



(51) МПК

*A61K 9/24* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61P 25/18* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005102105/15**, **28.07.2003**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**28.07.2003**(30) Конвенционный приоритет:  
**29.07.2002** (пп.1-20) **US 60/399,590**(43) Дата публикации заявки: **10.08.2005**(45) Опубликовано: **10.04.2008** Бюл. № 10(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **WO 0035419 A2**, **22.06.2000**. **RU 2131428**  
**C1**, **10.06.1999**. **RU 2178695 C2**, **27.01.2002**.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **28.01.2005**(86) Заявка РСТ:  
**US 03/23433** (**28.07.2003**)(87) Публикация РСТ:  
**WO 2004/010981** (**05.02.2004**)

Адрес для переписки:  
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,**  
**ООО "Юридическая фирма Городисский и**  
**Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

**ЯМ Нойми В. (US),**  
**РЕЙЕС Айрэн (US),**  
**ДАВАР Нипун (US),**  
**АЙЕР Атул Д. (US),**  
**ЛИ Джули (US)**

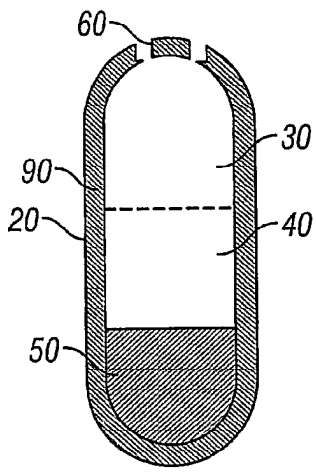
(73) Патентообладатель(и):

**АЛЗА КОРПОРЕЙШН (US)**(54) СПОСОБЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ  
ПАЛИПЕРИДОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описаны лекарственные формы и способы для обеспечения по существу возрастающей скорости высвобождения палиперидона. Лекарственные формы с замедленным высвобождением обеспечивают терапевтически эффективное среднее устойчивое состояние концентраций палиперидона в плазме при введении один раз в день. Этот режим дозирования один раз в день в результате приводит только к одному пику концентрации палиперидона в плазме, имеющему место в каждый 24-часовой период. Кроме того, пик концентрации палиперидона в плазме происходит в более позднее время после введения дозы и демонстрирует меньшую величину, чем пик концентрации палиперидона в плазме, который достигается после введения палиперидона в

лекарственной форме с немедленным высвобождением. 2 н. и 18 з.п. ф-лы, 9 ил.



**ФИГ. 1**

RU 2321391 C2

RU 2321391 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005102105/15, 28.07.2003**

(24) Effective date for property rights: **28.07.2003**

(30) Priority:  
**29.07.2002 (cl.1-20) US 60/399,590**

(43) Application published: **10.08.2005**

(45) Date of publication: **10.04.2008 Bull. 10**

(85) Commencement of national phase: **28.01.2005**

(86) PCT application:  
**US 03/23433 (28.07.2003)**

(87) PCT publication:  
**WO 2004/010981 (05.02.2004)**

Mail address:  
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):  
**JaM Nojmi V. (US),  
REJES Ajrehn (US),  
DAVAR Nipun (US),  
AJER Atul D. (US),  
LI Dzhuli (US)**

(73) Proprietor(s):  
**ALZA KORPOREJShN (US)**

(54) **METHODS AND MEDICINAL FORMULATIONS FOR CONTROLLED DELIVERY OF PALIPERIDONE**

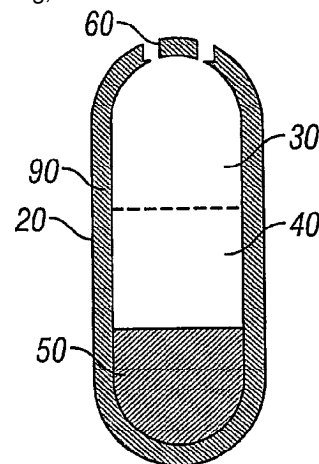
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes medicinal formulations and methods for providing the increasing rate of release of paliperidone. The medicinal formulations of sustained release provide the therapeutically effective mean and stable state of the paliperidone concentrations in plasma in a single administration per a day. This dosing regimen as a single dose per a day results to a single plasma paliperidone concentration peak for each 24 h period. Except for, the paliperidone plasma concentration occurs at later period after administration of dose and shows less value as compared the paliperidone plasma concentration that is achieved after administration of paliperidone in medicinal formulation with immediate release.

EFFECT: improved and valuable properties of

formulations.  
20 cl, 9 dwg, 2 ex



**ФИГ. 1**

RU 2 321 391 C2

RU 2 321 391 C2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к контролируемой доставке фармацевтических агентов и к способам, лекарственным формам и устройствам. В частности, данное изобретение направлено на способы, лекарственные формы и устройства для контролируемой доставки

5 палиперидона с пониженным разрушением активного агента.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Данная область насыщена описаниями пероральных лекарственных форм для контролируемого высвобождения фармацевтических агентов. В то время, как может быть известен целый ряд лекарственных форм пролонгированного действия для доставки

10 некоторых лекарственных средств, имеющих короткий период полужизни, не каждое лекарственное средство может быть надлежащим образом доставлено из таких лекарственных форм вследствие растворимости, метаболических процессов, абсорбции и других физических, химических и физиологических параметров, которые могут быть индивидуальными для данного лекарственного средства и способа доставки. Примерами

15 таких лекарственных средств, которые не являются подходящими кандидатами для лекарственных форм с контролируемым высвобождением, являются те лекарственные средства, которые имеют длинный период полужизни, как, например, палиперидон. Также было обнаружено, что палиперидон распадается на значительные количества примесей. Основные продукты деградации включают в себя C-9 кетон, N-оксиды и различные димеры его деструктов.

20 Палиперидон более полно описан в патенте США № 4804663. Соединение палиперидона отличается от рисперидона и соединений, относящихся к предшествующему уровню техники, описанных в патентах США №№ 4352811 и 4458076, замещением в 1 положении пиперидиновой части молекулы.

25 Палиперидон практически нерастворим в воде, свободно растворим в метилхлориде и растворим в метаноле и 0,1н. соляной кислоте. Кроме того, поскольку палиперидон имеет большой период полужизни, около одного дня, он не является типичным кандидатом для продолжительной доставки. Однако побочные эффекты, такие как тревожность, сонливость, головокружение, запор, экстрапирамидные симптомы, могут быть связаны с высокими уровнями концентрации в плазме крови, ограничивая возможность применять

30 однократную суточную дозу немедленного высвобождения.

Были изучены традиционные способы улучшения стабильности, в том числе применение антиоксидантов (сниженные уровни ВНТ) и включение хелатирующих агентов. Эти традиционные способы для снижения деградации признаны неэффективными.

35 Ожидается, что побочные эффекты вероятно являются результатом или скорости нарастания, и/или фактических концентраций лекарственного средства в плазме крови, превышающих порог предельно допустимой концентрации (МТС). Однако для получения терапевтического эффекта необходимо, чтобы концентрации поддерживались выше минимальной фармакодинамической концентрации (МРС).

40 Другой проблемой доставки палиперидона является то, что для введения может требоваться низкий уровень дозировки лекарственного средства в лекарственной форме. Может потребоваться, чтобы лекарственные формы содержали лекарственное средство в интервале от 5 до 20% от всей массы лекарственной формы. Требование низкой дозировки представляет проблемы составления композиций и изготовления лекарственных форм, подходящих для перорального приема, осуществляющих доставку с желаемой скоростью

45 высвобождения в течение продолжительного периода времени.

Осмотические лекарственные формы предшествующего уровня техники упоминают доставку рисперидона из жидкой желатиновой капсулы без упоминания о доставке палиперидона или предпочтительной скорости доставки или определения лекарственной формы в виде твердой капсулы. Опубликованная патентная заявка ALZA Corporation, WO

50 00/35419.

Другие источники в уровне техники раскрывают доставку рисперидона трансдермальными способами с помощью пластырей без заявления какой-либо скорости высвобождения или желаемого профиля концентрации в плазме. Опубликована патентная

заявка Janssen, WO 96/31201. Более того, данные источники не определяют доставку палиперидона, тем более доставку палиперидона посредством перорального контролируемого высвобождения.

5 Существует также способ, раскрывающий доставку рисперидона и/или палиперидона посредством инъектируемых имплантатов в течение длительного времени, многодневно. Эта область включает в себя опубликованную патентную заявку Alkermes WO 01/34120, и патенты США №№ 5654008; 5650173; 5770231; 6077843; 6368632; 6110923; 5965168; и 5692477, выданные Alkermes. Патенты США, в которых заявлены инъектируемые лекарственные формы для обеспечения почти нулевого порядка высвобождения, включают в себя патенты США №№ 5871778 и 5656299, выданные Yoishitomi Pharmaceutical Industries. Этот способ не раскрывает предпочтительные скорости высвобождения и не предоставляет сведений или мотиваций относительно возрастания скорости высвобождения, тем более такого высвобождения посредством пероральной системы доставки.

15 В предшествующем уровне техники, по отношению к пероральной доставке, не рассматривается длительное контролируемое высвобождение палиперидона.

Пероральные лекарственные формы с контролируемым высвобождением включают в себя патент США № 5536507, описывающий трехкомпонентный фармацевтический состав, который использует, среди прочего, полимер, чувствительный к pH, и, необязательно, осмотический агент, который будет разбухать в областях с более высоким pH нижней части тонкой кишки и в толстой кишке с высвобождением лекарственного средства в просвет кишечника. Дополнительные компоненты лекарственных форм включают в себя покрытие замедленного высвобождения и энтеросолюбильное покрытие для предоставления лекарственной формы, которая высвобождает незначительное количество, или совсем не высвобождает, лекарственного средства в желудок, сравнительно минимальное количество в тонкую кишку и, по имеющимся сведениям, около 85% или более в толстую кишку. Такая лекарственная форма предназначена для изменения в широких пределах времени высвобождения лекарственного средства после введения, которое может не начинаться в течение 1-3 часов до тех пор, пока лекарственная форма проходит желудок, и дополнительных 3 часов или более для прохождения лекарственной формы в толстую кишку.

Приведенные в качестве примера лекарственные формы палиперидона замедленного высвобождения, способы получения таких форм и способы применения таких лекарственных форм, описанные здесь, направлены на осмотические лекарственные формы для перорального введения.

35 В дополнение к осмотическим системам, описанным здесь, однако, существует много других известных в данной области подходов к достижению замедленного высвобождения лекарственных средств. Эти различные подходы включают в себя, например, диффузионные системы, такие как устройства с резервуарами и матричные устройства, системы для растворения, такие как инкапсулированные системы для растворения (в том числе, например, «мини пилы») и матричные системы растворения, комбинация систем диффузия/растворение и системы ионообменной смолы, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., pp. 1682-1685. Лекарственные формы палиперидона, которые действуют в соответствии с приведенными другими подходами, охватываются объемом данного изложения до степени, в которой характеристики высвобождения лекарственного средства и/или характеристики концентрации палиперидона в плазме крови, изложенные здесь и в формуле изобретения, описывают эти лекарственные формы, либо буквально, либо эквивалентно.

Осмотические лекарственные формы в основном используют осмотическое давление для создания движущей силы для всасывания жидкости в образованном отсеке, по меньшей мере в часть, посредством полупроницаемой мембраны, которая допускает свободную диффузию жидкости, но не лекарственного средства или осмотического агента (агентов), если присутствуют. Основным преимуществом по отношению к осмотическим системам является то, что процесс не зависит от pH и, следовательно, продолжается

осмотически определенной скоростью на всем протяжении длительного периода времени прохождения лекарственной формы по желудочно-кишечному тракту и столкновения с различным микроокружением, имеющим существенно различающиеся значения pH. Обзор таких лекарственных форм можно найти у Santus и Baker, «Osmotic drug delivery: a review of the patent literature», Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21, включенный здесь в качестве ссылки в своем полном объеме. В частности, следующие патенты США, принадлежащие правопреемнику данной заявки, ALZA Corporation, направленные на осмотические лекарственные формы, все включены здесь в качестве ссылки в своем полном объеме: №№ 3845770; 3916899; 3995631; 4008719; 4111202; 4160020; 4327725; 4519801; 4578075; 4681583; 5019397 и 5156850.

Устройства, в которых лекарственная композиция доставляется в виде густой суспензии, суспензии или раствора из небольшого выходного отверстия под действием расширяющегося слоя, описаны в патентах США №№ 5633011; 5190765; 5252338; 5620705; 4931285; 5006346; 5024842 и 5160743, которые включены здесь в качестве ссылки.

Типичные устройства включают в себя расширяющийся выталкивающий слой и лекарственный слой, окруженный полупроницаемой мембраной. В отдельных случаях лекарственный слой снабжен подслоем для задержки высвобождения лекарственной композиции в окружающую среду применения или для образования нормализованного покрытия в соединении с полупроницаемой мембраной.

Устройства, в которых лекарственная композиция доставляется в сухом виде из большого выходного отверстия под действием расширяющегося слоя, описаны в патентах США №№ 4892778, 4915949 и 4940465. Эти ссылки описывают распределитель для доставки лечебного агента в окружающую среду применения, который включает в себя полупроницаемую оболочку, содержащую слой расширяющегося материала, который выталкивает слой сухого лекарственного средства из отсека, образованного оболочкой. Выходное отверстие в устройстве по существу того же диаметра, что и внутренний диаметр отсека, образованного оболочкой.

Тогда как лекарственные формы, доставляющие лекарственную композицию в окружающую среду применения в сухом виде, могут обеспечивать подходящее высвобождение лекарственного средства с их различной нагруженностью лекарственным веществом на протяжении длительного периода времени, экспозиция лекарственного слоя в окружающую среду применения в результате может приводить к агитационно-зависимому высвобождению лекарственного средства, что в некоторых обстоятельствах трудно контролировать. Соответственно, может быть полезно высвобождать лекарственное средство в виде густой суспензии или суспензии, которое может быть дозировано путем контроля степени расширения толкающего слоя и размера выходного отверстия в лекарственной форме в соответствии с данным изобретением.

Патент США 5169638 описывает фармацевтический состав в виде порошка с повышаемым контролируемым высвобождением для заполнения капсул, который использует pH-зависимый полимер, образованный из альгиновой кислоты и гидроксипропилметилцеллюлозы для высвобождения фармацевтических агентов с контролируемой скоростью. Кажется, что этот состав капсулы был предназначен для имитации свойств таблетированных составов.

Не представлено описания состава, обеспечивающего характеристики равномерного высвобождения лекарственных форм, содержащих палиперидон и родственные соединения настоящего изобретения.

Патенты США №№ 4892778 и 4940465 описывают распределитель для доставки лечебного агента в окружающую среду применения, которая включает в себя полупроницаемую оболочку, содержащую слой расширяющегося материала, который выталкивает лекарственный слой из отсека, образованного данной оболочкой. Выходное отверстие в устройстве по существу того же диаметра, что и внутренний диаметр отсека, образованного указанной оболочкой.

Патент США № 4915949 описывает распределитель для доставки лечебного агента в окружающую среду применения, который включает в себя полупроницаемую оболочку,

содержащую слой расширяющегося материала, который выталкивает лекарственный слой из отсека, образованного указанной оболочкой. Лекарственный слой содержит дискретные мелкие пилюли, диспергированные в носителе. Выходное отверстие в данном устройстве того же диаметра, что и внутренний диаметр отсека, образованного указанной оболочкой.

5 Патент США № 5126142 описывает устройство для доставки ионофора крупному рогатому скоту, которое включает в себя полупроницаемый корпус, в котором расположены композиция, содержащая ионофор и носитель, и расширяющийся гидрофильный слой, наряду с дополнительным элементом, который придает устройству достаточную плотность для сохранения в рубец-ретикулярной сумке жвачного животного. Ионофор и носитель  
10 находятся в сухом виде во время хранения, и композиция изменяется и приобретает несущественное, жидкость-подобное состояние при контакте с жидкой окружающей средой применения. Описан ряд различных выходных структур, в том числе множество отверстий на конце устройства и один выход изменяющегося диаметра для контроля за количеством высвобождаемого лекарственного вещества за единицу времени вследствие диффузии и осмотической подачи.

15 До настоящего изобретения родственное палиперидону соединение, рисперидон, вводили в обычных формах, таких как таблетка с неконтролируемой доставкой дозы немедленного высвобождения или доставляющая дозу капсула и, обычно, с многочисленными повторяющимися интервалами дозирования на протяжении дня. Указанный продукт маркирован как Risperdal® Janssen Pharmaceutica Products,  
20 L.P. Physicians' Desk Reference, Thompson Healthcare, 56<sup>th</sup> Ed., pp. 1796-1800 (2002).

Способ лечения с помощью Risperdal®, однако, продолжает приводить к достижению начальной высокой дозы рисперидона в плазме крови после введения, с последующим снижением уровня рисперидона в плазме крови. Более того, эти пики максимума и  
25 минимума встречаются от двух до трех раз за 24-часовой период вследствие многократного режима дозирования. Временные различия в концентрациях, достигаемых при введении тех или иных доз, связаны с наличием и отсутствием введенного лекарственного средства, что является главным недостатком, связанным с этой ранее существующей лекарственной формой и способом введения.

30 Обычные лекарственные формы и способы их действия, в том числе точки максимума и минимума доз, обсуждались в *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 18<sup>th</sup> Ed., pp. 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.; *The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., pp. 1-28 (1984), Lea и Febreger, Philadelphia; и в патентах США №№ 3598122 и 3598123, оба выданные Zaffaroni.

35 Лекарственной формой, проявляющей по существу возрастающий профиль скорости высвобождения, является Concerta®, продаваемая McNeil Consumer Healthcare и ALZA Pharmaceuticals. Physicians' Desk Reference, Thompson Healthcare, 56<sup>th</sup> Ed., pp. 1998-2001 (2002). Продукт Concerta®, предназначенный для введения один раз в день, обеспечивает только, по существу, возрастающую скорость высвобождения в течение примерно 8 часов.

40 Патентные заявки, относящиеся к Concerta®, включают в себя опубликованную патентную заявку РСТ № WO 99/62496A1. Эта патентная заявка раскрывает по существу возрастающий профиль скорости высвобождения в отношении Concerta® для доставки на протяжении примерно 8 часов для однократного введения в течение дня.

Родственные патентные заявки включают в себя опубликованную патентную заявку РСТ № WO 98/14168; WO 98/23263; WO 98/06380A2 и US 2001/0012847A1.

45 Другие заявки, относящиеся к обеспечению профиля доставки с повышенной скоростью высвобождения, включают в себя US 2002/0035357A1; WO 01/52819A1 и WO 01/37813A2 и АЗ.

50 Остается необходимость в эффективных способах дозирования, лекарственных формах и устройствах, которые дадут возможность обеспечить контролируемое высвобождение палиперидона и родственных соединений на протяжении длительного периода времени по существу с повышенной скоростью высвобождения для снижения количества активного вещества, действующего на пациента, в любое конкретное время и увеличить время между дозированием, предпочтительно для получения режима дозирования один раз в день при

снижении связанных с этим побочных эффектов.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предназначено для введения один раз в день пероральной лекарственной формы для доставки палиперидона в течение примерно более 22 часов, используя таблетку в форме капсулы. Это приблизительно 22-часовое высвобождение происходит по существу с повышенной скоростью высвобождения из ядра с 90% доставкой, происходящей примерно за 20 часов. Этот новый профиль обеспечивает терапевтическую доставку выше минимальной фармакодинамической концентрации (MPC) при сохранении плазменных уровней ниже MTC и достаточно низких, так что будут снижены побочные эффекты и увеличится толерантность. Такой профиль доставки обеспечивает 24-часовую эффективность без высоких уровней в плазме.

Настоящее изобретение обеспечивает достижение по существу возрастающей скорости высвобождения. Неожиданно было обнаружено, что настоящий профиль наилучшим образом обеспечивает эффективную терапию на протяжении 24 часов при потенциальном снижении отрицательных побочных эффектов, связанных с введением данного лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению достигается медленная, но по существу возрастающая скорость высвобождения, когда лекарственная форма вероятно находится в области ободочной кишки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данный профиль ранее не использовался для доставки какого-либо лекарственного средства и разработан для повышения терапевтического индекса палиперидона.

Неожиданно было обнаружено, что описанная возрастающая скорость высвобождения может предназначаться для существенного повышения концентрации лекарственного средства в плазме крови с пиком концентрации, имеющим место позже, чем, примерно, 16 часов после введения. Эта возрастающая концентрация в плазме крови снижает развитие эффекта суточной толерантности.

В дальнейшем было неожиданно обнаружено, что добавление осмотического агента, соли, в первый лекарственный слой, но не во второй лекарственный слой, влияет на профиль доставки таким образом, что в результате приводит к значительному повышению скорости высвобождения.

В дальнейшем было неожиданно обнаружено, что установление соотношения концентрации лекарственного средства в первом лекарственном слое и концентрации лекарственного средства во втором лекарственном слое влияет на профиль доставки таким образом, что в результате происходит желаемое значительное повышение скорости высвобождения.

В данной лекарственной форме используют полупроницаемую мембрану, окружающую трехслойное ядро: первый слой называется первым лекарственным слоем и содержит низкое количество лекарственного средства и осмотический агент, такой как соль; средний слой, называемый вторым лекарственным слоем, содержит более высокие количества лекарственного средства, эксципиенты и не содержит соли; и третий слой, называемый выталкивающим слоем, содержит осмотические агенты и не содержит лекарственное средство. По меньшей мере, одно отверстие проделано сквозь мембрану на краю первого лекарственного слоя таблетки, имеющей форму капсулы.

В водном окружении ЖКТ вода поглощается через полупроницаемую мембрану с контролируемой скоростью, определяемой свойствами мембраны и осмоляльностью компонентов, составляющих ядро. Это вызывает разбухание выталкивающего слоя и гидрирование лекарственных слоев с образованием вязких, но деформируемых масс. Выталкивающий слой расширяется по отношению ко второму лекарственному слою, который в свою очередь оказывает давление на гидрированный первый лекарственный слой. Первый лекарственный слой, за которым следует второй лекарственный слой, выходит из системы через отверстие (отверстия) в мембране с той же скоростью, с какой вода впитывалась в ядро. Биологически инертные компоненты таблетки остаются интактными во время прохождения по ЖКТ и элиминируются как оболочка вместе с нерастворимыми компонентами ядра.

Лекарственная форма, включенная в настоящее изобретение, создана как лекарственная форма для введения один раз в день, которая является терапевтически эффективной, обеспечивая повышенную стабильность.

5 Еще в одном аспекте данное изобретение включает в себя лекарственную форму, содержащую мембрану, которая ограничивает отсек и окружает внутренний защитный подслои, по меньшей мере одно выходное отверстие, образованное в ней, или данная лекарственная форма выполнена с возможностью образования такого отверстия, и, по меньшей мере, часть мембраны является полупроницаемой; расширяющийся слой, расположенный в противоположной части отсека от выходного отверстия и выполненный в подвижной связи с полупроницаемой частью мембраны; первый лекарственный слой, примыкающий к выходному отверстию; и второй лекарственный слой, расположенный в пределах отсека между первым лекарственным слоем и расширяющимся слоем, при этом лекарственные слои содержат соединение, представляющее собой палиперидон или его фармацевтически приемлемую кислотную-аддитивную соль.

15 Поскольку данное лекарственное средство является относительно нерастворимым, первый лекарственный слой не имеет тенденции смешиваться со вторым лекарственным слоем. В зависимости от относительной вязкости первого лекарственного слоя и второго лекарственного слоя получают различные профили высвобождения. Это является крайне важным для установления оптимальной вязкости для каждого слоя. В настоящем изобретении вязкость модулируют путем добавления соли, хлорида натрия.

20 Профиль доставки из ядра зависит от массы, состава и толщины каждого из лекарственных слоев.

Соотношение диаметра ядра к длине ядра также является важным фактором. Форма данной системы в виде таблетки в форме капсулы является важным признаком, который вносит вклад в по существу возрастающий профиль высвобождения из ядра.

25 Данная система доставки предназначена для достижения максимальных концентраций в плазме крови между 14 и 22 часами и, предпочтительно, между 18 и 21 часами после дозирования. Пик концентраций наиболее предпочтительно имеет место приблизительно между 18 и 20 часами.

30 Настоящее изобретение создано как лекарственная форма для введения один раз в день, которая является терапевтически эффективной, давая меньше побочных эффектов, чем лекарственная форма с немедленным высвобождением, вводимая многократно в течение дня. Настоящее изобретение представляет два ключевых признака: по существу возрастающую доставку, которая оказывает влияние на фармакодинамику и развитие толерантности, и по существу возрастающая доставка обеспечивает концентрацию в плазме, достаточную для фармакологического эффекта. Развитие толерантности связано с седативными эффектами (используя репрезентативное измерение, такое как цифровое наблюдение - digit vigilance).

35 В одном аспекте данное изобретение включает в себя лекарственную форму с замедленным высвобождением, адаптированную для высвобождения на протяжении длительного периода времени с по существу возрастающей скоростью высвобождения соединения палиперидона.

40 В другом аспекте данное изобретение включает в себя способ лечения состояния у субъекта, чувствительного к введению палиперидона или его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли, который включает пероральное введение субъекту лекарственной формы, адаптированной к высвобождению данного соединения с по существу возрастающей скоростью высвобождения на протяжении длительного периода времени. Наиболее предпочтительно данную лекарственную форму вводить перорально один раз в день.

45 Еще в одном аспекте данное изобретение включает в себя лекарственную форму, содержащую мембрану, ограничивающую отсек, которая имеет, по меньшей мере, одно выходное отверстие, образованное в ней, или выполнена с возможностью образования данного отверстия, и, по меньшей мере, часть данной мембраны является полупроницаемой; расширяющийся слой, расположенный в противоположной части отсека

от выходного отверстия и выполненный в подвижной связи с полупроницаемой частью мембраны; первый лекарственный слой, примыкающий к выходному отверстию; и второй лекарственный слой, расположенный в пределах отсека между первым лекарственным слоем и расширяющимся слоем, при этом лекарственные слои содержат соединение, представляющее собой палиперидон или его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

Еще в одном аспекте данное изобретение включает в себя лекарственную форму, содержащую мембрану, ограничивающую отсек, которая имеет, по меньшей мере, одно выходное отверстие, образованное в ней, или выполнена с возможностью образования данного отверстия, и, по меньшей мере, часть мембраны является полупроницаемой; расширяющийся слой, расположенный в противоположной части отсека от выходного отверстия и выполненный в подвижной связи с полупроницаемой частью мембраны; первый лекарственный слой, примыкающий к выходному отверстию; и второй лекарственный слой, расположенный в пределах отсека между первым лекарственным слоем и расширяющимся слоем, при этом лекарственные слои содержат соединение, представляющее собой палиперидон или его фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль, и первый лекарственный слой содержит соль, а второй лекарственный слой не содержит соли.

Еще в одном аспекте данное изобретение включает в себя лекарственную форму, содержащую мембрану, ограничивающую отсек, которая имеет, по меньшей мере, одно выходное отверстие, образованное в ней, или выполнена с возможностью образования данного отверстия, и, по меньшей мере, часть мембраны является полупроницаемой; расширяющийся слой, расположенный в противоположной части отсека от выходного отверстия и выполненный в подвижной связи с полупроницаемой частью мембраны; первый лекарственный слой, примыкающий к выходному отверстию; и второй лекарственный слой, расположенный в пределах отсека между первым лекарственным слоем и расширяющимся слоем, при этом лекарственные слои содержат соединение, представляющее собой палиперидон или фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль во втором лекарственном слое.

Лекарственная форма может необязательно содержать слой, облегчающий выход ее содержимого, который расположен между мембраной и лекарственными слоями.

В другом аспекте данное изобретение включает в себя способ лечения состояния, чувствительного к введению палиперидона или его фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли, который включает введение указанного соединения с обеспечением по существу возрастающей концентрации указанного соединения в плазме.  $C_{max}$  достигается примерно более чем за 16 часов и, предпочтительно, примерно за 20 часов.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 иллюстрирует вариант осуществления настоящего изобретения с двумя отверстиями, до введения субъекту;

Фиг. 2 иллюстрирует модель профиля доставки, обеспечивающего по существу возрастающую скорость высвобождения палиперидона, демонстрируя действие различных типов смазывающих подслоев;

Фиг. 3 иллюстрирует вариант осуществления настоящего изобретения до введения субъекту, с необязательным смазывающим подслоем и барьерным слоем;

Фиг. 4 иллюстрирует модель профиля доставки, обеспечивающего по существу возрастающую скорость высвобождения палиперидона, демонстрируя действие различных количеств хлорида натрия, содержащихся в первом лекарственном слое;

Фиг. 5 иллюстрирует действие соотношения концентраций лекарственных средств между первым лекарственным слоем и вторым лекарственным слоем на скорость высвобождения палиперидона;

Фиг. 6A, 6B, 6C и 6D иллюстрируют влияние массы мембраны на скорость высвобождения палиперидона;

Фиг. 7 иллюстрирует возможные пути разрушения палиперидона в стрессовых условиях;

Фиг.8 иллюстрирует сравнение стабильности лекарственной формы с использованием защитного подслоя настоящего изобретения и без него, представленное в виде таблицы;

Фиг. 9А и 9В иллюстрируют графическое сравнение стабильности лекарственной формы с использованием защитного подслоя настоящего изобретения и без него.

#### 5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение лучше всего понятно со ссылкой на следующие определения, чертежи и описание, представленное здесь в качестве примера.

##### Определения

10 Под «лекарственной формой» подразумевают фармацевтическую композицию или устройство, содержащее фармацевтически активный агент, такой как палиперидон или его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль, при этом данная композиция или устройство необязательно содержат неактивные ингредиенты, т.е. фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты, поверхностно-активные вещества, дезинтегранты, связующие вещества, разбавители, смазывающие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, осмотические агенты, красители, пластификаторы, оболочки и подобное, что используют для производства и доставки фармацевтических агентов.

Под «активным агентом», «лекарственным средством» или «соединением» подразумевают агент, лекарственное средство или соединение с характеристиками палиперидона или рисперидона или их фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Под «фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной солью» или «фармацевтически приемлемой солью», которые используются здесь взаимозаменяемо, подразумевают соли, в которые анион не вносит существенного вклада в токсичность или в фармацевтическую активность данной соли, и по существу они являются фармакологическими эквивалентами оснований соединения палиперидона. Примеры фармацевтически приемлемых кислот, которые пригодны для образования солей, включают в себя, но не только, соляную, бромисто-водородную, йодисто-водородную, лимонную, уксусную, бензойную, миндальную, фосфорную, азотную, слизевую, изэтионовую, пальмитиновую и другие.

30 Выражения «выход», «выходное отверстие», «доставляющее отверстие» или «отверстие для доставки лекарственного средства» и другие похожие выражения, которые могут быть здесь использованы, включают в себя элемент конструкции, выбранный из группы, состоящей из проходного отверстия; щели; отверстия и канала. Данное выражение также включает в себя отверстие, образованное или формируемое из вещества или полимера, которое разрушается, растворяется или выщелачивается из наружной оболочки, тем самым образуя выходное отверстие. Данное выражение включает в себя одно или многочисленные проходные отверстия, щели, отверстия, каналы или поры.

40 «Скорость высвобождения» лекарственного средства относится к количеству лекарственного вещества, высвобождаемого из лекарственной формы за единицу времени, например миллиграмм лекарственного средства, высвобождаемого за час (мг/час). Скорости высвобождения лекарственного средства для лекарственных форм обычно измеряют как *in vitro* скорость растворения, т.е. количество лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы за единицу времени, измеренное в соответствующих условиях и подходящей жидкой среде. Описанные здесь исследования растворения проводили в отношении лекарственных форм, помещенных в металлический змеевик держателей для образцов, присоединенных к прибору USP VII Типа, для определения индекса электролита в водяной бане при постоянной температуре 37°C. Аликвоты растворов с указанной скоростью высвобождения вводили в хроматографическую систему для определения количеств высвобожденного лекарственного средства за время исследуемых интервалов.

50 Под «исследованием скорости высвобождения» подразумевают стандартизированное исследование для определения скорости высвобождения соединения из лекарственной формы, тестируемой с использованием аппарата USP VII Типа, определяющего

прерывистое высвобождение. Понятно, что реактивы эквивалентной степени чистоты могут быть заменены в данном исследовании в соответствии с общепринятыми методиками.

Здесь для ясности и удобства используют условное обозначение для времени введения как ноль часов ( $t=0$  часов) и время после введения в соответствующих единицах времени, например  $t=30$  минут или  $t=2$  часа и т.д.

Как используется здесь, если не оговорено особо, скорость высвобождения лекарственного средства, полученная в определенное время «после введения», относится к *in vitro* скорости высвобождения лекарственного средства после выполнения соответствующего исследования растворения. Время, в которое высвободился определенный процент лекарственного средства в лекарственной форме, может быть названо значением « $T_x$ », где « $x$ » представляет собой процент высвободившегося лекарственного средства. Например, обычно используемое контрольное измерение для оценки высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы представляет собой время, за которое высвобождается 70% или 90% лекарственного средства в пределах лекарственной формы. Такое измерение называют « $T_{70}$ » или « $T_{90}$ » для лекарственной формы.

Под «лекарственной формой немедленного высвобождения» подразумевают лекарственную форму, высвобождающую лекарственное средство по существу полностью за короткий период времени после введения, т.е. главным образом на протяжении от нескольких минут примерно до 1 часа.

Под «лекарственной формой пролонгированного действия» или «лекарственной формой с контролируемым высвобождением» подразумевают лекарственную форму, которая высвобождает лекарственное средство с по существу постоянной предопределенной скоростью в течение многих часов. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением в соответствии с настоящим изобретением проявляют значения  $T_{90}$  по меньшей мере около 18 часов или более и, предпочтительно, около 20 часов или более. Указанные лекарственные формы высвобождают лекарственное средство в течение периодов времени, по меньшей мере, 16 часов, предпочтительно 18 часов или более, более предпочтительно 20 часов или более.

Под «лекарственной формой с замедленным высвобождением» подразумевают лекарственную форму, которая высвобождает лекарственное средство по существу непрерывно в течение многих часов. Лекарственные формы замедленного высвобождения настоящего изобретения высвобождают лекарственное средство на протяжении периодов времени, по меньшей мере, около 16 часов, предпочтительно около 20 часов или более и более предпочтительно около 20 часов или более.

Лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют контролируемые скорости высвобождения палиперидона в течение длительного периода времени.

Под «замедленным высвобождением» подразумевают предопределенное непрерывное высвобождение активного агента в окружающую среду на протяжении длительного периода времени.

Под «постоянной скоростью высвобождения» подразумевают среднечасовую скорость высвобождения из ядра, которая изменяется положительно или отрицательно, но не более чем примерно на 30% и, предпочтительно, не более чем примерно на 25%, наиболее предпочтительно, не более чем примерно на 10%, либо от предыдущей, либо последующей среднечасовой скоростью высвобождения, определенной в аппарате USP VII Типа прерывистого высвобождения, где кумулятивное высвобождение составляет от 25 до 75%.

Под «длительным периодом времени» подразумевают непрерывный период времени, по меньшей мере, примерно 8 часов, предпочтительно 10-14 часов или более и более предпочтительно 16 часов или более. Например, осмотические лекарственные формы, описываемые здесь в качестве примера, главным образом начинают высвобождение палиперидона примерно за один час после введения и постоянной скоростью высвобождения, определенной выше, продолжается в течение длительного периода времени, примерно от 25% по меньшей мере, примерно до 75% и, предпочтительно, по

меньшей мере, примерно 85% лекарственного средства высвобождается из лекарственной формы. Высвобождение палиперидона продолжается после этого в течение еще нескольких часов, хотя скорость высвобождения в основном отчасти замедлена по сравнению с постоянной скоростью высвобождения.

5 Под «С» подразумевается концентрация лекарственного средства в плазме крови субъекта, главным образом выражаемая как масса на единицу объема, типично нанограммы на миллилитр. Для удобства эту концентрацию можно называть здесь «концентрация лекарственного средства в плазме» или «плазменная концентрация», которая предназначена для включения концентрации лекарственного средства, измеренной  
10 в любой подходящей жидкости или ткани организма. Концентрация лекарственного средства в плазме в любой момент времени после введения лекарственного средства обозначена  $C_{\text{время}}$  как в  $C_{9\text{ч}}$  или  $C_{24\text{ч}}$  и т.д.

Под «устойчивым состоянием» подразумевается состояние, при котором количество лекарственного средства, присутствующего в плазме крови субъекта, существенно не  
15 изменяется на протяжении длительного периода времени. Система аккумуляции лекарственного средства после непрерывного введения постоянной дозы и лекарственной формы с постоянными интервалами дозирования в конечном счете достигает «устойчивого состояния» в тех случаях, когда точки максимума плазменной концентрации и точки минимума плазменной концентрации по существу идентичны в пределах каждого интервала дозирования. Используемая здесь максимальная (пик) концентрация лекарственного  
20 средства в плазме при устойчивом состоянии называется  $C_{\text{max}}$ , а минимальная (низшая точка) концентрация лекарственного средства в плазме называется  $C_{\text{min}}$ . Время после введения лекарственного средства, в которое наблюдается максимальная и минимальная концентрация лекарственного средства в плазме при устойчивом состоянии, называется  $T_{\text{max}}$  и  $T_{\text{min}}$  соответственно.

25 Специалисты в данной области поймут, что концентрации лекарственных средств в плазме, полученные у конкретных субъектов, будут колебаться вследствие внутренней вариабельности пациентов по многим параметрам, влияющим на адсорбцию лекарственного средства, распределение, метаболизм и экскрецию. По этой причине, если не оговорено особо, средние значения, полученные в группе людей, используют здесь с целью  
30 сравнения данных в отношении концентрации лекарственного средства в плазме и для анализа взаимоотношений между *in vitro* скоростями растворения лекарственной формы и концентрацией лекарственного средства в плазме *in vivo*.

Взаимосвязь между введенной дозой палиперидона и величиной пика концентрации палиперидона в плазме, полученного после введения дозы, используется здесь для  
35 иллюстрации значительных различий между лекарственными формами и способами настоящего изобретения и лекарственными формами предшествующего уровня техники. Например, как описано ниже более подробно, безразмерное численное значение получают путем вычисления отношения численного значения средней  $C_{\text{max}}$  (нг/мл) к численному значению дозы (мг), т.е.  $C_{\text{max}}/\text{доза}$ . Различие в значениях полученных отношений  
40 характеризует снижение величины пика концентрации палиперидона в плазме после введения палиперидона в лекарственных формах замедленного высвобождения по настоящему изобретению, по сравнению с пиком концентраций палиперидона в плазме после введения палиперидона в обычных лекарственных формах немедленного высвобождения. Введение лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением  
45 предпочтительно обеспечивает устойчивое состояние соотношений  $C_{\text{max}}/\text{доза}$  примерно менее чем 30 и более предпочтительно примерно менее чем 25.

Неожиданно было обнаружено, что могут быть получены лекарственные формы палиперидона замедленного высвобождения, демонстрирующие значения  $T_{90}$  примерно 16 часов или более и более предпочтительно примерно 20 часов или более, и которые  
50 высвобождают палиперидон с контролируемой скоростью высвобождения в течение длительного периода времени. Введение таких лекарственных форм один раз в день обеспечивает терапевтически эффективные средние устойчивые концентрации палиперидона в плазме.

Описанные здесь в качестве примера лекарственные формы палиперидона замедленного высвобождения, способы получения таких лекарственных форм и способы применения таких лекарственных форм направлены на осмотические лекарственные формы для перорального введения. В дополнение к описанным здесь осмотическим системам, однако, существует много других подходов к достижению замедленного высвобождения для лекарственных средств из пероральных лекарственных форм, известных в данной области. Эти различные подходы могут включать в себя, например, диффузионные системы, такие как устройства с резервуаром и матричные устройства, системы растворения, такие как инкапсулированные системы растворения (в том числе, например, «быстрые пилюли» («tiny time pills»)) и матричные системы растворения, комбинирование систем диффузии/растворения и системы ионообменной смолы, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., pp. 1682-1685. Лекарственные формы палиперидона, которые действуют в соответствии с другими подходами, охватываются объемом формулы изобретения, представленной ниже, до степени, в которой характеристики высвобождения лекарственного средства и/или характеристики концентрации палиперидона в плазме, перечисленные в формуле изобретения, описывают эти формы либо дословно, либо эквивалентно.

Осмотические лекарственные формы, вообще, используют осмотическое давление для создания движущей силы для просачивания жидкости в отсек, образованный, по меньшей мере частично, полупроницаемой оболочкой, которая допускает свободную диффузию жидкости, но не лекарственного средства или осмотического(их) агента(ов), если имеются. Значительным преимуществом осмотических систем является то, что действие не зависит от pH и, следовательно, продолжается с осмотически predetermined скоростью на протяжении длительного периода времени при прохождении лекарственной формы по желудочно-кишечному тракту и столкновении с различным микроокружением, имеющим существенно различающиеся значения pH. Обзор таких лекарственных форм находится у Santus и Baker «Osmotic drug delivery: a review of the patent literature», *Journal of Controlled Release* 35 (1995) 1-21. В частности, следующие патенты США, принадлежащие правопреемнику настоящей патентной заявки, ALZA Corporation, направленные на осмотические лекарственные формы, все они включены здесь в качестве ссылки в своем полном объеме: №№ 3845770; 3916899; 3995631; 4008719; 4111202; 4160020; 4327725; 4519801; 4578075; 4681583; 5019397 и 5156850.

Фиг. 1 представляет собой вид в разрезе одного варианта осуществления лекарственной формы 10 в соответствии с настоящим изобретением. В этом варианте осуществления внутренний отсек, ограничиваемый мембраной 20, содержит многослойно сжатое ядро, имеющее в качестве первого компонента лекарственный слой 30, в качестве второго компонента - лекарственный слой 40 и в качестве третьего компонента - выталкивающий слой 50.

Тогда как предпочтительный вариант на Фиг. 1 иллюстрирует таблетку в форме капсулы, конфигурация таблетки может быть других форм, в том числе стандартной двояковыпуклой формы. Такие предпочтительные формы, а также и другие альтернативные формы будут влиять и изменять скорости высвобождения.

В действии, после перорального употребления лекарственной формы 10, градиент осмотической активности сквозь оболочку 20 вызывает просачивание желудочного сока через оболочку 20, тем самым преобразуя первый лекарственный слой 30 и второй лекарственный слой 40 в доставляемые композиции, т.е. растворы или суспензии, и одновременно разбухание осмополимера(ов) в выталкивающем слое 50. Доставляемый первый лекарственный слой 30 и второй лекарственный слой 40 высвобождаются через выходы 60, поскольку жидкость продолжает входить во внутренний отсек и выталкивающий слой 50 продолжает разбухать. Поскольку происходит высвобождение первого лекарственного слоя 30 и второго лекарственного слоя 40, жидкость продолжает просачиваться и выталкивающий слой 50 продолжает разбухать, тем самым стимулируя непрерывное высвобождение. Таким же образом, лекарственное средство высвобождается непрерывным образом на протяжении длительного периода времени.

Как описано более подробно далее, третий компонент - выталкивающий слой 50, содержит осмотически активный компонент(ы), но не содержит активное лекарственное средство. Осмотически активный(е) компонент(ы) в выталкивающем слое 50 обычно включают в себя осмотический агент и один или более осмополимер(ов), имеющих сравнительно большую молекулярную массу, которые разбухают при просачивании жидкости таким образом, что не происходит значительного высвобождения этих полимеров через выходы 60. Дополнительные эксципиенты, такие как связующие вещества, смазывающие вещества, антиоксиданты и красители, также могут быть включены в выталкивающий слой 50. Слой третьего компонента называется здесь расширяющийся или выталкивающий слой, так как при просачивании жидкости осмотический(е) полимер(ы) разбухает и выталкивает доставляемый лекарственный состав второго компонента, представляющего собой лекарственный слой, таким образом облегчая высвобождение лекарственного состава из лекарственной формы.

Как описано более подробно ниже, лекарственный слой первого компонента 30 содержит осмотически активные компоненты и более низкое количество активного лекарственного средства, чем в лекарственном слое второго компонента 40. Осмотически активный(е) компонент(ы) в лекарственном слое первого компонента содержит осмотический агент, такой как соль, и один или более осмотический(их) полимер(ов), имеющих сравнительно небольшую молекулярную массу, которые разбухают при просачивании жидкости таким образом, что высвобождение этих осмотических полимеров через выход 60 происходит сходным образом с высвобождением лекарственного слоя 40. В лекарственный слой 30 также могут быть включены дополнительные эксципиенты, такие как связующие вещества, смазывающие вещества, антиоксиданты и красители.

Второй лекарственный слой 40 содержит палиперидон в смеси с выбранными эксципиентами, приспособленными для обеспечения градиента осмотической активности для движения жидкости из внешней окружающей среды через мембрану 20 и для образования доставляемого лекарственного состава при просачивании жидкости. Эксципиенты могут включать в себя подходящий суспендирующий агент, также называемый здесь носителем лекарственного средства, но не осмотически активный агент, «осмотический агент», такой как соль, хлорид натрия. Неожиданно было обнаружено, что выход соли из этого второго лекарственного слоя, который содержит более высокое количественное соотношение всего лекарственного средства в лекарственной форме, в комбинации с солью в первом компоненте лекарственного слоя, обеспечивает улучшенную возрастающую скорость высвобождения, создающую более длительную продолжительность возрастания скорости.

Лекарственный слой 40 имеет более высокую концентрацию лекарственного средства, чем лекарственный слой 30. Соотношение концентрации лекарственного средства в первом лекарственном слое 30 к концентрации лекарственного средства во втором лекарственном слое 40 устанавливают меньше 1 и предпочтительно менее 0,33 для обеспечения желаемой по существу возрастающей скорости высвобождения.

Лекарственный слой 40 также может содержать другие эксципиенты, такие как смазывающие вещества, связующие вещества и т.п.

Лекарственный слой 40, как и в случае лекарственного слоя 30, дополнительно содержит гидрофильный полимерный носитель. Гидрофильный полимер обеспечивает составляющую в лекарственной композиции, которая вносит вклад в контролирующую доставку активного лекарственного вещества. Характерными примерами таких полимеров являются поли(алкиленоксид) среднемолекулярной массы 100000-750000, в том числе поли(этиленоксид), поли(метиленоксид), поли(бутиленоксид) и поли(гексиленоксид); и поли(карбоксиметилцеллюлоза) средней молекулярной массы 40000-400000, представленная поли(щелочной карбоксиметилцеллюлозой), поли(натриевой карбоксиметилцеллюлозой), поли(калиевой карбоксиметилцеллюлозой) и поли(литиевой карбоксиметилцеллюлозой). Лекарственный слой 40 может дополнительно содержать гидроксипропилалкилцеллюлозу средней молекулярной массы 9200-125000 для улучшения свойств доставки лекарственной формы, представленную гидроксипропилэтилцеллюлозой,

гидроксипропилметилцеллюлозой, гидроксипропилбутилцеллюлозой и гидроксипропилпентилцеллюлозой; и поли(винилпирролидон) средней молекулярной массы 7000 до 75000 для улучшения реологических свойств лекарственной формы.

Предпочтительными среди этих полимеров являются поли(этиленоксид) средней молекулярной массы 100000-300000. Особенно предпочтительными являются носители, которые разрушаются в желудочной среде, т.е. биоразлагаемые носители.

Другие носители, которые могут быть включены в лекарственный слой 40 и/или лекарственный слой 30, включают в себя углеводороды, которые демонстрируют достаточную осмотическую активность для использования их отдельно или с другими осмотическими агентами. Такие углеводороды включают в себя моносахариды, дисахариды и полисахариды. Характерные примеры включают в себя мальтодекстрины (т.е. полимеры глюкозы, полученные гидролизом кукурузного крахмала) и сахара, содержащие лактозу, глюкозу, раффинозу, сахарозу, маннит, сорбит и подобное. Предпочтительными мальтодекстринами являются те, которые имеют декстрозную эквивалентность (DE) 20 или менее, предпочтительно с DE в ряду примерно от 4 примерно до 20 и часто 9-20. Было обнаружено, что полезным является мальтодекстрин, имеющий DE 9-12.

Лекарственный слой 40 и лекарственный слой 30 типично будут по существу сухими, <1% воды по массе, композиция формируется сжатием носителя, лекарственного средства и других эксципиентов как один слой.

Лекарственный слой 40 может быть образован из частиц путем размельчения, что создает размер лекарственного средства и размер сопутствующего полимера, используемых при изготовлении лекарственного слоя, обычно в виде ядра, содержащего соединение, в соответствии со способом данного изобретения. Способы для получения частиц включают в себя грануляцию, сушку распылением, просеивание, лиофилизацию, дробление, измельчение, струйный помол, микронизирование и измельчение с получением микронных частиц намеченного размера. Данный процесс может быть выполнен с помощью оборудования, уменьшающего размер, такого как микрораспылительная мельница, водяная мельница, мельница, валковая мельница, бильная мельница, дисковая мельница, бегунковая мельница, шаровая мельница, ударная распылительная мельница, центрифужный распылитель, крупная дробилка и мелкая дробилка. Размер частиц может быть установлен просеиванием, включая горизонтальное сито, плоское сито, вибрационное сито, барабанное сито, качающееся сито, осциллирующее сито и возвратно-поступательное сито. Данный процесс и оборудование для получения лекарственного средства и частицы носителя описаны в *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17th Ed., pp. 1585-1594 (1985); *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6th Ed., pp. 21-13 по 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, No. 6, pp. 813-829 (1974); и *Chemical Engineer*, Nixon, pp. 94-103 (1990).

Первый лекарственный слой 30 содержит палиперидон в смеси с выбранными эксципиентами, приспособленными к обеспечению градиента осмотической активности для движения жидкости из внешней среды через мембрану 20 и для образования доставляемого лекарственного состава при просачивании жидкости. Эксципиенты могут включать в себя подходящий суспендирующий агент, также называемый здесь носителем лекарственного средства, и осмотически активный агент, т.е. «осмотический агент», такой как соль. Также могут быть включены другие эксципиенты, такие как смазывающие вещества, связующие вещества и т.д. Неожиданно было обнаружено, что в том случае, когда первый лекарственный слой 30 содержит осмотически активный компонент и более низкое количество активного лекарственного вещества, чем во втором компоненте лекарственного слоя 40, может быть получена улучшенная возрастающая скорость высвобождения, что обеспечивает более длительную продолжительность возрастания скорости. Кроме того, с низкими дозами палиперидона, доставленными из лекарственной формы, и общим низким количеством палиперидона в первом лекарственном слое 30 было обнаружено, что добавление соли обеспечивает постоянную предопределенную скорость высвобождения, обеспечивающую по существу возрастающую скорость высвобождения на протяжении 20 часов.

Осмотически активный компонент в первом лекарственном слое обычно содержит осмотический агент и один или более осмотических полимеров, имеющих сравнительно небольшую молекулярную массу, которые разбухают при просачивании жидкости таким образом, что высвобождение этих осмотических полимеров через выход 60 происходит подобно высвобождению лекарственного слоя 40.

Первый лекарственный слой 30 также может содержать дополнительные эксципиенты, такие как связующие вещества, смазывающие вещества, антиоксиданты и красители.

Неожиданно было обнаружено, что отношение концентрации лекарственного средства между первым лекарственным слоем и вторым лекарственным слоем изменяет профиль скорости высвобождения. Профиль скорости высвобождения вычисляют как разницу между максимальной скоростью высвобождения и скоростью высвобождения, достигаемой в первый момент времени после запуска (например, в 6 часов), деленную на среднюю скорость высвобождения между двумя точками данных.

Например, в примере 1 концентрация лекарственного средства в первом лекарственном слое 30 составляет 0,8% а концентрация лекарственного средства во втором лекарственном слое 40 составляет 2,5%, получая в результате отношение 0,33 между двумя лекарственными слоями, что обеспечивает 60% профиль скорости высвобождения. Было обнаружено, что более низкое отношение лекарственной концентрации обеспечивает улучшенную кривую наклона скорости высвобождения. Высокое отношение лекарственной концентрации дает менее возрастающие скорости высвобождения, как показано на Фиг.5. Отношение лекарственной концентрации для получения кривой наклона возрастающей скорости высвобождения более 50% составляет менее 0,44.

Подобным образом было обнаружено, что уменьшенное содержание соли в первом лекарственном слое 30 также снижает кривую наклона скорости высвобождения. Например, в том случае, когда соль не добавляют, кривая наклона скорости высвобождения составляет примерно 57. В том случае, когда добавляют 20% соли, кривая наклона скорости высвобождения возрастает до 80%. Смотри Фиг.4. Количество соли, необходимое для обеспечения предпочтительного профиля возрастающей скорости высвобождения, составляет, по меньшей мере, 20%.

Неожиданно было обнаружено, что возрастающая скорость высвобождения палиперидона обеспечивает высокую биодоступность, абсорбцию и эффективность по сравнению с многократным дозированием лекарственных форм немедленного высвобождения, а также по существу нулевой порядок скоростей высвобождения на протяжении длительных периодов времени.

Лекарственный слой 30 и лекарственный слой 40 необязательно могут содержать поверхностно-активные вещества и дезинтегранты в обоих лекарственных слоях. Поверхностно-активными веществами, приводимыми в качестве примера, являются поверхностно-активные вещества, имеющие значение HLB примерно между 10-25, такие как полиэтиленгликоль 400 моностеарат, полиоксиэтилен-4-сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилен-20-сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен-20-сорбитанмонопальмитат, полиоксиэтилен-20-монолаурат, полиоксиэтилен-40-стеарат, олеат натрия и подобное. Дезинтегранты могут быть выбраны из крахмалов, глины, целлюлозы, альгина и камедей и поперечно-сшитых крахмалов, целлюлозы и полимеров. Характерные дезинтегранты включают в себя кукурузный крахмал, картофельный крахмал, кроскармелозу, кросповидон, натрий крахмал гликолят, Veegum HV, метилцеллюлозу, агар, бентонит, карбоксиметилцеллюлозу, альгиновую кислоту, гуаровую камедь и подобное.

Характерным соединением палиперидона, обладающим антипсихотической активностью, является рисперидон немедленного высвобождения, Risperdal®.

Концентрации в плазме крови у человека могут быть определены с помощью клинического анализа для определения корреляции между переносимостью и клиническим эффектом и концентрациями лекарственного средства в плазме крови. Настоящее изобретение предлагает период доставки, использующий профиль по существу возрастающей концентрации в плазме крови.

Лекарственные формы настоящего изобретения имеют значения высвобождения

лекарственного средства из ядра  $T_{90}$  более 12 часов, предпочтительно более 16 часов и наиболее предпочтительно более 20 часов, и высвобождают палиперидон в течение непрерывного периода времени примерно 22 часа. Примерно через час после введения лекарственная форма начинает высвобождать палиперидон из ядра с по существу  
5 возрастающей скоростью высвобождения, что продолжается в течение длительного периода времени примерно 16 часов или более.

Стенка 20 образована проницаемой для прохождения наружной жидкости, такой как вода или биологические жидкости, и по существу не проницаема для прохождения  
10 палиперидона, осмотического агента и подобного. По существу она является полупроницаемой. Селективно полупроницаемые составы, используемые для образования оболочки 20, являются по существу не подвергающимися разрушению и по существу нерастворимыми в биологических жидкостях во время существования лекарственной формы.

Характерные полимеры для образования оболочки 20 включают в себя  
15 полупроницаемые гомополимеры, полупроницаемые сополимеры и подобное. Такие материалы включают в себя сложные эфиры целлюлозы, простые эфиры целлюлозы и простые-сложные эфиры целлюлозы. Целлюлозные полимеры имеют степень замещения (DS) их ангидроглюкозных единиц от 0 до 3 включительно. Степень замещения (DS) означает среднее число гидроксильных групп, изначально присутствующих на  
20 ангидроглюкозной единице, которые замещены замещающей группой или преобразованы в другую группу. Ангидроглюкозная единица может быть частично или полностью замещена группами, такими как ацил, алканоил, алкеноил, ароил, алкил, алкокси, галоген, карбоалкил, алкилкарбамат, алкилкарбонат, алкилсульфонат, алкилсульфамат, группы, образующие полупроницаемый полимер и подобные, где органические части молекулы  
25 содержат от одного до двенадцати атомов углерода и предпочтительно от одного до восьми атомов углерода.

Полупроницаемые составы обычно включают в себя звено, выбранное из группы, состоящей из ацилата целлюлозы, диацилата целлюлозы, триацилата целлюлозы, ацетата целлюлозы, диацетата целлюлозы, триацетата целлюлозы, моно-, ди- и триалканилатов  
30 целлюлозы, моно-, ди- и триалкенилатов, моно-, ди- и триароилатов и подобного.

Полимеры, приведенные в качестве примера, включают в себя ацетат целлюлозы, имеющий DS от 1,8 до 2,3 и содержание ацетила от 32 до 39,9%; диацетат целлюлозы, имеющий DS от 1 до 2 и содержание ацетила от 21 до 35%; триацетат целлюлозы, имеющий DS от 2 до 3 и содержание ацетила от 34 до 44,8%; и подобные. Более  
35 характерные целлюлозные полимеры включают в себя пропионат целлюлозы, имеющий DS 1,8 и содержание пропионила 38,5%; ацетат пропионат целлюлозы, имеющий содержание ацетила от 1,5 до 7% и содержание ацетила от 39 до 42%; ацетат пропионат целлюлозы, имеющий содержание ацетила от 2,5 до 3%, среднее содержание пропионила от 39,2 до 45% и содержание гидроксила от 2,8 до 5,4%; ацетат бутират целлюлозы, имеющий DS 1,8, содержание ацетила от 13 до 15% и содержание бутирила от 34 до 39%; ацетат бутират  
40 целлюлозы, имеющий содержание ацетила от 2 до 29%, содержание бутирила от 17 до 53% и содержание гидроксила от 0,5 до 4,7%; триацилаты целлюлозы, имеющие DS от 2,6 до 3, такие как тривалерат целлюлозы, триламат целлюлозы, трипальмитат целлюлозы, триоктаноат целлюлозы и трипропионат целлюлозы; сложные диэфиры целлюлозы имеющие DS от 2,2 до 2,6, такие как дисукцинат целлюлозы, дипальмитат целлюлозы,  
45 диоктаноат целлюлозы, дикаприлат целлюлозы и подобные; и смешанные эфиры целлюлозы, такие как ацетат валерат целлюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, пропионат сукцинат целлюлозы, ацетат октаноат целлюлозы, валерат пальмитат целлюлозы, ацетат гептаноат целлюлозы и подобные. Полупроницаемые полимеры известны из патента США № 4077407, и они могут быть синтезированы с использованием методик, описанных  
50 в *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., New York, NY.

Дополнительные полупроницаемые полимеры для образования оболочки 20 включают в себя ацетальдегид диметилацетата целлюлозы; ацетат этилкарбамат целлюлозы; ацетат

метил карбамат целлюлозы; диметиламиноацетат целлюлозы; полупроницаемый полиамид; полупроницаемые полиуретаны; полупроницаемые сульфонируемые полистерены; поперечно-сшитые селективно полупроницаемые полимеры, образованные сопреципитацией аниона и катиона, как описано в патентах США №№ 3173876; 3276586; 5 3541005; 3541006 и 3546142; полупроницаемые полимеры, описанные Loeb, et al. в патенте США № 3133132; полупроницаемые производные полистирола; полупроницаемый поли(стиролсульфонат натрия); полупроницаемый поли(винилбензилтриметиламмония хлорид); и полупроницаемые полимеры, демонстрирующие проницаемость для жидкости от  $10^{-5}$  до  $10^{-2}$  (сс. мил/см час.атм), выраженную как разность в атмосферах гидростатического или осмотического давления через полупроницаемую оболочку. Данные 10 полимеры известны в области техники из патентов США №№ 3845770; 3916899 и 4160020; и из Handbook of Common Polymers, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, OH.

Стенка 20 также может содержать поток-регулирующий агент. Агент, регулирующий поток, представляет собой соединение, добавляемое для содействия в регуляции 15 проницаемости жидкости или потока через оболочку 20. Поток-регулирующий агент может быть агентом, усиливающим поток, или агентом, ослабляющим поток. Данный агент может быть предварительно выбран для увеличения или уменьшения потока жидкости. Агенты, которые дают заметное увеличение проницаемости для жидкости, такой как вода, часто являются по существу гидрофильными, тогда как агенты, которые дают заметное снижение 20 для жидкостей, таких как вода, являются по существу гидрофобными. Количество регулятора в оболочке, при включении в нее, главным образом составляет примерно от 0,01 до 20% по массе или более. Агенты для регуляции потока могут включать в себя многоатомные спирты, полиалкиленгликоли, полиалкилендиолы, сложные полиэфиры алкиленгликолей и подобные. Типичные усилители потока включают в себя 25 полиэтиленгликоль 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000 и подобное; гликоли с низкой молекулярной массой, такие как полипропиленгликоль, полибутиленгликоль и полиамиленгликоль: полиалкилендиолы, такие как поли(1,3-пропандиол), поли(1,4-бутандиол), поли(1,6-гександиол) и подобные; алифатические диолы, такие как 1,3-бутиленгликоль, 1,4-пентаметиленгликоль, 1,4-гексаметиленгликоль и подобные; алкилен триолы, такие как глицерин, 1,2,3-бутантриол, 1,2,4-гексантриол, 1,3,6-гексантриол и 30 подобные; сложные эфиры, такие как этиленгликоль дипропионат, этиленгликоль бутират, бутиленгликоль дипропионат, глицеролацетатные сложные эфиры и подобные. В настоящем предпочтительные усилители потока включают в себя группу дифункциональных блок-сополимеров полиоксиалкиленовых производных пропиленгликоля, известных как плуроники (BASF). Характерные агенты, снижающие поток, 35 включают в себя фталаты, замещенные алкилом или алкокси или и алкильной, и алкоксигруппой, такие как диэтилфталат, диметоксиэтилфталат, диметилфталат и [ди(2-этилгексил)фталат], арилфталаты, такие как трифенилфталат и бутилбензилфталат; нерастворимые соли, такие как сульфат кальция, сульфат бария, фосфат кальция и подобные; нерастворимые оксиды, такие как оксид титана; полимеры в порошке, грануле и 40 подобной форме, такие как полистирол, полиметилметакрилат, поликарбонат и полисульфон; сложные эфиры, такие как сложные эфиры лимонной кислоты, этерифицированные алкильными группами с длинной цепью; инертные и по существу водонепроницаемые наполнители; материалы, образующие оболочку, основанные на смолах, совместимых с целлюлозой и подобное.

Другие материалы могут быть включены в состав полупроницаемой оболочки для 45 придания свойств гибкости и расширения, для изготовления оболочки 20 менее хрупкой и для придания прочности на разрыв. Подходящие вещества включают в себя фталатные пластификаторы, такие как дибензилфталат, дигексилфталат, бутилоктилфталат, фталаты с прямой цепью от шести до одиннадцати атомов углерода, диизононилфталат, ди- 50 изодецилфталат и подобные. Пластификаторы включают в себя нефталаты, такие как триацетин, диоктилазелат, эпоксидизированный таллат, триизоктилтримеллитат, триизононилтримеллитат, ацетат изобутират сахарозы, эпоксидизированное соевое масло и подобное. Количество пластификатора в оболочке при включении в ее состав составляет

примерно от 0,01 до 20% по массе или выше.

Выталкивающий слой 50, третий компонент, содержит расширяющийся состав в контакте многослойной структуры с компонентом второго лекарственного слоя 40, как показано на Фиг.1, или в контакте многослойной структуры с барьерным слоем 55, как показано на Фиг.3. Выталкивающий слой 50 содержит полимер, который пропитывается водной или биологической жидкостью и разбухает для выталкивания лекарственной композиции через выход устройства. Полимер, имеющий подходящие впитывающие свойства, может быть назван здесь осмотическим полимером. Осмотическими полимерами являются разбухающие, гидрофильные полимеры, которые взаимодействуют с водой и водными биологическими жидкостями и разбухают или растягиваются до высокой степени, обычно демонстрирующие 2-50-кратное увеличение объема. Осмотический полимер может быть непоперечно-сшитым или поперечно сшитым, но в предпочтительном варианте осуществления, по меньшей мере, слегка поперечно сшиты для создания полимерной сети, которая является слишком большой и запутанной для выхода лекарственной формы. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления расширяющийся состав удерживается в лекарственной форме во время ее действующего времени жизни.

Представители поглощающих жидкость замещенных полимеров включают в себя элементы, выбранные из поли(алкиленоксида) со средней молекулярной массой от 1 миллиона до 15 миллионов, представленного поли(этиленоксидом) и поли(щелочной карбоксиметилцеллюлозой) с молекулярной массой от 500000 до 3500000, щелочь представляет собой натрий, калий или литий. Примеры дополнительных полимеров для формирования состава выталкивающего слоя включают в себя осмотические полимеры, которые образуют гидрогели, такие как кислый карбоксиполимер Carborol®, акриловый полимер поперечно-сшитый с полиаллилсахарозой, также известный как карбоксиполиметилен, и карбоксивиниловый полимер, имеющий молекулярную массу от 250000 до 4000000; полиакриламиды Суапamer®; поперечно-сшитые разбухаемые под действием воды полимеры инденмалеинового ангидрида; полиакриловая кислота Goodrite®, имеющая молекулярную массу от 80000 до 200000; акрилатные полимерные полисахариды Aqua-Keeps®, состоящие из конденсированных глюкозных единиц, такие как дизфирный поперечно-сшитый полиглюран; и подобное. Характерные полимеры, которые образуют гидрогели, известны в уровне техники в патенте США № 3865108, выданном Hartop; Патенте США № 4002173, выданном Manning; патенте США № 4207893, выданном Michaels; и в Handbook of Common Polymers, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, OH.

Подходящие осмотические агенты, также известные как осмотические растворы и осмотически эффективные агенты, которые могут встречаться в первом лекарственном слое и в выталкивающем слое в лекарственной форме представляют собой осмотические агенты, которые демонстрируют градиент осмотической активности через оболочку 20. Подходящие осмотические агенты включают в себя элементы, выбранные из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида лития, сульфата магния, хлорида магния, сульфата калия, сульфата натрия, сульфата лития, кислого фосфата калия, маннита, мочевины, инозитола, сукцината магния, винной кислоты, раффинозы, сахарозы, глюкозы, лактозы, сорбита, неорганических солей и углеводов.

Растворители, приведенные в качестве примера, подходящие для производства компонентов данной лекарственной формы, включают в себя водные или инертные органические растворители, которые не повреждают материалы, используемые в данной системе. Данные растворители в общих чертах включают в себя элементы, выбранные из группы, состоящей из водных растворителей, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, алифатических углеводов, галогенированных растворителей, циклоалифатических, ароматических, гетероциклических растворителей и их смесей.

Типичные растворители включают в себя ацетон, диацетоновый спирт, метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, метилизобутилкетон, метилпропилкетон, н-гексан, н-гептан, моноэтиловый эфир этиленгликоля, этиленгликоль моноэтилацетат, метилендихлорид, этилендихлорид,

пропилендихлорид, углеродтетрахлорид, нитроэтан, нитропропан, тетрахлорэтан, этиловый эфир, изопропиловый эфир, циклогексан, циклооктан, бензол, толуол, нафта, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диглим, воду, водные растворители, содержащие неорганические соли, такие как хлорид натрия, хлорид кальция и подобное, и их смеси, такие как ацетон и вода, ацетон и метанол, ацетон и этиловый спирт, метилендихлорид и метанол, и этилендихлорид и метанол.

Фиг.3 иллюстрирует альтернативный вариант осуществления, включающий в себя необязательный третий компонент - барьерный слой 55, отделяющий второй компонент - лекарственный слой 40, от выталкивающего слоя 50. Фиг.3 также иллюстрирует лекарственную форму 10, включающую внутреннюю оболочку 90.

Фиг.3 иллюстрирует предпочтительный вариант осуществления лекарственной формы 10, включающей защитную внутреннюю оболочку или подслой 90 и необязательный третий компонент - барьерный слой 55, отделяющий второй компонент - лекарственный слой 40, от выталкивающего слоя 50.

Состав барьерного слоя 55 является инертным в отношении состава компонента второго лекарственного слоя 40 и по существу непроницаемым; так что лекарственное вещество из лекарственного слоя 40 и компоненты выталкивающего слоя 50 защищены от перемешивания. Подходящие материалы включают в себя водонерастворимые полимеры, жиры, жирные кислоты и эфиры жирных кислот, которые являются твердыми при температуре окружающей среды и температуре тела, и воск. Характерные водонерастворимые полимеры включают в себя этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, поливинилхлорид, сополимеры полиэтилена и винилацетата, поли(метилметакрилат), акриловые полимеры, такие как Eudragit® L или Eudragit® R, поликапролактон, полимеры поли(молочная-и-гликолевая) кислота (PLGA), полиэтилен высокой плотности, каучук, стиролбутадиен, полисиликон, нейлон, полистирол, политетрафторэтилен и галогенированные полимеры. Характерные воски включают в себя парафиновый воск и пчелиный воск. Характерные жиры, жирные кислоты и эфиры жирных кислот включают в себя жирные кислоты с длиной цепи C<sub>16</sub>-C<sub>24</sub>, сложные эфиры таких длинноцепочечных жирных кислот, таких как стеариновая кислота и олеиновая кислота, и смеси вышеперечисленного. Могут быть использованы смеси описанных выше веществ, например смесь этилцеллюлозы и стеариновой кислоты, которая в настоящем предпочтительна.

Защитный подслой 90 является проницаемым для прохождения желудочного сока, входящего в отсек, ограниченный оболочкой 20, и обеспечивает защитную функцию, которая уменьшает разрушение палиперидона в стрессовых условиях.

Внутренняя оболочка 90 дополнительно обеспечивает смазывающую функцию, которая облегчает движение первого лекарственного слоя 30, второго лекарственного слоя 40 и выталкивающего слоя 50 в направлении выхода 60. Внутренняя оболочка 90 может быть образована из гидрофильных материалов и эксципиентов. Наружная оболочка 20 является полупроницаемой, позволяющей желудочному соку проникать в отсек, но предотвращающая прохождение данных материалов, составляющих ядро, в указанный отсек. Подлежащий доставке лекарственный состав высвобождается из выхода 60, как описано выше в отношении варианта осуществления Фиг.3.

Фиг.7 иллюстрирует возможные пути деградации палиперидона в стрессовых условиях. Подслой 90 обеспечивает средства для снижения этой возможной деградации.

Внутренняя оболочка 90 может быть образована из гидрофильных материалов и эксципиентов. Стенка 20 является полупроницаемой, позволяющей желудочному соку проникнуть в отсек, по существу непроницаема для прохождения материалов, составляющих ядро, в указанный отсек. Подлежащий доставке лекарственный состав высвобождается через выход 60, как описано выше в отношении варианта осуществления изобретения Фиг.3.

Внутренняя оболочка 90, расположена, по меньшей мере, между лекарственными слоями 30 и 40 и оболочкой 20 для снижения деградации активного агента лекарственного слоя 30 и лекарственного слоя 40. Внутренняя оболочка 90 способствует стабильности данной лекарственной композиции.

Внутренняя оболочка 90 также снижает трение между наружной поверхностью лекарственного слоя 30 и лекарственным слоем 40 и внутренней поверхностью оболочки 20. Внутренняя оболочка 90 способствует высвобождению лекарственной композиции из отсека и снижает количество остаточной лекарственной композиции, остающейся в конце периода доставки, особенно когда взвесь, суспензия или раствор лекарственной композиции, которая высвобождается, обладает высокой вязкостью во время периода времени, в который она высвобождается. В лекарственных формах, в которых существует высокая концентрация лекарственного вещества, т.е. 40% или более активного агента в лекарственном слое на основании общей массы лекарственного слоя, и в отсутствие внутренней оболочки, наблюдали, что в устройстве оставалось значительное остаточное количество лекарственного средства после завершения периода доставки. В некоторых отдельных случаях количества 20% или более могут оставаться в лекарственной форме в конце 24-часового периода, при тестировании в анализе скорости высвобождения.

Внутреннюю оболочку 90 формируют как внутреннее покрытие, представляющее собой агент, который способствует выходу, т.е. агент, который снижает силу трения между внешней оболочкой 20 и наружной поверхностью лекарственного слоя 40. Считается, что внутренняя оболочка 90 снижает силу трения между внешней оболочкой 20 и наружной поверхностью лекарственного слоя 30 и лекарственного слоя 40, таким образом давая возможность осуществления более полной доставки лекарственного вещества из устройства. В частности, в случае, когда активные соединения являются дорогостоящими, подобное усовершенствование представляет экономические преимущества, поскольку отсутствует необходимость загружать лекарственный слой избытком лекарственного вещества для гарантии того, что будет доставлено минимальное количество требуемого лекарственного средства. Внутренняя оболочка 90 может быть образована как покрытие, наносимое поверх сжатого ядра.

Внутренняя оболочка 90 дополнительно характеризуется защитным агентом, т.е. агентом, который уменьшает разрушение палиперидона в лекарственном слое 30 и лекарственном слое 40. В частности, в том случае, когда активные соединения являются дорогостоящими, такое усовершенствование представляет существенные экономические преимущества. Внутренняя оболочка 90 может быть образована как покрытие, наносимое поверх сжатого ядра.

Внутренняя оболочка 90 типично может быть толщиной от 0,01 до 5 мм, более типично от 0,5 до 5 мм толщиной и она содержит элемент, выбранный из гидрогелей, желатина, полиэтиленоксидов низкой молекулярной массы, например, менее чем 100000 MW, гидроксилалкилцеллюлоз, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, и гидроксифенилцеллюлозы, и гидроксилалкилалкилцеллюлоз, например гидроксипропилметилцеллюлозы, и их смесей. Гидроксилалкилцеллюлозы включают в себя полимеры, имеющие среднечисленную молекулярную массу от 9500 до 1250000. Например, пригодными являются гидроксипропилцеллюлозы, имеющие среднечисленные молекулярные массы от 80000 до 850000. Внутренняя оболочка может быть изготовлена из обычных растворов или суспензий вышеупомянутых веществ в водных растворителях или инертных органических растворителях.

Предпочтительные материалы для внутренней оболочки включают в себя гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон[поли(винилпирролидон)], полиэтиленгликоль и их смеси.

Более предпочтительными являются смеси гидроксипропилцеллюлозы и повидона, приготовленные в органических растворителях, в частности органических полярных растворителях, таких как низшие алканола, имеющие 1-8 атомов углерода, предпочтительно этанол, смеси гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, приготовленные в водном растворе, и смеси гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленгликоля, приготовленные в водном растворе. Наиболее предпочтительно внутренняя оболочка содержит смесь гидроксипропилцеллюлозы и повидона, полученная в этаноле.

Предпочтительно, что внутренняя оболочка 90 содержит примерно от 50% примерно до 90% гидроксипропилцеллюлозы, определенной как EF со средней молекулярной массой примерно 80000, и примерно от 10% примерно до 50% поливинилпирролидона, определенного как K29-32.

5 Удобно, что масса внутренней оболочки, наносимой на сжатое ядро, может коррелировать с толщиной внутренней оболочки и остаточным лекарственным веществом, остающимся в лекарственной форме в анализе скорости высвобождения, описанном здесь. По существу, во время технологических операций толщину внутренней оболочки можно контролировать путем контроля массы внутренней оболочки, используемой в процессе

10 покрытия.  
В том случае, когда внутреннюю оболочку 90 формируют как подслой, т.е. путем нанесения на таблетированный слоистый материал, в том числе на один или на все - первый лекарственный слой, второй лекарственный слой и выталкивающий слой, внутренняя оболочка может заполнять поверхность неровностей, образованных на ядре в

15 процессе таблетирования. Полученная в результате гладкая наружная поверхность облегчает скольжение между покрытым слоистым ядром и полупроницаемой оболочкой во время подачи лекарственного средства, что в результате приводит к более низкому количеству остаточной лекарственной композиции, остающейся в устройстве в конце периода дозирования. Когда внутренняя оболочка 90 изготовлена из вещества,

20 образующего гель, контакт с водой в используемой окружающей среде облегчает образование геля или гелеобразного внутреннего слоя, обладающего вязкостью, что может способствовать скольжению и усиливать его между наружной оболочкой 20 и лекарственным слоем 30 и лекарственным слоем 40.

Также было показано, что подслой 90 уменьшает деградацию палиперидона во время испытания стабильности и может улучшать и продлевать срок годности итоговой

25 композиции.

Фиг. 8, 9А и 9В иллюстрируют повышенную стабильность палиперидона в лекарственных формах, содержащих защитный подслой, по сравнению с лекарственными формами, не содержащими защитный подслой.

30 Может быть удобно использовано покрытие форм для предоставления законченной лекарственной формы, за исключением выходного отверстия. В системе покрытия формы образующая оболочку композиция для внутренней оболочки или наружной оболочки, поскольку такой случай может быть, наносится путем последовательного распыления соответствующей композиции оболочки на сжатое трехслойное или многослойное ядро, содержащее лекарственные слои, необязательный барьерный слой и выталкивающий слой,

35 сопровождаемое обработкой во вращающемся барабане. Покрытие формы используют благодаря его доступности в коммерческом масштабе. Для покрытия сжатого ядра могут быть использованы другие методики. После покрытия оболочку сушат в камере с принудительной подачей воздуха или в камере с контролируемой температурой и влажностью для освобождения лекарственной формы от растворителя(ей), используемого

40 в производстве. Условия сушки могут быть выбраны традиционным способом на основании доступного оборудования, внешних условий, растворителей, покрытий, толщины покрытия и подобного.

Также могут быть использованы другие методики покрытия. Например, оболочка или оболочка лекарственной формы могут быть образованы по одной методике с

45 использованием воздушно-суспензионного метода. Этот метод состоит из суспендирования и переворачивания сжатого ядра в потоке воздуха и композиции, образующей полупроницаемую оболочку, до нанесения оболочки на ядро. Воздушно-суспензионный способ хорошо подходит для независимого образования оболочки лекарственной формы. Воздушно-суспензионный метод описан в патенте США № 2799241; в *J. Am. Pharm. Assoc.*, Vol. 48, pp. 451-459 (1959); и, там же, Vol. 49, pp. 82-84 (1960).

50 Лекарственная форма также может быть покрыта с помощью воздушно-суспензионной машины для нанесения покрытия Wurster® с использованием, например, метилендихлоридметанола в качестве соразтворителя для материала, образующего

оболочку. Воздушно-суспензионная машина для нанесения покрытия Aeromatic® может использоваться с применением соразтворителя.

Лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением производят по стандартным методикам. Например, лекарственная форма может быть изготовлена с помощью технологии влажной грануляции. В технологии влажной грануляции лекарственное вещество и носитель смешивают с использованием органического растворителя, такого как денатурированный безводный этанол, в качестве грануляционной жидкости. Остаточные ингредиенты могут быть растворены в части грануляционной жидкости, такой как описанный выше растворитель, и эту последнюю приготовленную влажную смесь медленно добавляют к лекарственной смеси с постоянным перемешиванием в смесительной установке. Грануляционную жидкость добавляют до получения влажной смеси, смешанную влажную массу которой затем проталкивают через заранее определенное сито на поддоны термостата. Смесь сушат в течение от 18 до 24 часов при 24-35°C в камере с принудительной подачей воздуха. Затем высушенные гранулы калибруют. Далее, к лекарственной грануляции добавляют стеарат магния или другое подходящее смазывающее вещество и грануляцию помещают в измельчающие сосуды и перемешивают на вибрационной мельнице в течение 10 минут. Композицию запрессовывают в слой, например, в Manesty® прессе или Korsch LCT прессе. Для трехслойного ядра гранулы или порошки композиций лекарственных слоев и композицию выталкивающего слоя последовательно помещают в форму соответствующего размера с промежуточными стадиями сжатия, применяемыми к каждому из первых двух слоев, с последующей конечной стадией после добавления последнего слоя в форму для образования трехслойного ядра. Промежуточное сжатие обычно происходит при усилии примерно 50-100 ньютон. Конечная стадия сжатия происходит при усилии 3500 ньютон или более, чаще 3500-5000 ньютон. Сжатые ядра загружают в устройство для нанесения сухого покрытия, например Kilian® Dry Coater press, и в последствии покрывают веществом для оболочки, как описано выше.

Одно или более выходных отверстий просверлено на конце лекарственного слоя лекарственной формы, и необязательных водорастворимых внешних покрытиях, которые могут быть окрашены (например, Opadry окрашенные покрытия) или прозрачными (например, Opadry Clear), которые могут быть нанесены на лекарственную форму для предоставления готовой лекарственной формы.

В другом процессе изготовления лекарственное вещество и другие ингредиенты, составляющие лекарственный слой, перемешивают и прессуют в плотный слой. Данный слой имеет размеры, которые соответствуют внутренним размерам области слоя, находящегося в лекарственной форме, и он также имеет размеры, соответствующие выталкивающему слою, если включен, для образования с помощью этого контактирующей структуры. Лекарственное вещество и другие ингредиенты также могут быть смешаны с растворителем и примешаны к твердой или полутвердой форме общепринятыми способами, такими как размол на шаровой мельнице, вальцевание, встряхивание или дробление на валковой дробилке, а затем прессованы в предварительно выбранную форму. Далее, если включено, слой осмотической полимерной композиции приводят в контакт с лекарственным слоем подобным образом. Может быть произведено наслаивание лекарственного состава и слоя осмотического полимера путем обычной технологии двухслойного прессования. Аналогичные процедуры могут быть соблюдены для изготовления трехслойного ядра. Сжатые ядра затем могут быть покрыты веществом внутренней оболочки и веществом полупроницаемой оболочки, как описано выше.

Другие процессы производства, которые могут быть использованы, включают в себя перемешивание порошкообразных ингредиентов для каждого слоя в грануляторе с кипящим слоем. После сухого перемешивания порошкообразных ингредиентов в грануляторе гранулирующую жидкость, например поли(винилпирролидон) в воде, распыляют на порошок. Порошок с покрытием затем высушивают в грануляторе. Этот процесс гранулирует все ингредиенты, присутствующие при добавлении гранулирующей жидкости. После высушивания гранул к гранулам примешивают смазывающее вещество, такое как

стеариновая кислота или стеарат магния, с использованием смесительной установки, например V-смесителя (V-blender) или переносного смесителя (tote blender). Затем гранулы прессуют описанным выше образом.

5 Лекарственная форма по данному изобретению снабжена, по меньшей мере, одним выходом 60. Выход 60 взаимодействует с сжатым ядром для равномерного высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы. Выход может быть предусмотрен во время изготовления лекарственной формы или во время доставки лекарственного вещества лекарственной формой в используемую жидкую окружающую среду.

10 Выход 60 может включать в себя отверстие, которое образовано или может быть образовано в веществе или полимере, который разлагается, растворяется или выщелачивается из наружной оболочки, образуя таким образом выходное отверстие. Данное вещество или полимер может включать в себя, например, разлагаемую поли(гликолевую)кислоту или поли(молочную)кислоту в полупроницаемой оболочке; желатиновый филамент; водоэлиминируемый поли(виниловый спирт); выщелачиваемое 15 соединение, такое как жидкий элиминируемый порообразователь, выбранный из группы, состоящей из неорганической и органической соли, оксида и углевода.

Выход или множество выходов может быть образовано путем выщелачивания элемента, выбранного из группы, состоящей из сорбита, лактозы, фруктозы, глюкозы, маннозы, галактозы, талозы, хлорида натрия, хлорида калия, цитрата натрия и маннита для 20 обеспечения отверстия пора-выход требуемого размера для равномерного высвобождения.

Выход может иметь любую форму, например круглую, треугольную, квадратную, эллиптическую и подобную, для высвобождения равномерно отмеренной дозы лекарственного вещества из лекарственной формы.

25 Лекарственная форма может быть сконструирована с одним или более выходами в пространственно удаленном отношении или одной или более поверхностями лекарственной формы.

Просверливание, в том числе механическое и лазерное просверливание, сквозь полупроницаемую оболочку может быть использовано для формирования выходного отверстия. Такие выходы и оборудование для формирования таких выходов изложены в патентах США №№ 3916899 Theeuwes и Higuchi и Патенте США № 4088864 Theeuwes, et al. 30 В настоящем предпочтительно использовать два выхода одинакового диаметра.

35 Лекарственные формы данного изобретения демонстрируют замедленное высвобождение лекарственного средства на протяжении длительного периода времени, который включает в себя пролонгированное время, когда лекарственное вещество высвобождается с возрастающей скоростью высвобождения, определенной в стандартном исследовании скорости высвобождения, таком как описан здесь. При введении субъекту лекарственные формы данного изобретения обеспечивают по существу возрастающие концентрации лекарственного вещества в плазме крови субъекта, которые колеблются меньше на протяжении длительного периода времени, чем концентрации, полученные с 40 лекарственными формами немедленного высвобождения. В тех случаях, когда лекарственные формы данного изобретения вводят на постоянной основе один раз в день, лекарственные формы данного изобретения обеспечивают терапевтически эффективные возрастающие концентрации лекарственного средства в плазме, обеспечивая устойчивое состояние пика концентрации лекарственного средства в плазме, имеющего место в более позднее время после введения дозы и имеющего меньшую величину, чем пик устойчивого 45 состояния концентраций лекарственного средства в плазме, которые имеют место после двух- или трехкратного введения в день лекарственной формы немедленного высвобождения.

Практическое осуществление вышеуказанных способов перорального введения лекарственной формы субъекту один раз в день является предпочтительным. Другие 50 болезненные синдромы и состояния, которые могут быть обнаружены или диагностированы как требующие антипсихотических средств, можно лечить лекарственными формами палиперидона и способами по настоящему изобретению. Кроме того, другие болезненные синдромы и состояния, которые могут проявляться или могут не проявляться в связи с

депрессией или тревогой, но которые могут быть чувствительны к лечению палиперидоном, также можно лечить с помощью лекарственных форм и способов данного изобретения.

Предпочтительные способы производства лекарственных форм настоящего изобретения в общем описаны ниже. Все проценты являются массовыми процентами, если не оговорено

5 особо.

#### ПРИМЕР 1

##### Таблетка палиперидона в форме капсулы, трехслойная 1,9 мг система

Лекарственную форму, приспособленную, созданную и сформированную как осмотическое устройство для доставки лекарственного средства, получают следующим образом: 100 г палиперидона, 7345 г полиэтиленоксида со средней молекулярной массой 200000 и 200 г хлорида натрия, USP добавляют в сосуд гранулятора с кипящим слоем. Далее готовят раствор связующего вещества путем растворения 800 г гидроксипропилметилцеллюлозы, определяемой как 2910, имеющей среднюю вязкость 5 срс (сантипуаз) в 9200 г воды. Сухие вещества гранулируют в кипящем слое путем распыления с 6750 г раствора связующего вещества. Далее, влажный гранулят высушивают в грануляторе до приемлемого содержания влаги и калибруют путем проталкивания через 7-меш сито. Далее гранулят переносят в смесительную установку и перемешивают с 5 г бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта и смазывают 50 г стеариновой кислоты.

Далее готовят композицию второго лекарственного отсека следующим образом: 280 г палиперидона и 9165 г полиэтиленоксида со средней молекулярной массой 200000 добавляют к сосуду гранулятора с кипящим слоем. Далее готовят раствор связующего вещества путем растворения 800 г гидроксипропилметилцеллюлозы, определяемой как 2910, имеющей среднюю вязкость 5 срс, в 9200 г воды. Сухие вещества гранулируют в кипящем слое путем распыления с 6750 г раствора связующего вещества. Далее, влажный гранулят высушивают в грануляторе до приемлемого содержания влаги и калибруют путем проталкивания через 7-меш сито. Далее гранулят переносят в смесительную установку и перемешивают с 5 г бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта и смазывают 50 г стеариновой кислоты.

Далее, выталкивающую композицию готовят следующим образом: сначала готовят раствор связующего вещества. 15,6 кг поливинилпирролидона, определяемого как K29-32, имеющего среднюю молекулярную массу 40000, растворяют в 104,4 кг воды. Затем 24 кг хлорида натрия и 1,2 кг оксида железа сортируют по величине с использованием Quadro Comil с 21-меш ситом. Затем просеянные материалы и 88,44 кг полиэтиленоксида (приблизительно молекулярной массы 7000000) добавляют в сосуд гранулятора с кипящим слоем. Сухие вещества флюидизируют и перемешивают, в то время как 46,2 кг раствора связующего вещества распыляют из 3 насадок на порошок. Гранулят высушивают в камере с кипящим слоем до приемлемого уровня влажности. Покрытые гранулы калибруют с использованием мельницы воздушного потока с ситом 7-меш. Гранулят переносят в переносной барабан, перемешивают с 15 г бутилированного гидрокситолуола и смазывают 294 г стеарата магния.

Далее лекарственные композиции палиперидона для первого и второго отсеков и выталкивающую композицию прессуют в трехслойные таблетки. Сначала 50 мг композиции палиперидона одного отсека добавляют в полость штампа и предварительно прессуют, затем 50 мг композиции палиперидона другого отсека добавляют в полость штампа и предварительно прессуют, затем добавляют 110 мг выталкивающей композиции и слои прессуют в продольную сильно вогнутую трехслойную систему диаметром 3/16".

Трехслойные системы покрывают подслоиным слоистым материалом. Композиция, образующая оболочку, содержит 70% гидроксипропилцеллюлозы, определяемой как EF, имеющей среднюю молекулярную массу 80000, и 30% поливинилпирролидона, определяемого как K29-32, имеющего среднюю молекулярную массу 40000. Композицию, образующую оболочку, растворяют в безводном этиловом спирте для получения 8% твердого раствора. Композицию, образующую оболочку, распыляют на двухслойные системы и помещают в устройство для нанесения покрытия (pan coater) для нанесения на

каждую таблетку приблизительно 20 мг слоистого вещества.

Трехслойные системы покрывают полупроницаемой оболочкой. Композиция, образующая оболочку, содержит 99% ацетата целлюлозы, имеющей 39,8% содержание ацетила и 1% полиэтиленгликоля, имеющего 3,350 вязкостное-среднее к молекулярной массе. Композицию, образующую оболочку, растворяют в соразтворителе ацетон:вода (95:5 мас.:мас.) для получения 5% твердого раствора. Композицию, образующую оболочку, распыляют на двухслойные системы или помещают в устройство для нанесения покрытия (pan coater) для нанесения приблизительно 45 мг мембраны на каждую таблетку.

Далее, два 25 мил (0,6 мм) выходных прохода просверливают лазером сквозь полупроницаемую оболочку для соединения лекарственного слоя с внешней дозирующей системой. Остаточный растворитель удаляют высушиванием в течение 144 часов при 45°C и 45% влажности. После просверливания осмотические системы сушат в течение 4 часов при 45°C для удаления избытка влаги.

Лекарственная форма, полученная этим способом производства, предназначена для доставки 1,9 мг палиперидона в системе доставки с возрастанием из двух ядер, содержащих лекарственное вещество. Первое ядро содержит 1% палиперидона, 73,45% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 200000, 20% хлорида натрия, USP, 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей среднюю вязкость 5 cps, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,5% стеариновой кислоты. Второе лекарственное ядро содержит 2,8% палиперидона, 91,65% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 200000, 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей среднюю вязкость 5 cps, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,5% стеариновой кислоты. Выталкивающая композиция содержит 73,7% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 7000000, 20% хлорида натрия, 5% поливинилпирролидона, имеющего среднюю молекулярную массу 40000, 1% оксида железа, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,25% стеарата магния. Полупроницаемая оболочка состоит из 99% ацетата целлюлозы с содержанием ацетила 39,8% и 1% полиэтиленгликоля. Данная лекарственная форма содержит два прохода, 25 мил (0,6 мм) в центре лекарственного края.

#### ПРИМЕР 2

Таблетка палиперидона в форме капсулы, трехслойная 0,5 мг система

Лекарственную форму, приспособленную, созданную и сформированную как осмотическое устройство для доставки лекарственного средства, получают следующим образом: 25 г палиперидона, 7420 г полиэтиленоксида со средней молекулярной массой 200000 и 200 г хлорида натрия, USP добавляют в сосуд гранулятора с кипящим слоем. Далее готовят раствор связующего вещества путем растворения 800 г гидроксипропилметилцеллюлозы, определяемой как 2910, имеющей среднюю вязкость 5 cps, в 9200 г воды. Сухие вещества гранулируют в кипящем слое путем распыления с 6750 г раствора связующего вещества. Далее влажный гранулят высушивают в грануляторе до приемлемого содержания влаги и калибруют путем проталкивания через 7-меш сито. Далее гранулят переносят в смесительную установку и перемешивают с 5 г бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта и смазывают 50 г стеариновой кислоты.

Далее готовят композицию второго лекарственного отсека следующим образом: 70 г палиперидона и 9375 г полиэтиленоксида со средней молекулярной массой 200000 добавляют к сосуду гранулятора с кипящим слоем. Далее готовят раствор связующего вещества путем растворения 800 г гидроксипропилметилцеллюлозы, определяемой как 2910, имеющей среднюю вязкость 5 cps, в 9200 г воды. Сухие вещества гранулируют в кипящем слое путем распыления с 6750 г раствора связующего вещества. Далее влажный гранулят высушивают в грануляторе до приемлемого содержания влаги и калибруют путем проталкивания через 7-меш сито. Далее гранулят переносят в смесительную установку и перемешивают с 5 г бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта и смазывают 50 г стеариновой кислоты.

Далее, композицию для экструзии готовят следующим образом: сначала готовят раствор связующего вещества. 15,6 кг поливинилпирролидона, определяемого как K29-32, имеющего среднюю молекулярную массу 40000, растворяют в 104,4 кг воды. Затем 24 кг

хлорида натрия и 1,2 кг оксида железа сортируют по величине с использованием Quadro Comil с 21-меш ситом. Затем просеянные материалы и 88,44 кг полиэтиленоксида (приблизительно молекулярной массы 7000000) добавляют в сосуд гранулятора с кипящим слоем. Сухие вещества флюидизируют и перемешивают, в то время как 46,2 кг раствора связующего вещества распыляют из 3 насадок на порошок. Гранулы высушивают в камере с кипящим слоем до приемлемого уровня влажности. Покрытые гранулы калибруют с использованием мельницы воздушного потока с ситом 7-меш. Гранулы переносят в переносной сушильный барабан, перемешивают с 15 г бутилированного гидрокситолуола и смазывают 294 г стеарата магния.

Далее лекарственные композиции палиперидона для первого и второго отсеков и выталкивающую композицию прессуют в трехслойные таблетки. Сначала 50 мг композиции палиперидона одного отсека добавляют в полость штампа и предварительно прессуют, затем 50 мг композиции палиперидона второго отсека добавляют в полость штампа и предварительно прессуют, затем добавляют 110 мг выталкивающей композиции и слои прессуют в продольную сильно вогнутую трехслойную систему диаметром 3/16".

Трехслойные системы покрывают подслоиным слоистым материалом. Композиция, образующая оболочку, содержит 70% гидроксипропилцеллюлозы, определяемой как EF, имеющей среднюю молекулярную массу 80000, и 30% поливинилпирролидона, определяемого как K29-32, имеющего среднюю молекулярную массу 40000. Композицию, образующую оболочку, растворяют в безводном этиловом спирте для получения 8% твердого раствора. Композицию, образующую оболочку, распыляют на двухслойные системы и помещают в устройство для нанесения покрытия (pan coater) для нанесения на каждую таблетку приблизительно 20 мг слоистого вещества.

Трехслойные системы покрывают полупроницаемой оболочкой. Композиция, образующая оболочку, содержит 99% ацетата целлюлозы, имеющей 39,8% содержание ацетила и 1% полиэтиленгликоля, имеющего 3,350 вязкостное-среднее к молекулярной массе. Композицию, образующую оболочку, растворяют в соразвителе ацетон:вода (95:5 мас.:мас.) для получения 5% твердого раствора. Композицию, образующую оболочку, распыляют на двухслойные системы, помещают в устройство для нанесения покрытия (pan coater) для нанесения приблизительно 39 мг мембраны на каждую таблетку.

Далее, два 25 мил (0,6 мм) выходных прохода просверливают лазером сквозь полупроницаемую оболочку для соединения лекарственного слоя с внешней дозирующей системой. Остаточный растворитель удаляют высушиванием в течение 144 часов при 45°C и 45% влажности. После просверливания осмотические системы сушат в течение 4 часов при 45°C для удаления избытка влаги.

Лекарственная форма, полученная этим способом производства, предназначена для доставки 0,25 мг палиперидона в системе доставки с возрастанием из двух ядер, содержащих лекарственное вещество. Первое ядро содержит 0,25% палиперидона, 74,20% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 200000, 20% хлорида натрия, USP, 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей среднюю вязкость 5 cps, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,5% стеариновой кислоты. Второе лекарственное ядро содержит 0,7% палиперидона, 93,75% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 200000, 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей среднюю вязкость 5 cps, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,5% стеариновой кислоты. Выталкивающая композиция содержит 73,7% полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу 7000000, 20% хлорида натрия, 5% поливинилпирролидона, имеющего среднюю молекулярную массу 40000, 1% оксида железа, 0,05% бутилированного гидрокситолуола и 0,25% стеарата магния. Полупроницаемая оболочка состоит из 99% ацетата целлюлозы с содержанием ацетила 39,8% и 1% полиэтиленгликоля. Данная лекарственная форма содержит два прохода 25 мил (0,6 мм) в центре лекарственного края.

#### Формула изобретения

1. Лекарственная форма для контролируемой доставки для лечения субъекта, содержащая

- ядро, содержащее множество слоев, где по меньшей мере два слоя являются слоями с лекарственной композицией, включающими фармацевтически эффективное количество лекарственного средства, выбранного из палиперидона, рисперидона или их фармацевтически приемлемой соли, где первый слой с лекарственной композицией
- 5 содержит меньшее количество лекарственного средства, чем второй слой с лекарственной композицией, и по меньшей мере один дополнительный слой содержит подходящий полимер, расширяющийся под действием жидкости;
- полупроницаемую мембрану, окружающую ядро с образованием отсека, имеющего осмотический градиент; и
- 10 отверстие, образованное сквозь полупроницаемую мембрану и внутрь ядра, что позволяет лекарственному средству высвободиться из пределов отсека;
- причем соотношение количества лекарственного средства в указанном первом слое к количеству лекарственного средства в указанном втором слое составляет менее 1,0, что обеспечивает его высвобождение с по существу возрастающей скоростью в течение
- 15 длительного периода времени.
2. Лекарственная форма по п. 1, которая сохраняет возрастающую скорость высвобождения в течение от приблизительно 10 до приблизительно 24 ч после введения.
3. Лекарственная форма по п. 1, которая сохраняет возрастающую скорость высвобождения в течение от приблизительно 16 до приблизительно 22 ч после введения.
4. Лекарственная форма по п. 1, которая сохраняет возрастающую скорость
- 20 высвобождения в течение от приблизительно 18 до приблизительно 21 ч после введения.
5. Лекарственная форма по п. 1, где  $C_{\max}$  достигается приблизительно через 14 ч после введения.
6. Лекарственная форма по п. 1, где  $C_{\max}$  достигается в интервале от приблизительно 16 ч до приблизительно 22 ч после введения.
- 25 7. Лекарственная форма по п. 1, где  $C_{\max}$  достигается в интервале от приблизительно 18 ч до приблизительно 21 ч после введения.
8. Лекарственная форма по п. 1, где  $T_{90}$  достигается в интервале от приблизительно 18 до приблизительно 22 ч после введения.
9. Лекарственная форма по п. 1, которая подходит для введения один раз в день.
- 30 10. Лекарственная форма по п. 1, где снижение побочных эффектов ассоциировано с высокой концентрацией антипсихотических агентов в плазме крови.
11. Лекарственная форма по п. 10, где указанные побочные эффекты выбраны из группы, состоящей из тревоги, сонливости, головокружения, запора и экстрапирамидных симптомов.
- 35 12. Лекарственная форма для контролируемой доставки для лечения субъекта, содержащая:
- два или более слоев, в число которых входят первый и второй слои, указанный первый слой содержит фармацевтически эффективное количество палиперидона, рисперидона или их фармацевтически приемлемую соль, указанный второй слой содержит полимер и
- 40 дополнительно содержит палиперидон, рисперидон или их фармацевтически приемлемую соль, причем соотношение количества палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном первом слое к количеству палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном втором слое составляет менее 1,0;
- наружную оболочку, окружающую указанные два или более слоя; и отверстие в
- 45 указанной наружной оболочке, при этом форма обеспечивает возрастающую скорость высвобождения в течение от приблизительно 16 до приблизительно 22 ч и 90%-ным высвобождением приблизительно в течение 20 ч.
13. Лекарственная форма по п. 12, где указанный первый слой содержит осмотический агент.
- 50 14. Лекарственная форма по п. 13, где указанный осмотический агент представляет собой хлорид натрия.
15. Лекарственная форма по п. 13, где указанный осмотический агент присутствует в количестве, по меньшей мере, 20 мас. % указанного первого слоя.

16. Лекарственная форма по п.12, где указанный второй слой дополнительно содержит палиперидон или его фармацевтически приемлемую соль, причем соотношение количества палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном первом слое к количеству палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном втором слое составляет менее 1,0.

5

17. Лекарственная форма по п.16, где соотношение количества палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном первом слое к количеству палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном втором слое составляет менее 0,44.

10

18. Лекарственная форма по п.17, где соотношение количества палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном первом слое к количеству палиперидона или его фармацевтически приемлемой соли в указанном втором лекарственном слое составляет менее 0,33.

15

19. Лекарственная форма по п.12, дополнительно содержащая подслой, который находится в пределах указанной наружной оболочки и окружает указанный первый слой и указанный второй слой.

20. Лекарственная форма по п.12, где указанный подслой содержит гидроксилалкилцеллюлозный полимер, имеющий молекулярную массу от приблизительно 8500 до приблизительно 4000000.

20

25

30

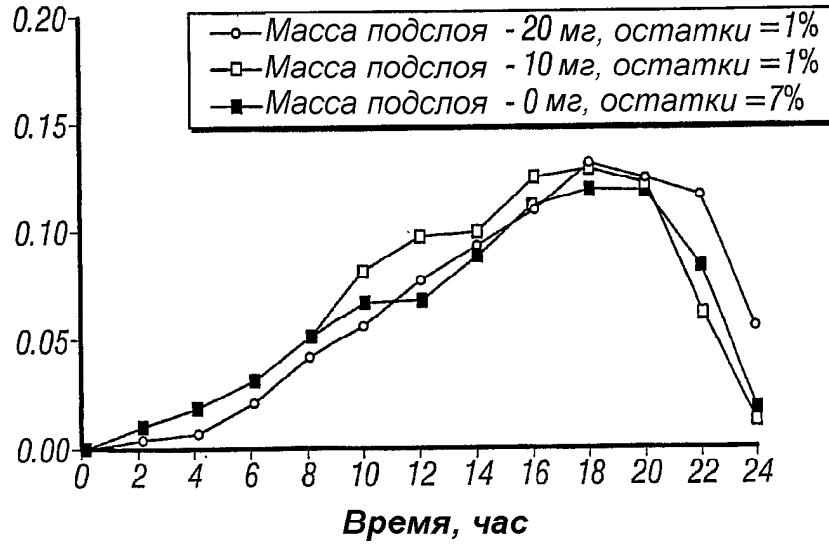
35

40

45

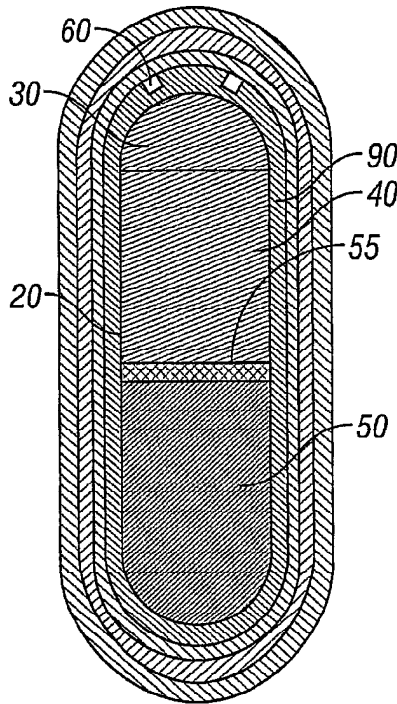
50

Скорость высвобождения мг/час,  
установленная МВ

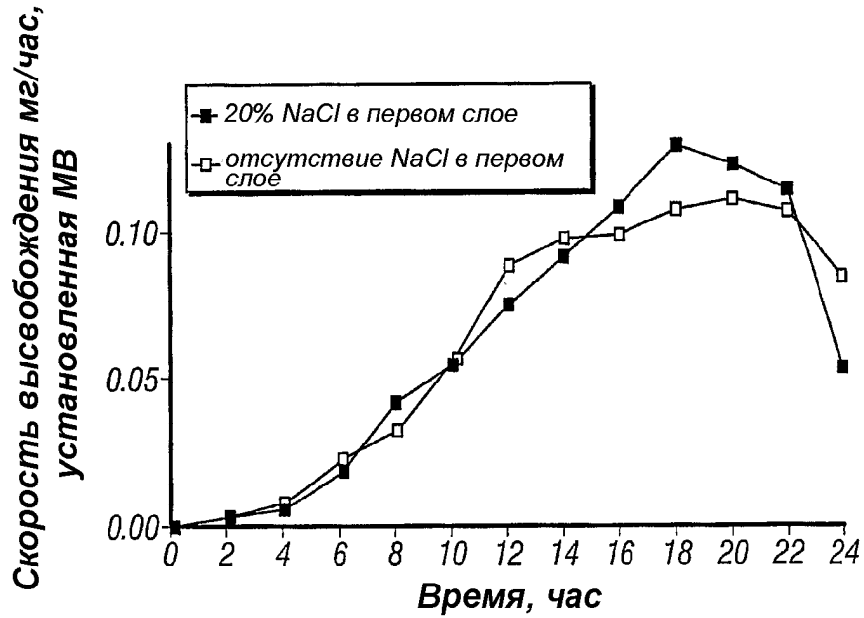


ФИГ. 2

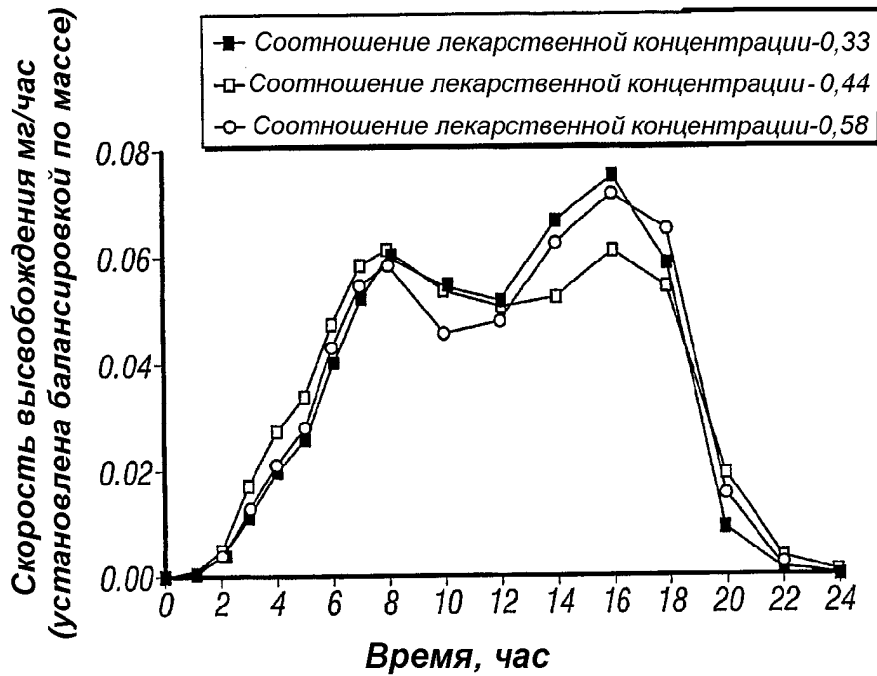
10 →



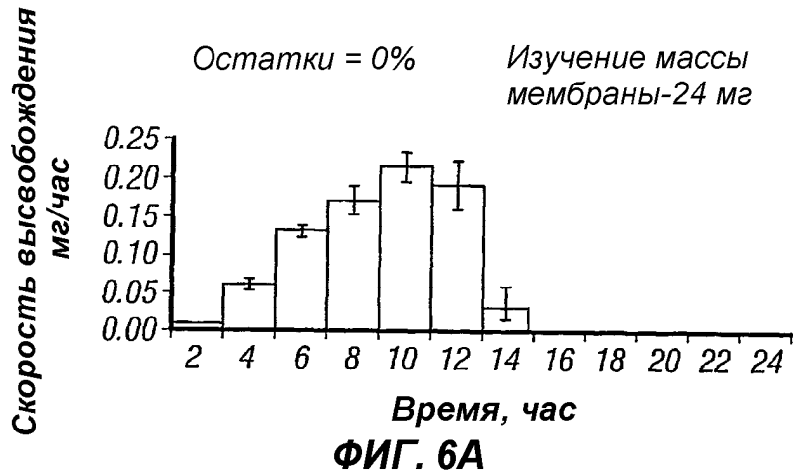
ФИГ. 3

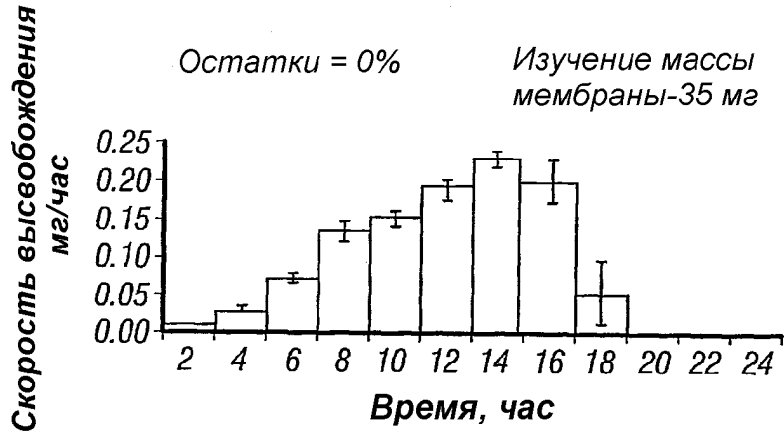


ФИГ. 4

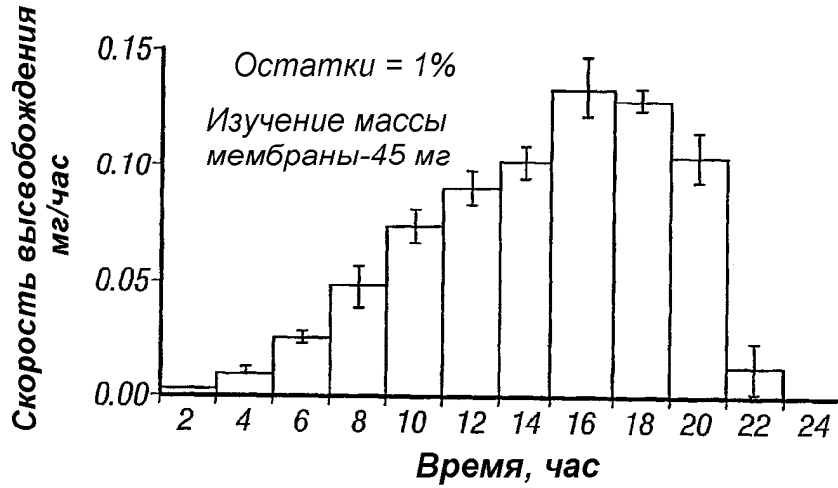


ФИГ. 5

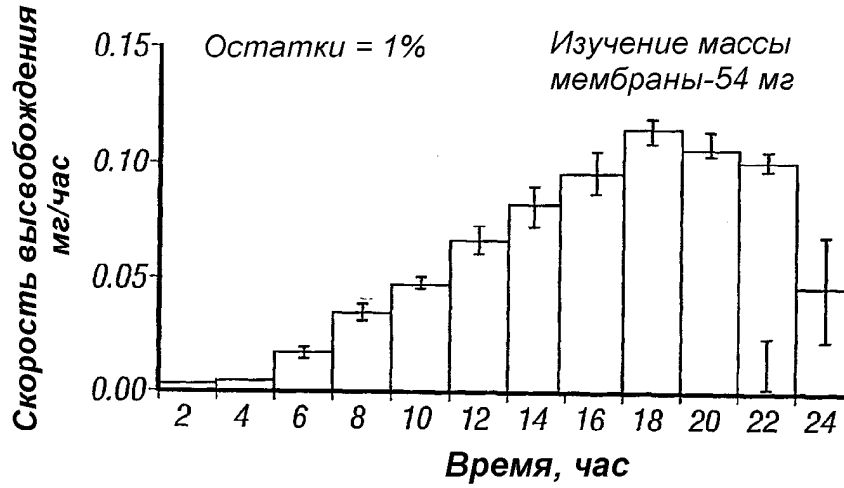




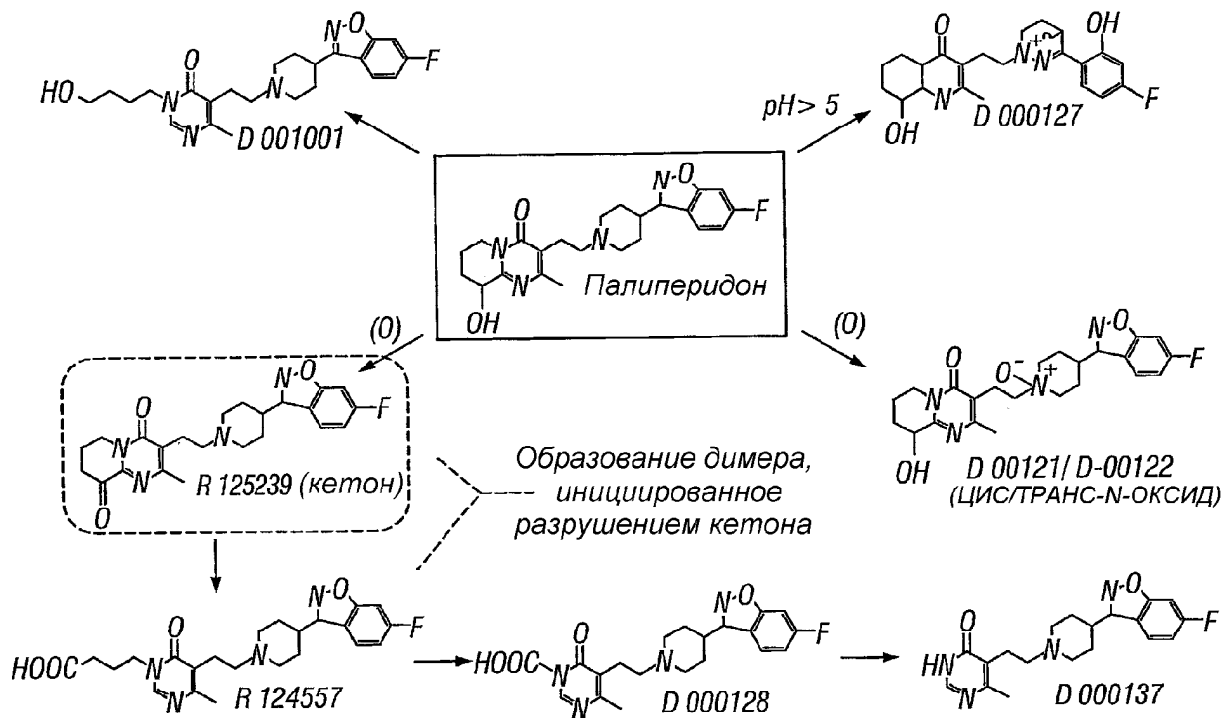
**ФИГ. 6В**



**ФИГ. 6С**



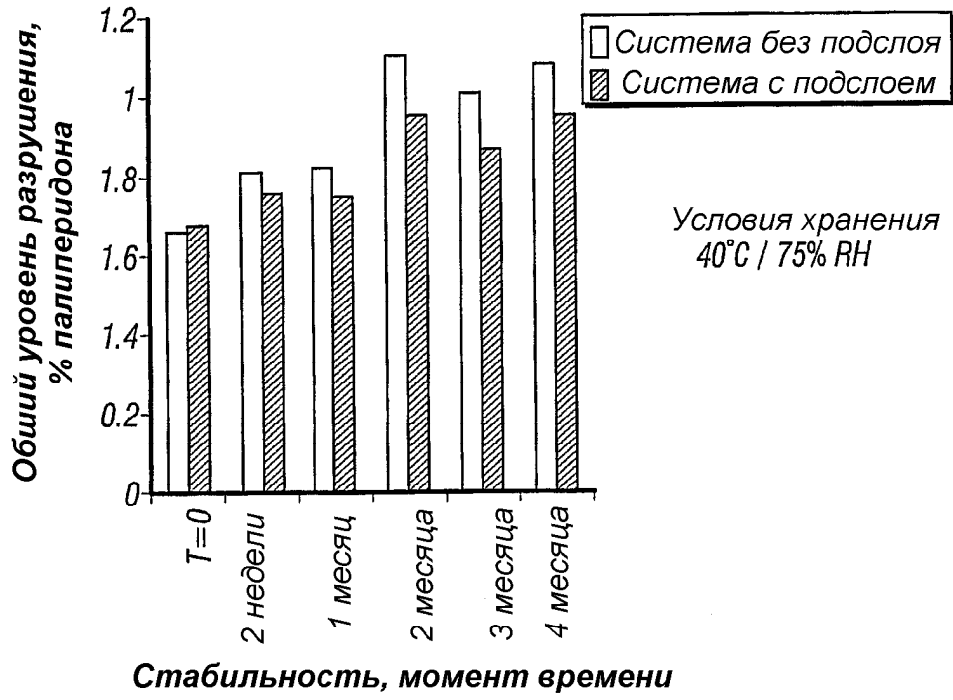
**ФИГ. 6D**



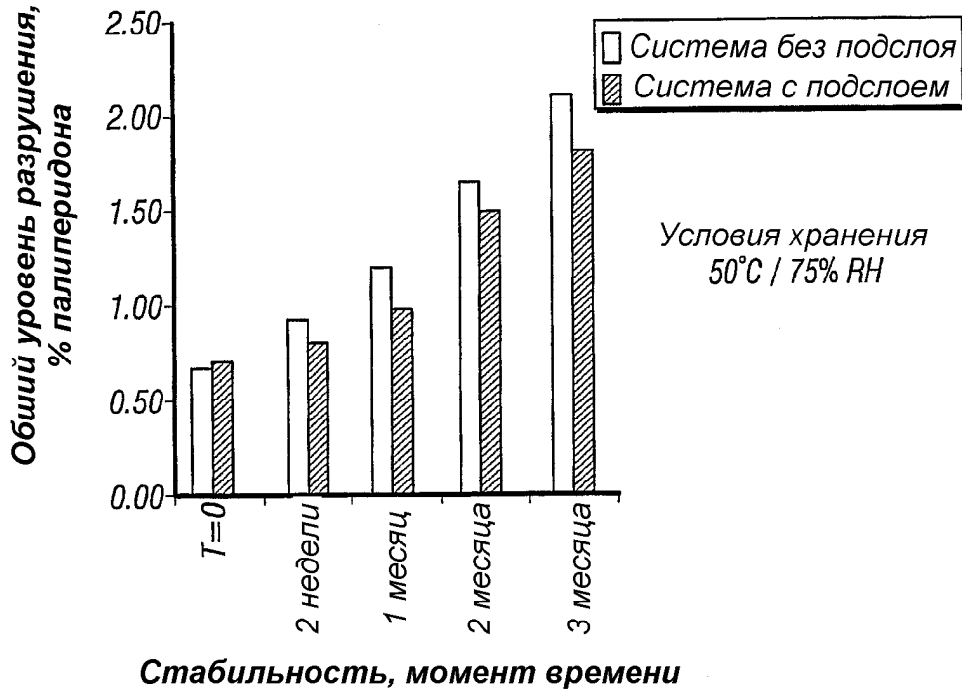
ФИГ. 7

Система без подслоя	Стабильность, момент времени	Условия увеличенной стабильности	
		40°C/75%RH	50°C/75%RH
	T=0	0.66	0.66
	2 недели	0.82	0.92
	1 месяца	0.83	1.19
	2 месяца	1.12	1.65
	3 месяца	1.02	2.07
	4 месяца	1.10	
Система с подслоем	T=0	0.68	0.68
	2 недели	0.77	0.79
	1 месяца	0.76	0.98
	2 месяца	0.96	1.50
	3 месяца	0.88	1.54
	4 месяца	0.96	

ФИГ. 8



ФИГ. 9А



ФИГ. 9В