



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74807** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/4402
A61K 31/4415
A61K 9/28
A61P 1/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ШВИДКОГО ПОЧАТКУ ДІЇ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ СИМПТОМАМ НУДОТИ ТА БЛЮВАННЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 2002065093

(22) 21.06.2001

(24) 15.02.2006

(86) РСТ/CA01/00951, 21.06.2001

(46) 30.01.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Жерве Ерік, СА

(73) ДЮШЕНЕ ІНК., СА

(56) СА А 2350195 11.08.2001

WO А 0119901 22.03.2001

СА А 2139896 11.07.1996

(57) 1. Композиція швидкого початку дії, яка вкрита ентросолюбільною оболонкою і містить активні інгредієнти, що по суті складаються з піридоксину гідрохлориду та доксиламіну сукцинату, та дезінтегруючу речовину, та задовольняє таким профілям розчинення під час вимірювання у 1000 мл фосфатного буфера при рН 6,8 при температурі 37°C, у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах на хвилину:

(а) щонайменше 40% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 30 хвилин від початку вимірювання;

(б) щонайменше 70% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 60 хвилин від початку вимірювання;

(в) щонайменше 80% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 90 хвилин від початку вимірювання;

(г) щонайменше 90% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 120 хвилин від початку вимірювання.

2. Композиція швидкого початку дії за п.1, що містить піридоксин гідрохлориду та доксиламіну сукцинат та має ентросолюбільну оболонку, яка **відрізняється** тим, що задовольняє таким профілям розчинення під час вимірювання у 1000 мл фосфатного буфера при рН 6,8 при температурі 37°C, у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах на хвилину:

(а) щонайменше 20% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 15 хвилин від початку вимірювання;

(б) щонайменше 60% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 45 хвилин від початку вимірювання;

(в) щонайменше 80% піридоксину гідрохлориду і доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 75 хвилин від початку вимірювання.

3. Композиція швидкого початку дії за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 40% загальної кількості піридоксину гідрохлориду та доксиламіну сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються протягом 5 хвилин під час вимірювання у 1000 мл фосфатного буфера при рН 6,8 та температурі 37°C, у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах за хвилину.

4. Композиція швидкого початку дії за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить ядро, вкрите щонайменше однією ентросолюбільною оболонкою, яке містить піридоксин гідрохлорид, доксиламіну сукцинату та такі неактивні екципієнти як наповнювач або в'язуча речовина, дезінтегруюча речовина, змащувальна речовина, поліпшувач плинності та стабілізуюча речовина.

5. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що наповнювач або в'язуча речовина містять мікрокристалічну целюлозу.

6. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що речовина дезінтегрування містить натрій кроскармелозу.

7. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що змащувальна речовина містить стеарат магнію.

8. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що поліпшувач плинності містить діоксид кремнію.

9. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що стабілізуюча речовина містить магній трисилікат.

(13) **C2**

(11) **74807**

(19) **UA**

10. Композиція швидкого початку дії за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що ядро містить:

- (а) піридоксину гідрохлориду, масова частка якого складає приблизно 4%-10%;
- (б) доксиламін сукцинату, масова частка якого складає приблизно 4%-10%;
- (в) мікрокристалічну целюлозу, масова частка якої складає приблизно 40%-80%;
- (г) магній трисилікат, масова частка якого складає приблизно 10%-30%;
- (ф) силіцій діоксид, масова частка якого складає приблизно 0,5%-5%;
- (д) натрій кроскармелозу, масова частка якої складає приблизно 0,5%-5%, та
- (е) стеарат магнію, масова частка якого складає приблизно 0,5%-5%.

11. Композиція швидкого початку дії за п. 10, яка **відрізняється** тим, що ядро містить:

- (а) піридоксину гідрохлориду, масова частка якого складає приблизно 7%;
- (б) доксиламін сукцинату, масова частка якого складає приблизно 7%;
- (в) мікрокристалічну целюлозу, масова частка якої складає приблизно 62%;
- (г) магній трисилікат, масова частка якого складає приблизно 18%;
- (ф) силіцій діоксид, масова частка якого складає приблизно 0,7%;
- (д) натрій кроскармелозу, масова частка якої складає приблизно 2,5%, та
- (е) стеарат магнію, масова частка якого складає приблизно 2,8%.

12. Композиція швидкого початку дії за п. 4, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна ентérosолюбільна оболонка має водну основу.

13. Композиція швидкого початку дії за п. 12, яка **відрізняється** тим, що ентérosолюбільна оболонка містить згладжуючий шар, нанесений на ядро, власне ентérosолюбільну оболонку, яка вкриває згладжуючий шар, і зовнішню оболонку, яка надає композиції естетичного вигляду, яка вкриває власне ентérosолюбільну оболонку.

14. Застосування композиції швидкого початку дії за п. 1 або 2 для запобігання симптомам нудоти та блювання у ссавців.

15. Застосування композиції швидкого початку дії за п. 1 або 2 для запобігання симптомам нудоти та блювання під час вагітності у жінок.

16. Лікарський засіб для пригнічення симптомів, пов'язаних з нудотою та блюванням, який по суті складається з композиції за п. 4.

17. Спосіб одержання композиції швидкого початку дії за п. 4, який полягає у змішуванні доксиламіну сукцинату з поліпшувачем плинності з утворенням попередньої суміші, перемішуванні попередньо утвореної суміші з піридоксин гідрохлоридом з утворенням суміші активних інгредієнтів, змішуванні суміші активних інгредієнтів із зазначеними неактивними ексципієнтами, що залишилися, зокрема наповнювачем або в'язучою речовиною, дезінтегруючою речовиною, змашувальною речовиною, поліпшувачем плинності та стабілізуючою речовиною з утворенням кінцевої суміші, та формуванні таблеток і вкриванні зазначеної кінцевої суміші оболонкою.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що під час формування таблеток та вкривання кінцевої суміші оболонкою суміш пресують, надаючи їй форми таблетки, наносять згладжуючий шар, потім послідовно наносять ентérosолюбільну та зовнішню оболонки.

Винахід стосується композиції швидкого початку дії, переважно у вигляді таблетки з ентérosолюбільною оболонкою як лікарський засіб, що містить синергічну пару активних інгредієнтів, а саме, доксиламін сукцинат і піридоксин гідрохлорид, далі "ДС-П". "ДС-П" застосовують для подолання чи попередження нудоти, блювання, зокрема під час вагітності, далі "НБВ". Отже, винахід стосується усіх відомих та майбутніх терапевтичних призначень "ДС-П".

Фармацевтичні композиції "ДС-П" відомі. Композиція, що зараз надходить у продаж у Канаді під назвою Didectirt (Диклектин, виробник - Duchesnay Inc.), містить такі активні інгредієнти як піридоксин гідрохлорид і доксиламін сукцинат. Вона також містить такі наповнювачі: лактозу, мікрокристалічну целюлозу, магній трисилікат, силіцій діоксид та магній стеарат.

Диклектин є найбільш дослідженим препаратом щодо безпечності його застосування під час вагітності. Завдяки його безпечному профілю, для подолання чи попередження "НБВ" перевагу віддають саме цьому препарату. Відома композиція вкрита цукровою оболонкою і має недоліки, один з яких - це уповільнений початок дії. Після ковтання

цієї композиції два активних інгредієнти (доксиламін сукцинат і піридоксин гідрохлорид) майже повністю розчиняються у тонкій кишці, де відбувається їх поглинання, більше ніж через 4 години. Таку затримку дії композиції пацієнти вважають занадто довгою, особливо жінки, які страждають від "НБВ" і потребують швидкого звільнення від симптомів.

Інший недолік цієї сполуки стосується дотримання пацієнтами режиму лікування. Жінки, які страждають на "НБВ", часто скаржаться на надчутливість нюху, тобто, це означає, що різні запахи та смакові подразники можуть спричинити нудоту або блювання. Запах або смак цукру на оболонці такої композиції так само, як і застосування органічних розчинників й фталатів у виробництві ентérosолюбільної оболонки, непокоїть вагітних жінок такою мірою, що вони не можуть ковтати такі таблетки.

Розмір відомої таблетки також завдає клопоту. Менший розмір таблетки міг би задовольнити пацієнтів, оскільки страждаючі на "НБВ" жінки часто мають проблеми з ковтанням. Крім того, таблетки меншого розміру, на відміну від великих, мають більш безпечний вигляд, і у пацієнтів складається враження, що вони приймають меншу кількість

лікв. Це в свою чергу значно сприятиме дотриманню пацієнтами режиму лікування.

Ще один недолік полягає в тому, що відома композиція містить лактозу, а це небажано для пацієнтів, які страждають на її непереносність.

Отже, бажано забезпечити страждаючих на нудоту та блювання пацієнтів, поліпшеною композицією із швидким початком дії, яка б не мала недоліків відомих композицій.

Проте, оскільки "ДС-П" є таблеткою з ентросолубильною оболонкою для перорального застосування, нова пероральна композиція повинна проходити крізь шлунок непошкодженою і швидко вивільняти обидва активні інгредієнти, як тільки лікарська форма досягне свого місця призначення, зокрема, тонкої кишки.

Головною проблемою, яку вирішено цим винаходом, було одержати лікарську форму, здатну подолати недоліки попередньо відомих композицій, яка б одночасно вивільняла синергічну пару активних інгредієнтів для прискорення початку дії. Також було важливо одержати композицію, яка характеризується подібними кривими розчинення обох активних інгредієнтів, щоб уникнути розчинення одного інгредієнту на шкоду іншому. Це було важливо з огляду на синергічний терапевтичний ефект пари активних інгредієнтів.

Взагалі, відповідно до винаходу створено нову водну композицію, вкриту ентросолубильною оболонкою, яка містить ДС-П, тобто композицію, профіль розчинення, якої є ознакою швидкого початку дії.

Мета винаходу також полягає у тому, щоб одержати фармацевтичну композицію, яка б мала специфічні *in-vitro* профілі розчинення, які б свідчили про швидкий початок дії активних інгредієнтів. Така фармацевтична композиція придатна для нескладного репродуктивного виробництва.

Обсяг застосування буде далі зрозумілим з наведеного далі докладного опису. Однак, слід зазначити, що докладний опис, подаючи переважні приклади здійснення винаходу, є лише ілюстрацією, оскільки будь-які зміни та модифікації в обсязі цього винаходу для фахівців будуть очевидними.

На Фігурі 1 зображено два приклади профілів розчинення композиції швидкого початку дії згідно з винаходом, у порівнянні з профілем розчинення відомої композиції. Перший профіль розчинення (приклад 1) відповідає композиції швидкого початку дії, з якої протягом 45 хвилин вивільняється майже 100% обох активних інгредієнтів. Другий профіль (приклад 2) відповідає композиції швидкого початку дії, з якої протягом 120 хвилин вивільняється приблизно 95% обох активних інгредієнтів. Останній і порівняльний профіль розчинення (відома композиція) відповідає сучасній композиції, з якої протягом 240 хвилин вивільняються приблизно 100% піридоксин гідрохлориду та 90% доксиламін сукцинату.

На Фігурі 2 зображено технологічну схему виготовлення композиції згідно з винаходом, якій надається перевага.

Інші цілі та супутні ознаки винаходу стануть зрозумілими з докладного опису переважного прикладу здійснення винаходу.

У широкому розумінні, винахід стосується композиції, яка містить піридоксин гідрохлорид і доксиламін сукцинат.

Композиція згідно з винаходом може бути застосована для лікування людей і тварин, коли такі симптоми як нудота або блювання потребують медичного втручання. Оскільки композиція згідно з винаходом має медичне призначення, вона та її компоненти повинні бути фармацевтично прийнятними. Композиція, якій надано перевагу, має вигляд і такої лікарської форми перорального призначення як таблетка, пігулка, інкапсульовані гранули або розчин. Більш переважною композицією є таблетка. Бажано, щоб таблетка згідно з винаходом мала здатність проходити крізь шлунок непошкодженою. Для перевірки цієї властивості, таблетку згідно з винаходом, випробовували на резистентність дезінтеграції у модельованій шлунковій рідині "МШР" протягом щонайменш однієї години. Згідно з винаходом, композиція задовольнятиме наступним профілям розчинення під час вимірювання у 1000мл фосфатного буфера з рН 6,8 та при температурі 37°C, у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах за хвилину переважно методом високоефективної рідинної хроматографії:

(а) щонайменше 40% піридоксин гідрохлориду і доксиламін сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 30 хвилин вимірювання;

(б) щонайменше 70% піридоксин гідрохлориду і доксиламін сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 60 хвилин вимірювання;

(в) щонайменше 80% піридоксин гідрохлориду і доксиламін сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 90 хвилин після вимірювання;

(г) щонайменше 90% піридоксин гідрохлориду і доксиламін сукцинату від загальної кількості кожного з них розчиняються через 120 хвилин після вимірювання.

В цьому описі, будь-яке посилання на профіль розчинності слід розуміти як результати перевірки на розчинення, під час якої кількість вивільненого піридоксин гідрохлориду та доксиламін сукцинату вимірюють у 1000мл фосфатного буфера з рН 6,8 та при температурі 37°C у пристрої (застосовному згідно з Фармакопеєю США) для розчинення типу 2 на 100 обертах за хвилину переважно методом високоефективної рідинної хроматографії.

В описі винаходу та формулі, "ентросолубильна оболонка" означає оболонку, утворену одним або більше шарами, стійкими до дезінтеграції у шлунковій рідині людини, але такими, що розпадаються у кишкових рідинах людини швидше, ніж у шлунковій рідині. У широкому сенсі, "ентросолубильна оболонка" може оточувати згладжуючий шар, який утворюють на пресованому ядрі таблетки перед нанесенням власне ентросолубильної оболонки, а також будь-якої зовнішньої оболонки, яка б надавала таблетці естетичного вигляду, яку утворюють на власне ентросолубильній оболонці. Композиція згідно з більш переважним прикладом здійснення винаходу має ядро, вкрите водною ентросолубильною оболонкою. Ядро складається

ся з таких активних інгредієнтів як піридоксин гідрохлорид та доксиламін сукцинат, та таких неактивних ексципієнтів як наповнювачі чи в'язучі речовини, дезінтегруючі речовини, змашувачі, поліпшувач плинності та стабілізуючі речовини.

Прикладами наповнювачів чи в'язучих речовин можуть бути гуміарабік, альгінова кислота, кальцій фосфат (двохосновний), карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, декстрин, декстрати, цукроза, тилоза, пептизований крохмаль, кальцій сульфат, амілоза, гліцин, бентоніт, мальтоза, сорбіт, етилцелюлоза, динатрій гідроген фосфат, динатрій фосфат, динатрій піросульфат, полівініловий спирт, желатин, глюкоза, гуарова камедь, рідка глюкоза, стискувальний цукор, магній алюмосилікат, мальтодекстрин, поліетилен оксид, поліметакрилати, повідон, натрій альгінат, мікрокристалічна целюлоза трагаканту, крохмаль та зеїн. Найбільш переважно наповнювачем або в'язучою речовиною є мікрокристалічна целюлоза.

Прикладами дезінтегруючих речовин можуть бути альгінова кислота, карбоксиметилцелюлоза, натрій гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (низькозаміщена), мікрокристалічна целюлоза, порошкова целюлоза, колоїдний силіцій діоксид, натрій кроскармелоза, кросповідон, метилцелюлоза, калій полакрилін, повідон, натрій альгінат, натрій гліколат крохмалю, крохмаль, динатрій дисульфат, динатрій едатаміл, динатрій едетат, динатрій етилендіамінтетраацетат, поперечно зшиті полівінілпіролідни, пептизований крохмаль, карбоксиметилловий крохмаль, натрій карбоксиметилловий крохмаль, мікрокристалічна целюлоза. Найбільш переважно дезінтегруючою речовиною є натрій кроскармелоза.

Прикладами змашувальних речовин можуть бути кальцій стеарат, олія канولا, гліцерил пальмітостеарат, гідрогенізована рослинна олія (тип 1), магній оксид, магній стеарат, мінеральна олія, поллоксамер, поліетиленгліколь, натрій лаурилсульфат, натрій стеарат-фумарат, стеаринова кислота, тальк, цинк стеарат, гліцерил бехатат, магній лаурилсульфат, борна кислота, натрій бензоат, натрій ацетат, натрій бензоат/натрій ацетат (у поєднанні), DL-лейцин. Найбільш переважно змашувальна речовина складається з магній стеарату.

Прикладами поліпшувачів плинності можуть бути колоїдний силіцій діоксид, магній алюмосилікат, гуарова камедь. Найбільш переважно поліпшувачем плинності є силіцій діоксид.

Прикладами стабілізуючих речовин можуть

бути гуміарабік, альбумін, полівініловий спирт, альгінова кислота, дикальцій фосфат, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, колоїдний силіцій діоксид, циклодекстрини, гліцерилмоностеарат, гідроксипропілметицелюлоза, магній трисилікат, магній алюмосилікат, пропіленгліколь, пропіленглікольальгінат, натрій альгінат, карнаубський віск, ксантанова камедь, крохмаль, стеарати, стеаринова кислота, стеариновий моногліцерид та стеариловий спирт. Найбільш переважно стабілізуючою речовиною є магній трисилікат.

У переважному варіанті, ядро нової композиції швидкого початку дії буде містити приблизно від 4% до 10%, бажано приблизно 7% масової частки піридоксин гідрохлориду, приблизно від 4% до 10%, бажано приблизно 7% масової частки доксиламін сукцинату, приблизно від 40% до 80%, бажано приблизно 62% масової частки мікрокристалічної целюлози, приблизно від 10% до 30%, бажано приблизно 18% масової частки магній трисилікату, приблизно від 0,5% до 5%, бажано приблизно 1% масової частки силіцій діоксиду, приблизно від 0,5% до 5%, бажано приблизно 3% масової частки натрій кроскармелози та приблизно від 0,5% до 5%, бажано приблизно 3% масової частки магній стеарату.

Приклад 1

Наступний приклад стосується композиції швидкого початку дії з ядром масою 145мг.

Таблиця 1

Склад ядра

Інгредієнти	Маса (мг/таб.)	Масова частка (%/таб.)
Доксиламін сукцинат	10,0	6,9
Піридоксин гідрохлорид	10,0	6,9
Магній трисилікат	26,4	18,2
Мікрокристалічна целюлоза PH 102	90,0	62,1
Натрій кроскармелоза Тип А	3,6	2,5
Магній стеарат	4,0	2,8
Силіцій діоксид NF ^А	1,0	0,7
Разом	145,0	100

Ядро може бути потім вкрите водною ентеросолюбільною оболонкою, що дає композиції можливість проходити крізь шлунок відносно непошкодженою і швидко розчинятись у кишках.

Оболонка може мати такий склад:

Таблиця 2

Склад оболонки

Інгредієнти	Маса (мг/габ.)	Масова частка (%)
Згладжуючий шар		
Прозорий Opadry™ YS-1-7472	4,82	3,33
Очищена вода (згідно з Фармакопеєю США)		
Разом:	4,82	3,33
Ентеросолюбильна оболонка		
Розчин Eastacryl™ 30D для виготовлення ентеросолюбильної оболонки *	39,58	27,29
Тальк (згідно з Фармакопеєю США), розмір частинок не більше 0,074мм	2,85	1,97
Поліетиленгліколь 400 (згідно з Фармакопеєю США)	1,20	0,83
Протиспіювач 1520	0,12	0,08
Очищена вода (згідно з Фармакопеєю США)		
Разом:	16,04	30,17
Зовнішня оболонка		
Білий Opaciry™ У3-1-7003	1,61	1,11
Очищена вода (згідно з Фармакопеєю США)		
Разом:	1,61	1,11

* Розчин Eastacryl™ 30D для виготовлення ентеросолюбильної оболонки містить 30% твердої речовини, тому фактично частка ентеросолюбильної оболонки складає до 11,07%. Загальна маса покритої оболонкою таблетки складає 167,47мг.

Згладжуючий шар призначено для утворення гладкої поверхні для ентеросолюбильного покриття, щоб запобігти утворенню бугрів, ямок та щілин, в які потраплятиме неоднорівномірною кількістю розчину ентеросолюбильної оболонки.

Дані щодо розчинення

Композиція швидкого початку дії за попереднім прикладом при вимірюванні у 1000мл фосфатного буфера з рН 6,8 та при температурі 37°C, у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах за

хвилину, характеризувалась профілями розчинення in vitro, що наведені у Таблиці 3. Числові значення подано у відсотках розчиненого активного інгредієнта відносно початкової кількості.

Таблиця 3

Профілі розчинення

Піридоксин гідрохлорид	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
5 хвилин	20	2	0	77	79	79	43
10 хвилин	91	90	90	91	94	95	92
15 хвилин	96	96	94	94	95	96	95
30 хвилин	95	98	96	95	98	96	96
45 хвилин	97	96	97	94	99	98	97
Доксиламін сукцинат	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
5 хвилин	17	2	0	70	75	76	40
10 хвилин	90	87	89	89	97	96	91
15 хвилин	98	97	96	92	98	97	96
30 хвилин	97	98	96	94	99	97	97
45 хвилин	98	96	98	92	100	99	97

Надто низькі показники розчинення одержані через 5 хвилин у спробах 1-3 можна пояснити тим, що протягом 5 хвилин дезінтеграція композиції ядра не відбулась.

Приклад способу виготовлення

Композицію згідно з винаходом одержували з інгредієнтів, зазначених у Таблиці 1. Доксиламін сукцинат та силіцій діоксид попередньо змішують у V-подібному попередньому змішувачі об'ємом

5,6м³ (2куб.фут.). Одержану суміш подрібнюють у млині Модель 196S (виробник - Quadro Co.), обладнаному ситом з розміром отворів 0,42мм. (40меш).

Піридоксин гідрохлорид також подрібнюють у млині Модель 196S (виробник - Quadro Co.), обладнаному ситом з розміром отворів 0,42мм. (40меш). Подрібнений піридоксин гідрохлорид змішують із сумішшю доксиламіну/силіцій діоксид.

Мікрокристалічну целюлозу подрібнюють через сито з розміром отворів 0,42мм (40меш) та розділяють на дві, приблизно однакові, частини. Одну частину змішують у бункері Gallay об'ємом 650л з попередньо отриманою сумішшю обох активних інгредієнтів, після чого додають другу частину. Потім, завантажений матеріал перемішують, після чого додають магній трисилікат і натрій кроскармелозу. Новоутворену суміш ретельно перемішують. Процес підготовки складу ядра завершують додаванням магній стеарату і наступним перемішуванням.

Остаточну суміш пресують у таблетки та послідовно наносять згладжуючий шар, ентérosолубильну оболонку, застосовуючи наявний у продажу водний розчин для неї, та зовнішню оболонку,

яка б надавала таблетці естетичного вигляду. Весь виробничий процес відображено на Фігурі 2.

Всі операції нанесення інгредієнтів, зазначених в Таблиці 2, для утворення згладжуючого шару, ентérosолубильної оболонки та зовнішньої оболонки ефективно виконували у пристрої Vector Ні (товарний знак) для нанесення покриття, обладнаному перистальтичним насосом.

Приклад 2

Наступний приклад стосується композиції швидкого початку дії з ядром масою 146мг. Композицію виготовляли так само, як описано у прикладі 1. Цей приклад свідчить про швидкий початок дії композиції згідно з винаходом, яка містить інші ексципієнти.

Таблиця 4

Склад ядра

інгредієнти	Маса (мг/таб.)	Масова частка (%/таб.)
Доксиламін сукцинат	10,5	7,2
Піридоксин гідрохлорид	10,5	7,2
Магній трисилікат	30,0	20,6
Мікрокристалічна целюлоза PH102	65,0	44,5
Калій фосфат (двохосновний)	25,0	17,1
Магній стеарат	4,0	2,7
Колоїдний силіцій діоксид	1,0	0,7
Разом:	146,0	100

Склад оболонки може бути таким:

Таблиця 5

Склад оболонки

Інгредієнти	Маса/таб. (мг)
Білий Opadry™ YS-1-7003	4,38
Емульгований дротиспінювач AF	0,07
Sureteric YAE-6-18107	16,06
Очищена вода	
Прозорий Opadry™ YS-1-7472	0,73

Загальна маса вкритої оболонкою таблетки 167,24мг.

Композиція швидкого початку дії у цьому прикладі, досліджена у 1000мл фосфатного буфера з рН 6,8 та при температурі 37°C у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах за хвилину, характеризувалась профілями розчинення in vitro, які наведено у Таблиці 6. Числові значення подано у відсотках розчиненого активного інгредієнта відносно початкової кількості.

Таблиця 6

Профілі розчинення

Піридоксин гідрохлорид	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8
15 хвилин	17	13	25	31	17	22	21
30 хвилин	31	28	60	63	36	43	43
45 хвилин	51	45	78	80	55	60	61
60 хвилин	69	64	88	89	67	72	75
75 хвилин	79	76	94	94	77	81	83
90 хвилин	84	84	97	97	83	87	89
105 хвилин	88	89	98	99	87	90	92
120 хвилин	91	93	98	98	89	92	93
Доксиламін сукцинат	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
15 хвилин	16	14	22	31	47	61	32
30 хвилин	31	27	64	63	38	40	41

1	2	3	4	5	6	7	8
45 хвилин	47	44	75	79	58	61	61
60 хвилин	71	61	90	85	68	74	75
75 хвилин	76	71	96	89	81	82	82
90 хвилин	85	80	101	88	83	81	86
105 хвилин	92	86	103	95	93	92	93
120 хвилин	93	88	101	96	96	95	95

Згідно з цими результатами, нова композиція має швидкий початок дії, як це можна бачити з профілю розчинення. Профіль середнього розчинення піридоксин гідрохлориду є вищим за 90% протягом 120 хвилин з початку вимірювання. Доксиламін сукцинат має такий самий профіль середнього розчинення, що є вищим за 90% протягом

120 хвилин з початку вимірювання.

Приклад 3 (Порівняльний приклад із застосуванням відомої композиції)

Цей приклад ілюструє відому композицією Диклектину, одна таблетка якої має масу 146,2мг. Цей приклад демонструє суттєво повільний початок розчинення порівняно з винаходом.

Таблиця 7

Склад ядра

Інгредієнти	Маса мг/таб.	Масова частка %/таб.
Піридоксин гідрохлорид	11,0	7,5
Доксиламін сукцинат	10,2	7,0
Лактоза NF	25,0	17,1
Мікрокристалічна целюлоза NF	65,0	44,4
Магній трисилікат	30,0	20,6
Силіцій діоксид	1,0	0,7
Магній стеарат	4,0	2,7
Разом:	146,0	100

Склад оболонки такий:

Таблиця 8

Склад оболонки

Інгредієнти
Розчин для покриття №714
Порошок для покриття №714
С.А.Р. розчин 10%
С.А.Р. розчин 5%
Розчин желатину №105
Опудрювальний засіб №755

Білий згладжуючий сироп
Цукровий сироп №111
Білий Oralux AS-7000-B
Парафіновий розчи №723

Відома композиція у цьому прикладі, досліджена у 1000 мл фосфатного буфера з рН 6,8 та при температурі 37°C у пристрої для розчинення типу 2 на 100 обертах за хвилину, характеризувалась профілями розчинення in vitro, які наведено у Таблиці 9. Числові значення подано у відсотках розчиненого активного інгредієнта відносно початкової кількості.

Таблиця 9

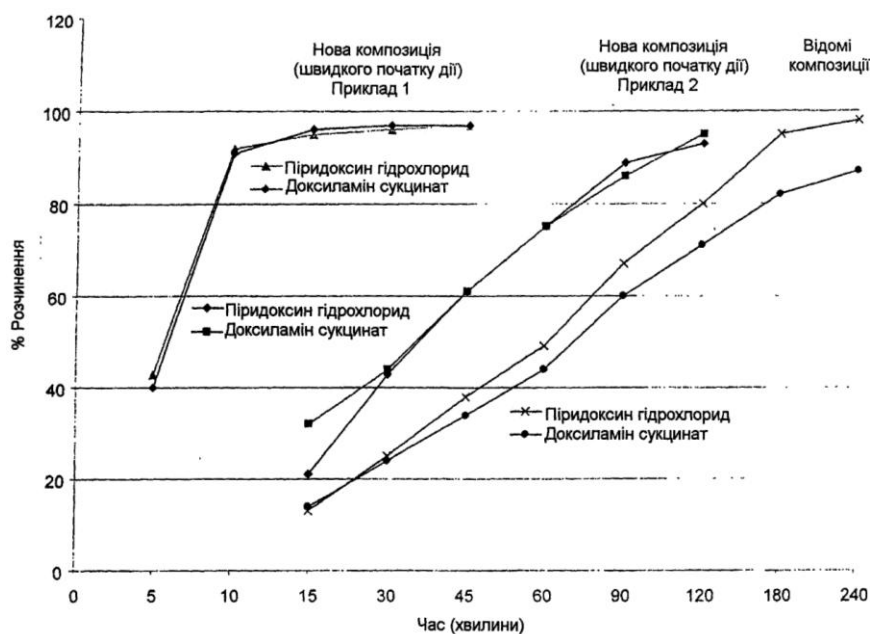
Профілі розчинення

Піридоксин гідрохлорид	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8
15 хвилин	9	11	18	11	16	12	13
30 хвилин	22	23	32	25	28	23	25
45 хвилин	37	34	45	39	42	34	38
60 хвилин	50	44	56	49	51	44	49
90 хвилин	69	63	73	69	67	63	67
120 хвилин	83	76	84	82	80	76	80
150 хвилин	94	86	91	91	86	86	89
180 хвилин	99	94	98	96	93	92	95
240 хвилин	93	93	100	100	99	101	98

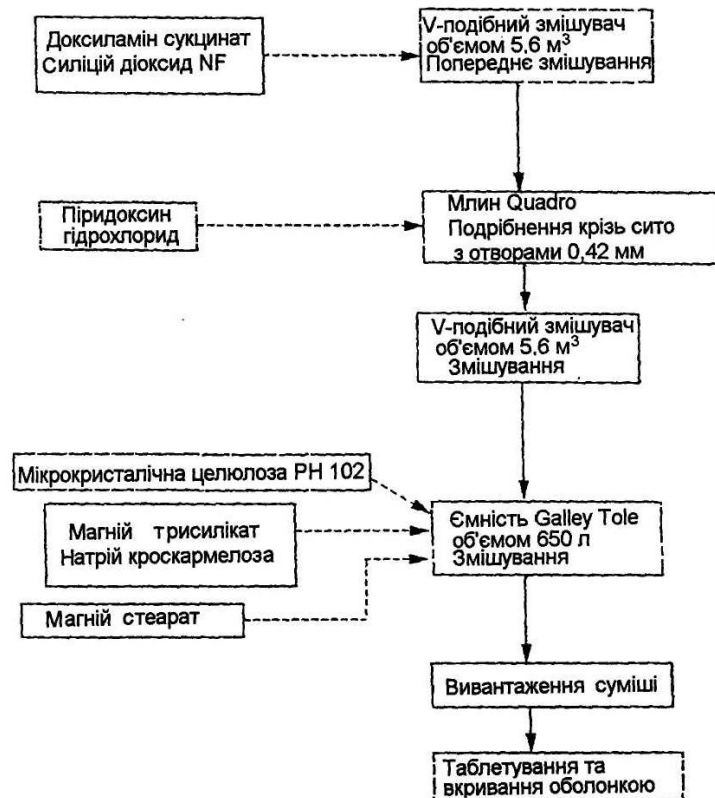
1	2	3	4	5	6	7	8
Доксиламін сукцинат	Спроба 1	Спроба 2	Спроба 3	Спроба 4	Спроба 5	Спроба 6	Середнє значення
15 хвилин	12	15	17	8	18	16	14
30 хвилин	17	21	31	18	27	30	24
45 хвилин	24	32	45	25	38	38	34
60 хвилин	34	41	56	36	46	49	44
90 хвилин	52	55	69	55	62	66	60
120 хвилин	69	65	75	68	71	75	71
150 хвилин	80	74	80	78	79	82	79
180 хвилин	82	78	86	82	80	84	82
240 хвилин	95	89	89	82	80	87	87

Згідно з цими результатами, відома композиція має більш повільний початок дії на відміну від нової композиції. Дійсно, через 90 хвилин у середньому розчиняються лише 60% доксиламіну та 67% піридоксин гідрохлориду. Повільніше розчинення in-vivo свідчить про затримку початку дії.

Нові композиції, як показано у Прикладах 1 і 2, виявляють значно швидший початок розчинення, що, відповідно, означає швидкий початок дії. Такі нові композиції долають більшість, якщо не всі недоліки відомих композицій.



ФІГ.1



ФІГ.2