійний агент тривалої дії, що являє собою еплівансерин, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний експіцієнт.
4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що снодійний агент короткої дії і снодійний агент тривалої дії вивільняються негайно.
5. Композиція за будь-яким з пп. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що снодійний агент короткої дії вивільняється уповільнено, а снодійний агент тривалої дії вивільняється негайно.
6. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає желатиновій капсу-

2

лі, що включає одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, і одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії.

7. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає желатиновій капсулі, що включає одну або декілька таблеток з пролонгованим вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, і одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії.

8. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає желатиновій капсулі, яка включає суміш частинок з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії і частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

9. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає желатиновій капсулі, яка включає суміш частинок з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії і частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

10. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає таблетці, яка включає частинки з негайним вивільненням снодійного агента короткої дії і снодійного агента тривалої дії.

11. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає таблетці, яка включає частинки з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії і частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

12. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає таблетці з ентсральним покриттям з пролонгованим вивільненням, яка включає частинки з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії і частинки з негайним вивільненням снодійного агента короткої дії.

13. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає багаточаровій таблетці, яка містить:

(13) C2

(11) 93209

(19) UA

а) один або декілька шарів з негайним вивільненням, при цьому кожний шар містить дозу снодійного агента тривалої дії і, необов'язково, дозу снодійного агента короткої дії,
в) один або декілька шарів з пролонгованим вивільненням, при цьому кожний шар містить дозу снодійного агента короткої дії і, необов'язково,
с) один неактивний шар, в якому відсутній снодійний агент.

14. Композиція за будь-яким з пп. 3-5, яка **відрізняється** тим, що вона відповідає таблетці з сухим покриттям, і тим, що вона містить внутрішнє ядро з пролонгованим вивільненням, яке містить снодій-

ний агент короткої дії, а покривний шар з негайним вивільненням містить снодійний агент тривалої дії.
15. Застосування щонайменше одного снодійного агента короткої дії, який являє собою золпідем, в комбінації з щонайменше одним снодійним агентом тривалої дії, який являє собою еплівансерин, для отримання лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування розладів сну, зокрема дисомнії, гіперсомнії, парасомнії, приступів апное уві сні, інсомнії, первинної інсомнії, інсомнії, пов'язаної з проблемою підтримки сну, інсомнії, пов'язаної з психічним захворюванням, інсомнії, індукованої ліками, такими як кофеїн, спирт, амфетаміни, опіоїди, анксиолітичні засоби.

Винахід належить до комбінації щонайменше одного снодійного агента тривалої дії і щонайменше одного агента короткої дії. Винахід належить також до композиції, яка містить названу комбінацію і до її застосування в терапії.

Останнім часом була розроблена деяка кількість снодійних агентів, які володіють різною дією і різною тривалістю дії.

До першого класу снодійних агентів належать речовини, які мають короткий термін дії. У даному описі під снодійною речовиною з коротким терміном дії розуміють речовину, яка діє головним чином як ініціатор сну, тобто діюча на період входження у фазу сну.

Таким снодійним агентом з коротким терміном дії є, наприклад, золпідем, діючий як модулятор рецепторів GABA-A. Золпідем належить до класу імідазопіридинів і призначений для перорального прийому у вигляді таблетки з негайним вивільненням або у вигляді галенової форми з уповільненим вивільненням.

Золпідем діє швидко, добре абсорбується з біологічною ефективністю, яка дорівнює 70%. При середньому дозуванні, яке становить 5-10 мг в звичайних рецептурах, максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,5-3 години, період напіврозпаду короткий з середнім значенням 2,4 години, а тривалість дії доходить до 6 годин.

Іншими прикладами снодійного агента з коротким терміном дії є залептон, який належить до класу піразолопіримідинів, зопіклон, есзопіклон, які належать до класу циклопіролонів, а також їх похідні.

Були випущені також снодійні агенти з тривалим терміном дії. У даному описі під снодійною речовиною з тривалим терміном дії розуміють речовину, яка впливає головним чином на якість сну і/або на підтримку сну, зокрема, фази глибокого сну.

Таким снодійним агентом з тривалим терміном дії є, наприклад, еплівансерин. Еплівансерин є інгібітором рецепторів 5HT_{2A}, дія якого не приводить до блокування допаміну. Еплівансерин, а також спосіб його отримання, описані, зокрема, в документі EP-A-0373998.

Еплівансерин також добре абсорбується з біологічною ефективністю, яка дорівнює 80%. За звичайним дозуванням, яке складає від 1 і до 10 мг, максимальна концентрація у плазмі досягається

через 2-6 годин, період піврозпаду відносно довгий і складає в середньому 50 годин.

Іншими снодійними агентами з тривалим терміном дії є, наприклад, габоксадол і прегабалін і їх похідні.

Описані вище снодійні агенти дозволяють лікувати розлади сну, зокрема, інсомнію. Однак, якщо снодійні агенти з коротким терміном дії впливають, головним чином, на настання фази сну, то снодійні агенти з тривалим терміном дії впливають в основному на фазу глибокого сну. Крім того, снодійні агенти, особливо, коли їх приймають у високих дозах, можуть негативно впливати на фази пробудження, особливо, після прийому ліків.

Таким чином, бажано мати у своєму розпорядженні композицію, яка могла б забезпечити або зберегти поновлювальний сон, досягаючи цього за допомогою низької дози.

Задача винаходу полягає в усуненні вказаного недоліку за допомогою комбінації, яка дозволяє об'єднати впливи снодійних агентів тривалої і короткої дії при одночасному поліпшенні якості сну і відповідних ефектів снодійних агентів тривалої і короткої дії, без негативного впливу на фази пробудження пацієнта.

Отже, перший об'єкт винаходу належить до комбінації двох снодійних агентів.

Інший об'єкт винаходу належить до фармацевтичної композиції, яка містить комбінацію двох снодійних агентів.

Інший об'єкт винаходу належить до застосування вказаної комбінації для отримання лікарського засобу.

Відповідно до першого аспекту, винахід належить до комбінації двох снодійних агентів.

Комбінація згідно з винаходом включає щонайменше один снодійний агент короткої дії і щонайменше один снодійний агент тривалої дії.

Згідно з варіантом здійснення снодійний агент короткої дії знаходиться у складі галенової форми, передбаченої для негайного або пролонгованого вивільнення, і снодійний агент тривалої дії знаходиться у складі галенової форми, передбаченої для негайного вивільнення.

Було виявлено, що комбінація снодійного агента короткої дії і снодійного агента тривалої дії дозволяє сприятливо впливати на сон пацієнта, причому цей ефект вищий, ніж ефект, який отри-

мується від кожного з двох снодійних агентів, взятих окремо.

Згідно з першим аспектом винаходу снодійний агент короткої дії і снодійний агент тривалої дії вивільняються негайно. Два агенти потрапляють потім в плазму в залежності від їх відповідних фармакокінетичних характеристик. Так, снодійний агент короткої дії з'являється в плазмі до появи снодійного агента тривалої дії.

Відповідно до цього варіанту здійснення кожного агента виявляє власний механізм дії з отриманням синергічного ефекту двох агентів.

Згідно з другим аспектом винаходу снодійний агент короткої дії вивільняється уповільнено, а снодійний агент тривалої дії вивільняється негайно. Відповідно до цього варіанту здійснення час дії снодійного агента короткої дії збільшується із збільшенням часу його перебування в плазмі. Таким чином, два агенти можуть діяти одночасно, також з отриманням синергічного ефекту.

Прикладами снодійних агентів короткої дії, використовуваними в рамках даного винаходу, є, зокрема, модулятори рецепторів GABA-A, бензодіазепіни, фенотіазини, похідні мелатоніну, агоністи рецепторів мелатоніну.

Наприклад, снодійний агент короткої дії може бути вибраний, зокрема, із золпідему, золпіклону, есзолпіклону, залеплону, мелатоніну, рамелтеону, триазоламу, етизоламу, бротизоламу, індиплону, а також з їх похідних і/або їх сумішей.

Прикладами снодійних агентів тривалої дії, які використовуються в рамках даного винаходу, є, зокрема, антагоністи рецепторів 5HT_{2A}, модулятори рецепторів GABA-A, бензодіазепіни, модулятори іонів кальцію.

Наприклад, снодійний агент тривалої дії може бути вибраний, зокрема, з епівансерину, темазепаму, клоназепаму, габоксадолу, прегабаліну, а також з їх похідних і/або їх сумішей.

Снодійні агенти короткої або тривалої дії, описані вище, можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Отже, вони можуть знаходитися у формі енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери, діастереоізомери, і їх суміші, в тому числі рацемічні суміші, становлять частину винаходу.

Снодійні агенти короткої або тривалої дії, описані вище, можуть також існувати у вигляді основ або адитивних солей з кислотами. Ці адитивні солі становлять частину винаходу.

Вказані солі можуть бути отримані з фармацевтично прийнятними кислотами.

Снодійні агенти короткої або тривалої дії, описані вище, можуть також існувати у вигляді гідратів або сольватів, а саме, у вигляді комбінацій або комбінацій з однією або декількома молекулами води або з розчинником. Такі гідрати і сольвати також становлять частину винаходу.

Згідно з варіантом здійснення винаходу комбінація містить золпідем, зокрема, у вигляді гемітартрату, як снодійного агента короткої дії, і епівансерин, зокрема, у вигляді фумарату, як снодійного агента тривалої дії.

Відповідно до іншого аспекту винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять як діюче начало щонайменше один снодійний

агент короткої дії і щонайменше один снодійний агент тривалої дії. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом містять ефективну дозу щонайменше одного снодійного агента короткої дії і щонайменше одного снодійного агента тривалої дії, або фармацевтично прийнятну сіль цих агентів, гідрат або сольват вказаних агентів, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Ексципієнти вибирають, в залежності від фармацевтичної форми і бажаного способу введення, із звичайних ексципієнтів, які відомі фахівцям.

Снодійний агент короткої дії і снодійний агент тривалої дії можуть бути вибрані серед тих агентів, які вказані вище.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом передбачена для лікування і попередження розладів сну.

У рамках даного опису під розладом сну мають на увазі, зокрема, бісомнію, гіперсомнію, парасомнію, приступи апное у сні, інсомнію, первинну інсомнію, інсомнію, пов'язану з проблемою підтримки сну, інсомнію, пов'язану з психічним захворюванням, інсомнію, індуковану ліками, такими як кофеїн, спирт, амфетаміни, опіоїди, анксиолітичні засоби.

Прийнятні стандартні лікарські форми включають в себе форми для перорального введення, такі як таблетки, зокрема, багатошарові таблетки, таблетки з покриттям, таблетка з ядром, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і розчини або суспензії для перорального введення, форми для сублінгвального і защічного введення.

Відповідно до варіанту здійснення винаходу снодійний агент тривалої дії і снодійний агент короткої дії, які знаходяться в композиції згідно з винаходом, вивільняються негайно.

Відповідно до іншого варіанту здійснення винаходу вивільнення снодійного агента тривалої дії, який знаходиться в композиції згідно з винаходом, відбувається негайно, а вивільнення снодійного агента короткої дії відбувається уповільнено.

Форма з негайним вивільненням може являти собою стандартну форму з негайним вивільненням фармацевтичного продукту, таку як, наприклад, таблетка або желатинова капсула з негайним вивільненням, або декілька таких стандартних форм у вигляді таблетки, яка входить в одну желатинову капсулу; матриця таблетки з негайним вивільненням; шар з негайним вивільненням, введений в багатошарову таблетку; один або декілька покривних шарів в таблетці або пілулі.

Форма з пролонгованим вивільненням може являти собою стандартну форму з пролонгованим вивільненням, таку як, наприклад, таблетка або желатинова капсула з пролонгованим вивільненням; або декілька таких стандартних форм, які входять в одну желатинову капсулу; шар з пролонгованим вивільненням, введений в багатошарову таблетку; ядро з пролонгованим вивільненням або покривний шар, введений в таблетку з багатошаровим покриттям; частинки з пролонгованим вивільненням, які встановлюються всередині розширюваної таблетки.

Снодійний агент тривалої дії і снодійний агент короткої дії можуть входити згідно з винаходом до

складу однієї фармацевтичної композиції або, як варіант, в окремі фармацевтичні композиції, призначені для одночасного, подільного або послідовного прийому.

При пероральному введенні доза діючого начала в одній композиції згідно з винаходом знаходиться в діапазоні від близько 0,1 до близько 30 мг снодійного агента тривалої дії і від близько 0,1 до близько 30 мг снодійного агента короткої дії. Наприклад, композиція згідно з винаходом містить від близько 0,2 до близько 15 мг, зокрема, від 1 до 10 мг епівансерину у вигляді основи і від близько 0,2 до близько 20 мг, зокрема, від 1 до 10 мг золпідему у вигляді основи.

Можуть зустрітися конкретні ситуації, коли будуть необхідні більш високі або більш низькі дози; такі дози не виходять за рамки винаходу. Згідно із загальноприйнятою практикою доза, яка необхідна кожному пацієнту, визначається лікарем в залежності від способу введення, маси тіла пацієнта і реакцій організму.

Перший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає желатиновій капсулі, що включає одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, і одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає желатиновій капсулі, що включає одну або декілька таблеток з пролонгованим вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, і одну або декілька таблеток з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає желатиновій капсулі, яка включає суміш частинок з негайним вивільненням снодійного агента короткої дії і частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає желатиновій капсулі, яка включає суміш частинок з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії і частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає таблетці, яка включає частинки з негайним вивільненням снодійного агента короткої дії і снодійного агента тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає таблетці, яка включає частинки з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії і частинки з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає таблетці з ентеральним покриттям з пролонгованим вивільненням, яка включає частинки з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії і частинки з негайним вивільненням снодійного агента короткої дії.

Інший варіант реалізації композицій згідно з винаходом відповідає таблетці з сухим покриттям, що включає внутрішнє ядро з пролонгованим вивільненням, яке містить снодійний агент короткої дії, і покривний шар з негайним вивільненням, що містить снодійний агент тривалої дії.

Композиції згідно з винаходом можуть бути отримані відповідно до способів, відомих фахівцеві.

Так, желатинові капсули, що містять одну або декілька таблеток меншого розміру з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії, і одну або декілька таблеток меншого розміру з негайним вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

Таблетки з негайним вивільненням можуть бути отримані шляхом прямого пресування сумішей діючих начал, які знаходяться у вигляді основи або солей, з розріджувачами, такими як мікрокристалічна целюлоза, маніт, сорбіт, лактоза. Можна додати інші ексципієнти, такі як дезагрегуючі агенти або змашувальні агенти.

Вибір вказаних функціональних ексципієнтів, а також розріджувачів знаходиться на рівні знань фахівця.

В залежності від варіанту здійснення, таблетки можуть бути отримані гранулюванням у воді або в розчинниках суміші одного або декількох активних начал з розріджувачами, дезагрегуючими агентами і відповідним зв'язуючим полімером, з подальшим калібруванням і сушінням отриманих гранул, доданням змашувального агенту і подальшого пресування на таблетуючій машині.

Використовуваними способами звичайно є способи, описані в літературі, наприклад, B.B. Sheth, F.J. Bandelin, R.J.F. Shangraw, *Compressed tablets*, в *Pharmaceutical dosage forms*: Y. (1980).

Желатинові капсули, що включають одну або декілька таблеток меншого розміру з негайним вивільненням, які містять снодійний агент тривалої дії, і одну або декілька таблеток меншого розміру з пролонгованим вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

Таблетки з пролонгованим вивільненням, які містять снодійний агент короткої дії, можуть бути отримані шляхом покриття таблеток з негайним вивільненням, таких, які описані вище, оболонкою з полімеру з обмеженою дифузією.

Для цієї мети можуть бути використані полімери, вибрані із сополімерів етилцелюлози, а також із полімерів метилметакрилату, такими, які є комерційними продуктами під найменуваннями Eudragit TM RS®, Eudragit TM RL®, Eudragit TM NE®.

Способи покриття можуть складатися з розпилення полімерного розчину на таблетки за допомогою апарату для нанесення покриття або пристрою із псевдорозрідженим шаром. Розчинник може бути органічним або водяним, в залежності від природи використовуваного полімеру. Способи покриття описані, зокрема, J.M. Bakan, в *Microencapsulation*, L. Lachman, H. Lieberman і J.L. Kanig (Eds), в *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febinger, Philadelphia, USA, 1986; J.M. Me Ginity, *Aqueous Polymer Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, Dekker N.Y., 1989.

Таблетки з пролонгованим вивільненням можуть бути також отримані шляхом включення ексципієнтів, утворюючих матрицю, в склад, який не містить дезагрегуючого агента. Прикладами ексципієнтів, утворюючих матрицю, є гідрофільні по-

лімери, зокрема, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, які набухають при контакті з водними рідинами і можуть контролювати вивільнення активного начала через полімерну набряклу сітку. Такі ексципієнти використовуються в кількості, яка позначається в масових процентах, від близько 10% до близько 30% від загальної маси таблеток.

Ексципієнтом, який утворює матрицю, може бути також жирова речовина, така як гідрована касторова олія, карнаубський віск, використовувана в кількості, яка позначається в масових процентах, від близько 10% до близько 40% від загальної маси таблетки.

Таблетки з пролонгованим вивільненням можуть містити в своєму складі, якщо діючі начала є основою, органічну фармацевтично прийнятну кислоту, вибірану з кислот, перерахованих нижче, для підтримки рН таблетки в процесі її розчинення в умовах нейтрального рН тонкого кишечника.

Прикладами використовуваних органічних кислот, є малеїнова, винна, яблучна, фумарова, молочна, лимонна, адипінова, сукцинова кислота і їх кислі солі, якщо вони існують, у вигляді рацематів або ізомерів.

Желатинові капсули, які містять суміш частинок з негайним вивільненням снодійних агентів тривалої і короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

Частинки з негайним вивільненням снодійних агентів тривалої і короткої дії можуть бути отримані нанесенням діючого начала у вигляді суспензії у воді, яка містить, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, або в органічному розчиннику, такому як етанол, повідон, або інший відповідний полімер, діючий як зв'язуюче, на сферичні гранули.

Звичайно використовують пристрій для покриття з псевдорозрідженим шаром.

Частинки можна агломерувати з утворенням сферичних гранул або частинок у високошвидкісному грануляторі-змішувачі, або в ротаційному агломераторі з псевдорозрідженим шаром.

Такі способи описані K.W. Olson, A.M. Mehta, в Int. J. Phar. Tech & Prod. Mfr. 6 18-24, 1985. Частинки можуть бути також отримані шляхом екструзії розплаву сирової маси з подальшим сферонізуванням, як описано, наприклад, C. Vervaet, L. Baert & J.P. Remon, в Int. J. Pharm. 116 (1995) 131-146.

Використовуваними ексципієнтами є, як правило, ексципієнти, які мають задовільні пластичні властивості, такі як мікрокристалічна целюлоза, маніт. Звичайно додають невеликі кількості полімерної зв'язуючої. Можна також вводити поверхнево-активні речовини, такі як додецилсульфат натрію, для поліпшення екструзії.

Желатинові капсули, які містять суміш частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії і частинок з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

Частинки з негайним вивільненням можуть бути отримані як описано вище.

Частинки з пролонгованим вивільненням, якщо діючі начала є основою, можуть містити органічну фармацевтично прийнятну кислоту або кислу сіль такої органічної кислоти для підтримки місцевого

рН всередині частинки в процесі її розчинення в нейтральних умовах тонкого кишечника.

Як варіант, частинки можуть бути покриті плівкою, чутливою до рН, яка містить полімер, розчинний при нейтральному рН і непроникний при кислому рН, такий як, наприклад, продукт Eudragit TM S®, який забезпечує поліпшену проникність активного начала при рН 5 і вище, для компенсації зниженої розчинності активного начала в зонах з високим рН.

Таблетки, які містять декілька частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії і снодійного агента короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

Різні частинки можуть бути занурені в матрицю або ж сама матриця може містити один із снодійних агентів.

Таблетки розшаровуються, коли вони контактують з рідиною, швидко вивільняючи при цьому активне начало або частинки з негайним вивільненням, або вивільняючи з покриття частинок з негайним вивільненням.

Таблетки, які містять одну або декілька частинок з негайним вивільненням снодійного агента тривалої дії і одну або декілька частинок з пролонгованим вивільненням снодійного агента короткої дії, можуть бути отримані таким чином.

1) Таблетка може являти собою суміш частинок з негайним вивільненням і частинок з пролонгованим вивільненням, які містять діючі начала, занурені в матрицю, яка не містить активного начала.

2) Як варіант, частинки, які містять обидва снодійних агента, можуть бути занурені в матрицю, яка сама містить один з двох терапевтичних агентів.

Відповідно до іншого варіанту, частинки з пролонгованим вивільненням, можуть бути покриті шаром, який містить діюче начало і ексципієнти, що дозволяють діючому началу негайно вивільнятися з цього покривного шару, зануреного в матрицю, яка не містить активного начала.

Матриця, яка оточує частинки, має такий склад, що пресування з метою отримання таблеток, не надає впливу на цілісність плівки, що оточує частинки.

Таблетка розшаровується при контакті з рідиною і швидко вивільняє агент тривалої дії із матриці або із частинок з негайним вивільненням, або із покриття частинок з негайним вивільненням, і потім вивільняє агент короткої дії із частинок з пролонгованим вивільненням.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом може також мати вигляд багатошарової таблетки.

Така багатошарова таблетка включає:

- один або декілька шарів з негайним вивільненням, кожний з яких містить дозу снодійного агента тривалої дії і, необов'язково, дозу снодійного агента короткої дії;

- один або декілька шарів з пролонгованим вивільненням, кожний з яких містить дозу снодійного агента короткої дії; і

- необов'язково, додатковий шар, який не містить діючого начала, але який містить гідрофільні полімери, такі як похідні целюлози, наприклад, гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози,

гідроксиметилцелюлози; або розчинні розріджувачі, такі як лактоза, сорбіт, маніт; один або декілька інших гідрофільних полімерів і/або один або декілька інших розчинних ексципієнтів, причому цей шар модулює вивільнення активного начала із шару з пролонгованим вивільненням.

Кожний шар необов'язково містить інші ексципієнти для того, щоб забезпечити задовільно пресування, змазування і зв'язування таблетки.

Іншим варіантом реалізації композиції є ядро, яке включає снодійний агент короткої дії, необов'язково з органічною фармацевтично прийнятною кислотою. Ядро покрите полімерним шаром, що містить снодійний агент тривалої дії, який швидко або негайно вивільняється при контакті з рідиною, а снодійний агент короткої дії вивільняється із ядра.

Ядро і покривний шар необов'язково можуть бути складені у вигляді форми для вивільнення у товстій кишці.

Кожний компонент таблетки з багатошаровим покриттям може містити інші ексципієнти, поліпшуючі пресування, змазування і зв'язування. Способи отримання багатошарових таблеток і таблеток з багатошаровим покриттям описані, зокрема, W.C. Gunsel, в Compression coated and layer tablets

in pharmaceutical dosage forms: tablets, Vol.1, вид. H.A. Lieberman і L. Lachaman, Dekker N.Y. (1980).

Приклад 1

Вивчення впливу комбінації, яка складається з модулятора рецепторів GABA та інгібітора рецепторів 5PE2A, на сон.

Для даного дослідження використали чотири групи щурів породи Sprague-Dawley, кожна група складалася з 5-9 особин.

Група А отримувала епливансерин (геміфумарат, через рот) в дозі 3 мг/кг п. о.

Група В отримувала золпідем (гемітарtrat, через рот) в дозі 3 мг/кг п. о.

Група С отримувала (через рот) комбінацію геміфумарату епливансерину в дозі 3 мг/кг п. о. і гемітарtrату золпідему в дозі 3 мг/кг, при цьому обидві сполуки вводилися з інтервалом 5 хвилин.

І, нарешті, група D отримувала золпідем (гемітарtrat, через рот) в дозі 10 мг/кг п. о.

Отримані дані записувалися в день 0 (контрольний день), коли тварини отримували тільки носій (дистильована вода і метилцелюлоза), і в день 1, коли тварини отримували активні речовини.

Дані реєстрували протягом 6 годин щодня, причому активні речовини вводили за 15 хвилин до початку реєстрації.

Отримані дані зведені в наступну таблицю І.

Таблиця І

	Група А	Група В	Група С	Група D
Тривалість пробудження	-3%	-2%	-18%**	-20%**
Тривалість сну NREM	0%	+4%	+50%**	+33%**
Латентний період появи сну NREM	+0,6 хв	-6 хв	-1 хв	-1,2 хв
Середня тривалість періодів сну NREM	+32%*	-15%	+58%**	+31%**
Середнє число періодів сну NREM	-23%*	+19%*	-5%	+1%

*: $p > 0,05$; **: $p < 0,01$

В таблиці І результати виражені в процентах по відношенню до контрольних груп, які одержують тільки носій, якщо не сказано зворотного.

NREM: Non-Rapid Eye Movement (сон без швидких рухів ока).

Тривалість пробудження: загальна тривалість пробудження протягом 6 годин реєстрації (спостереження).

Тривалість сну NREM: загальна тривалість сну NREM протягом 6 годин реєстрації.

Латентний період появи сну NREM: час, який вимірюється з моменту початку реєстрації до моменту початку першого періоду сну NREM.

Середня тривалість періодів сну NREM: тривалість сну NREM/число періодів сну NREM протягом 6 годин реєстрації.

Як впливає з представленої вище таблиці І, доза, яка була введена перорально, дорівнює 3 мг/кг епливансерину, не мала ніякого ефекту ні на тривалість пробудження, ні на тривалість сну NREM, але привела до збільшення середньої тривалості періодів сну NREM (і до зменшення середнього числа періодів сну NREM).

Золпідем при дозі 3 мг/кг також не надав статистично значного ефекту на змінні показники сну, за винятком збільшення середнього числа періодів сну NREM.

Комбінація епливансерину з дозою 3 мг/кг і золпідему з дозою 3 мг/кг приводить до збільшення часу сну NREM, пов'язаного з сильним збільшенням середньої тривалості періодів сну NREM, при цьому середнє число періодів сну NREM залишається практично без змін. У щурів снодійний ефект тривав близько 3 годин.

Комбінація доз епливансерину і золпідему, не-ефективних поодиноці, дозволяє отримати істотний снодійний ефект на щурі, подібний до ефекту, який спостерігається при більш високій дозі одного золпідему.

Більш того блокування рецепторів 5HT2A епливансерином сприяє підтримці фаз сну NREM, як це підтверджується збільшенням середньої тривалості періодів сну NREM.

Отже, комбінація згідно з винаходом дозволяє отримати позитивний ефект відносно ініціювання і якості сну, який не досягався з окремо взятим снодійним агентом, навіть при більш високій дозі.

Приклад 2

Приготування желатинової капсули, яка містить епливансерин і золпідему.

Готують, як зазначено нижче, желатинову капсулу, у вигляді таблеток невеликого розміру, яка містить фумарат епливансерину як снодійний агент тривалої дії з дозою 1,18 мг і гемітарtrat золпідему як снодійний агент короткої дії з дозою 6,22 мг.

Таблетка епливансерину містить інгредієнти, вказані в наступній таблиці II.

Таблиця II

Інгредієнт	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Мікронізований епливансерин	2,36
Моногідрат лактози ¹	87,14
Желатинований крохмаль ²	8
Кроскармелоза натрію ³	2
Стеарат магнію	0,5

¹: Pharmatose DMV

²: Starch 1500

³: Ac-di-sol (FMC)

Готують попередню суміш фумарату епливансерину, моногідрату лактози, желатинованого крохмалю, кроскармелози натрію і стеарату натрію. Суміш вміщують в біконічний змішувач на тридцять хвилин. Гомогенну суміш потім пресують з використанням класичної ротаційної таблетуючої машини з отриманням таблеток масою 50 мг.

Таблетка на основі гемітарtrату золпідему має склад, вказаний в наступній таблиці III.

Таблиця III

Інгредієнт	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Гемітарtrat золпідему	10,37
Лактоза	83,73
Мікрокристалічна целюлоза ⁴	10,0
Гідроксипропілметилцелюлоза 606 ⁵	2,1
Карбоксиметилцелюлоза натрію	3,2
Стеарат магнію	0,6

⁴: Avicel (FMC)

⁵: Pharmacoat 606 (Shin-Etsu)

Змішують разом гемітарtrat золпідему, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і карбоксиметилцелюлозу натрію, потім здійснюють гранулювання у воді. Гранули потім сушать і калібрують. Потім гранули змішують зі стеаратом магнію і пресують до отримання таблеток масою 60 мг кожна з використанням ротаційної таблетуючої машини.

Таблетки фумарату епливансерину з дозою 1,18 мг і гемітарtrату золпідему з дозою 6,42 мг уводять в тверду желатинову капсулу.

Профілі розчинення желатинових капсул можуть бути визначені за допомогою приладу II Фармакопеї США у двох розчинювальних середовищах:

- 900 мл 0,01 М хлористоводневої кислоти і

- 900 мл 0,05 М буфера на основі фосфату калію з рН 6,8, підтримуваного при 37±0,5°C при перемішуванні (50 об/хв).

Приклад 3

Приготування желатинової капсули, яка містить таблетку з негайним вивільненням епливансерину і таблетку з пролонгованим вивільненням золпідему.

Готують таблетки з негайним вивільненням фумарату епливансерину відповідно до способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Готують таблетку з пролонгованим вивільненням гемітарtrату золпідему відповідно до способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2, і отримують таблетку, яка має склад, вказаний в наступній таблиці IV.

Таблиця IV

Інгредієнти	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Гемітарtrat золпідему	12,4
Моногідрат лактози ⁶	33,4
Гідроксипропілметилцелюлоза 4000 мПа.сек ⁷	25,0
Мікрокристалічна целюлоза ⁸	20,0
Кислий тарtrat калію	8,0
Стеарат магнію	1,0
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,2
Очищена вода	Достатня кількість

⁶: Pharmatose (DMV)

⁷: Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

⁸: Avicel PH 102 (FMC)

Використовують такі ж способи вологого гранулювання і пресування, які описані по відношенню до гемітарtrату золпідему у вказаному вище прикладі 2. Готують желатинові капсули, що містять одну або декілька таблеток з пролонгованим вивільненням масою 50 мг, які містять 5 мг золпідему у вигляді основи (відповідного 6,22 мг гемітарtrату золпідему) і одну або більше таблеток з негайним вивільненням масою 50 мг, які містять 1 мг епливансерину у вигляді основи (відповідного 1,18 мг фумарату епливансерину).

Профілі розчинення in vitro отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 4

Приготування желатинової капсули, яка містить суміш частинок з негайним вивільненням епливансерину і частинок з негайним вивільненням золпідему.

Готують суспензію із 59 г фумарату епливансерину (відповідного 50 г епливансерину у вигляді основи) і 100 г повідону (Pladone K29/32, BASF) в 670 г етанолу. Розпилюють 750 г цієї суспензії на

1060 г мікрогранул розміром 16-18 меш, використовуючи сушарку з псевдорозрідженим шаром.

Потім готують суспензію із 62,2 г тартрату золпідему (відповідного 50 г золпідему у вигляді основи) і 100 г повідону (Pladone K29/32, BASF) в 670 г етанолу. Розпилюють 750 г цієї суспензії на 1060 г мікрогранул розміром 16-18 меш, використовуючи сушарку з псевдорозрідженим шаром.

Готують суміш двох частинок за співвідношенням: 1 мас. частина фумарату епливансерину на 5 мас. частин тартрату золпідему. Цю суміш уводять в тверду желатинову капсулу і отримують загальну кількість, яка дорівнює 1 мг епливансерину у вигляді основи (відповідного 1,18 мг фумарату епливансерину) і 5 мг золпідему у вигляді основи (відповідного 6,22 мг тартрату золпідему). Кількість кожної частинки може бути змінена шляхом коректування дози.

Профілі розчинення *in vitro* отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 5

Приготування желатинової капсули, яка містить суміш частинок з негайним вивільненням епливансерину і частинок з пролонгованим вивільненням золпідему.

Частинки з негайним вивільненням фумарату епливансерину готують так, як описано у вищезгаданому прикладі 4.

Частинки гемітартрату золпідему готують так, як описано у вищезгаданому прикладі 4.

Готують розчин, який містить 25 мг метакрилатного сополімеру (Eudragit TM RL 100, Rohm Pharma), 143 г метакрилатного сополімеру (Eudragit TM RS 100, Rohm Pharma) і 18,7 г етилцитрату (Eudrafex TM, Rohm Pharma) у 1180 г суміші ізопропанол/ацетон 60:40 (мас/мас).

Частинки на основі гемітартрату золпідему покривають отриманою полімерною сумішшю шляхом розпилення в сушарці з псевдорозрідженим шаром, при цьому кінцева кількість покриття становить 20% мас. від маси непокритої частинки.

Після дозрівання частинок при 35°C протягом 24 годин готують суміш із покритих частинок гемітартрату золпідему і частинок фумарату епливансерину у співвідношенні 1:2 (епливансерин/золпідем) і отриману суміш уводять в желатинові капсули з отриманням у кожній капсулі кількості, відповідної 5 мг епливансерину у вигляді основи і 10 мг золпідему у вигляді основи.

Профілі розчинення *in vitro* отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 6

Отримання таблетки, яка містить частинки з негайним вивільненням епливансерину і частинки з негайним вивільненням золпідему.

Частинки на основі фумарату епливансерину і гемітартрату золпідему готують відповідно до способу, описаного у вищезгаданому прикладі 4.

Готують суміш з двох частинок у масовому співвідношенні 1 частина фумарату епливансерину на 2 частини гемітартрату золпідему і додають 0,1% стеарату магнію. Потім суміш вміщують в біконічний змішувач на 30 хвилин.

Гомогенну суміш пресують з використанням класичної ротаційної таблетуючої машини і отримують таблетки, які містять 5,9 мг фумарату епливансерину (відповідного 5 мг епливансерину у вигляді основи) і 12,44 мг гемітартрату золпідему (відповідного 10 мг золпідему у вигляді основи).

Профілі розчинення *in vitro* отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 7

Отримання таблетки, яка містить частинки з негайним вивільненням епливансерину і частинки з пролонгованим вивільненням золпідему.

Частинки з негайним вивільненням фумарату епливансерину отримують відповідно до способу, описаного у прикладі 4, а частинки з пролонгованим вивільненням золпідему отримують відповідно до способу, описаного у прикладі 5.

Готують суміш з двох частинок у масовому співвідношенні 2 частини фумарату епливансерину на 6 частин гемітартрату золпідему і додають 0,2% стеарилфумарату магнію. Потім суміш переносять в біконічний змішувач на 30 хвилин. Гомогенізовану суміш пресують з використанням класичної ротаційної таблетуючої машини і отримують таблетки, які містять в цілому 4,72 мг фумарату епливансерину (відповідного 4 мг епливансерину у вигляді основи) і 14,93 мг гемітартрату золпідему (відповідного 12 мг золпідему у вигляді основи).

Профілі розчинення *in vitro* отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 8

Отримання таблетки з ентеральним покриттям, яка містить частинки з негайним вивільненням епливансерину і частинки з пролонгованим вивільненням золпідему.

Таблетки, які містять одночасно фумарат епливансерину і гемітартрат золпідему, отримують відповідно до способу, описаного у вищезгаданому прикладі 6.

Потім здійснюють покриття таблеток відповідно до способу, описаного нижче.

Готують розчин із 46 г метакрилатного сополімеру (Eudragit TM RL 100, Rohm Pharma), 295 г метакрилатного сополімеру (Eudragit TM RS 100, Rohm Pharma) і 40 г етилцитрату (Eudrafex TM, Rohm Pharma) у 2280 г суміші ізопропанол/ацетон 65:35 (мас/мас).

Таблетки, які містять 3,93 мг фумарату епливансерину і 12,44 мг гемітартрату золпідему, покривають полімерною сумішшю шляхом розпилення в системі типу "coating pan" з кількістю покриття в готовому вигляді від 5 до 10% мас. від маси частинки без покриття.

Приклад 9

Отримання двошарової таблетки, яка містить один шар з негайним вивільненням епливансерину і один шар з негайним вивільненням золпідему.

Отримують гранули А шляхом сухого змішування і гранули В шляхом вологого змішування відповідно до того, як описано у прикладі 2 і згідно з композиціями, вказаними в наступній таблиці V.

Таблиця V

Інгредієнти	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Гранули А	
Фумарат епливансерину	2,95
Сухий моногідрат лактози ⁹	82,71
Попередньо желатинований крохмаль ¹⁰	8,0
Кроскармелоза ¹¹	2,0
Карбоксиметилцелюлоза натрію ¹²	3,80
Стеарат магнію ¹³	0,54
Гранули В	
Гемітарtrat золпідему	6,22
Моногідрат лактози ⁹	73,88
Мікрокристалічна целюлоза ¹⁴	14,0
Гідроксипропілметилцелюлоза 606 ¹⁵	2,1
Карбоксиметилцелюлоза натрію ¹²	3,2
Стеарат магнію ¹³	0,6

⁹: rhamatose (DMV)

¹⁰: Starch 1500 (Colorcon)

¹¹: Ac-di-sol (FMC)

¹²: Blanose (Aqualon)

¹³: Brentag AG

¹⁴: Avicel PH 102 (FMC)

¹⁵: Pharmacoat 606 (Shin-Etsu)

Пресують суміші до отримання двошарової таблетки, використовуючи альтернативну таблетуючу машину, при цьому перший шар з негайним вивільненням масою 200 мг, виконаний із гранул А, містить 5,90 мг фумарату епливансерину (відповідного 5 мг епливансерину у вигляді основи), а другий шар з негайним вивільненням масою 200 мг, виконаний із гранул В, містить 12,44 мг гемітарtrату золпідему (відповідного 10 мг золпідему у вигляді основи).

Профілі розчинення in vitro отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 10

Отримання двошарової таблетки, яка містить один шар з негайним вивільненням епливансерину і один шар з пролонгованим вивільненням золпідему.

Отримують гранули С шляхом сухого змішування і гранули D шляхом вологого змішування відповідно до того, як описано у прикладі 2 і згідно з композиціями, вказаними в наступній таблиці VI.

Таблиця VI

Інгредієнти	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Гранули С	
Фумарат епливансерину	2,95
Сухий моногідрат лактози ¹⁶	84,00
Попередньо желатинований крохмаль ¹⁷	7,70
Кроскармелоза ¹⁸	2,0
Карбоксиметилцелюлоза натрію ¹⁹	3,4

Стеарат магнію ²⁰	0,54
Гранули D	
Гемітарtrat золпідему	7,75
Лактоза 150 меш ¹⁶	37,85
Мікрокристалічна целюлоза ²¹	20,0
Винна кислота (23)	8,4
Гідроксипропілметилцелюлоза ²²	25,0
Стеарат магнію ²³	1,0

¹⁶: Pharmatose (DMV)

¹⁷: Starch 1500 (Colorcon)

¹⁸: Ac-di-sol (FMC)

¹⁹: Blanose (Aqualon)

²⁰: Brentag AG

²¹: Avicel PH 102(FMC)

²²: Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

²³: Brentag AG

Пресують суміші до отримання двошарової таблетки, використовуючи альтернативну таблетуючу машину, при цьому перший шар з негайним вивільненням масою 150 мг, виконаний із гранул С, містить 4,425 мг фумарату епливансерину (відповідного 3,75 мг епливансерину у вигляді основи), а другий шар з пролонгованим вивільненням масою 200 мг, виконаний із гранул D, містить 15,50 мг гемітарtrату золпідему (відповідного 12,45 мг золпідему у вигляді основи).

Профілі розчинення in vitro отриманих желатинових капсул встановлюють з використанням способу, описаного у вищезгаданому прикладі 2.

Приклад 11

Отримання тришарової таблетки, яка містить один шар з негайним вивільненням епливансерину, один неактивний шар і третій шар з пролонгованим вивільненням золпідему.

Отримують гранули Е і F шляхом сухого змішування, а гранули G шляхом вологого змішування відповідно до того, як описано у прикладі 2 і згідно з композиціями, вказаними в наступній таблиці VII.

Таблиця VII

Інгредієнти	Процентний вміст (%) (мас/маси)
Гранули Е (негайне вивільнення)	
Фумарат епливансерину	2,36
Сухий моногідрат лактози ²⁴	87,14
Попередньо желатинований крохмаль ²⁵	8,0
Кроскармелоза ²⁶	2,0
Карбоксиметилцелюлоза натрію ²⁷	3,8
Стеарат магнію ²⁸	0,54
Гранули F (неактивні)	
Сухий моногідрат лактози ²⁴	60,0
Мікрокристалічна целюлоза ²⁹	24,0
Винна кислота ³⁰	10,0
Гідроксипропілметилцелюлоза	5,0
Стеарат магнію ²⁸	1,0
Гранули G (пролонговане вивільнення)	
Гемітарtrat золпідему	5,0
Лактоза 200 меш ²⁴	67,7

Мікрокристалічна целюлоза ²⁹	20,0
Гідроксипропілметилцелюлоза 606 ³¹	2,5
Карбоксиметилцелюлоза натрію ²⁷	3,8
Стеарат магнію ²⁸	1,0

²⁴: Pharmatose (DMV)

²⁵: Starch 1500 (Colorcon)

²⁶: Ac-di-sol (FMC)

²⁷: Blanose (Aqualon)

²⁸: Brentag AG

²⁹: Avicel PH 102 (FMC)

³⁰: Brentag AG

³¹: Pharmacoat (Shin-Etsu)

Пресують суміші так, як описано у прикладі 9, до отримання тришарової таблетки, в якій один зовнішній шар масою 125 мг виконаний із гранул E і містить 2,95 мг фумарату епливансерину (відповідного 2,5 мг епливансерину у вигляді основи), проміжний шар масою 125 мг виконаний із гранул F і третій зовнішній шар масою 300 мг виконаний із гранул G і містить 15 мг гемітартрата золпідему (відповідного 12,06 мг золпідему у вигляді основи).

Приклад 12

Отримання сухої таблетки з покриттям, яка містить внутрішнє ядро золпідему і зовнішнє покриття з епливансерину.

Готують гранули так, як описано у прикладі 2, на основі композицій, вказаних в наступній таблиці VIII.

Таблиця VIII

Інгредієнти	Процентний вміст (%) (мас/мас)
Внутрішнє ядро (пролонговане вивільнення)	
Гемітартрат золпідему	15,55
Моногідрат лактози 200 мені ³²	36,05
Мікрокристалічна целюлоза ³³	18,0

Гідроксипропілметилцелюлоза ³⁴	21,0
Винна кислота ³⁵	8,4
Стеарат магнію ³⁵	1,0
Зовнішнє покриття (негайне вивільнення)	
Фумарат епливансерину	1,96
Моногідрат лактози 150 мені ³²	52,00
Мікрокристалічна целюлоза ³³	39,84
Гідроксипропілметилцелюлоза 606 ³⁴	2,2
Карбоксиметилцелюлоза натрію ³⁶	3,0
Стеарат магнію ³⁵	1,0

³²: Pharmatose (DMV)

³³: Avicel PH 102 (FMC)

³⁴: Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

³⁵: Brentag AG

³⁶: Blanose (Aqualon)

Гранули, які утворюють внутрішнє ядро, пресують до отримання невеликих таблеток, використовуючи альтернативну машину для пресування, перед операцією нанесення покриття сухим методом за допомогою другого шару. Ця операція приводить до отримання таблеток з пролонгованим вивільненням масою 80 мг, які містять 12,44 мг гемітартрата золпідему (відповідного 10 мг золпідему у вигляді основи).

Гранули, які утворюють зовнішнє покриття, пресують, використовуючи ротаційну машину для пресування, що дозволяє включити маленькі таблетки внутрішнього ядра. Зовнішній шар має масу 301 мг і містить 5,9 мг фумарату епливансерину (відповідного 5 мг епливансерину у вигляді основи).

Відповідно до іншого аспекту, винахід належить до застосування щонайменше одного снодійного агента тривалої дії в комбінації з щонайменше одним снодійним агентом короткої дії для отримання лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування розладів сну, такого, яке описане вище, зокрема, інсомнії.