

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024509**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(21) Номер заявки
201390848

(22) Дата подачи заявки
2011.12.09

(51) Int. Cl. *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(31) **1020895.7**

(32) **2010.12.09**

(33) **GB**

(43) **2013.12.30**

(86) **PCT/GB2011/052455**

(87) **WO 2012/076907 2012.06.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭРО-СЕЛТИК С.А. (LU)

(72) Изобретатель:
Мохаммад Хассан (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005079760
WO-A1-9614058
US-A1-2005191352
WO-A2-2010140007

(57) Изобретение относится к лекарственной форме, способу ее получения и способу лечения, и лекарственная форма содержит не растянутые, экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, представляющее собой агонист опиатов и матрицу; где экструдированные из расплава частицы присутствуют в виде дисперсной фазы в матрице; матрица содержит диспергирующую фазу, содержащую гелеобразующее вещество, и частицы содержат сополимер алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты.

B1**024509****024509****B1**

Изобретение относится к лекарственным формам, в частности к лекарственным формам, устойчивым к порче, которые включают экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, и матрицу, и к способам получения указанных лекарственных форм. Изобретение также относится к применению лекарственных форм в медицине, такому как лечение боли.

Предшествующий уровень техники

Желательно обеспечивать фармацевтические препараты в форме, устойчивой к порче, чтобы максимально увеличить вероятность того, что их принимают предназначенным для этого образом. Это, в свою очередь, гарантирует, что фармацевтический препарат, вероятно, будет обладать полным ожидаемым фармакологическим действием. Что еще более важно, предоставление фармацевтических препаратов в форме, устойчивой к порче, означает, что ими труднее злоупотреблять.

Фармацевтические препараты, содержащие определенные типы лекарственных средств, конечно, с большей вероятностью являются мишенями для злоупотреблений, чем остальные. Например, лекарственные формы (например, таблетки), содержащие агонист опиатов, транквилизатор, депрессант ЦНС, стимулятор ЦНС или седативное снотворное средство, являются частыми мишенями для злоупотребления, особенно лекарственные формы, содержащие агонист опиатов.

Опиоидные анальгетики представляют собой важные фармацевтические препараты для лечения и управления болью. Целью злоупотребляющих лиц, как правило, является модификация лекарственных форм, содержащих опиоидные анальгетики, в частности лекарственных форм с контролируемым высвобождением, а затем прием их таким образом, что высокая концентрация *in vivo* достигается за короткий период времени для того, чтобы испытать эффект эйфории. Таблетки с контролируемым высвобождением, содержащие опиоиды, могут, например, дробиться для того, чтобы присутствующий в них опиоид стал доступен для немедленного высвобождения при пероральном или назальном введении. Еще одна существующая форма злоупотребления представляет собой экстракцию опиоида из составов, содержащих опиоиды, как правило, при помощи этанола, хотя могут также использоваться другие растворители, например вода или ацетон. Полученный раствор может затем в неочищенном виде вводиться путем инъекции. Дополнительно, злоупотребляющие лица иногда игнорируют инструкции по употреблению опиоидсодержащих лекарственных форм и употребляют спирт одновременно с приемом лекарственной формы для улучшения высвобождения лекарственного средства. Это может приводить к тому, что злоупотребляющее лицо получает дозу опиоида более быстро, чем это было предусмотрено.

Для того чтобы минимизировать возможность злоупотребления, было предложено вводить опиоидные анальгетики в состав таблеток с высокомолекулярным полиэтиленоксидом (ПЭО). ПЭО позволил бы контролировать скорость высвобождения опиоида из лекарственной формы и придавал бы ей устойчивость к дроблению. ПЭО также гарантирует, что если лекарственная форма подвергается экстракции этанолом, это будет приводить к получению вязкого раствора, который нельзя набрать в шприц и инъектировать.

Количество ПЭО и, в частности, его соотношение с лекарственным средством и другими эксципиентами (если они присутствуют) в лекарственной форме, что является необходимым для достижения контроля над скоростью высвобождения лекарственного средства и его устойчивостью к дроблению, однако, ограничено. В частности, трудно приготовить лекарственные формы с высокой прочностью (т.е. лекарственные формы, содержащие относительно высокие количества лекарственного средства), поскольку количество ПЭО, необходимое для контроля над скоростью высвобождения лекарственного средства из формы и для обеспечения устойчивости к дроблению, является непрактично высоким. Лекарственная форма (например, таблетка) становится слишком большой и ее тяжело принимать. Как результат, сложно создать лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, особенно те формы, которые высвобождают лекарственное средство в течение 24 ч и одновременно являются устойчивыми к порче.

Известны также экструдированные из расплава мультичастицы, содержащие опиоидные анальгетики. Они описаны, например, в WO2005/079760. Некоторые из полимеров, присутствующих в таких мультичастицах для облегчения экструзии расплава, могут придавать мультичастицам определенный уровень устойчивости к дроблению. Фактически известно, что чем выше уровень таких полимеров, присутствующих в таких мультичастицах, тем более устойчивы они к дроблению.

С другой стороны, однако, вышеописанные мультичастицы все еще несколько восприимчивы к злоупотреблению при помощи экстракции спиртом. Известно, например, что такие мультичастицы высвобождают в 2-3 раза больше опиоида в присутствии спирта, чем в его отсутствие. Полагают, что причиной этого является высвобождение лекарственного средства, происходящее с поверхностей, которые образуются при нарезании расплавленного экструдата во время процесса гранулирования для получения мультичастиц. Однако очень нежелательно, когда остается относительно высокая вероятность злоупотребления.

Таким образом, существует необходимость в альтернативных лекарственных формах и, в частности, в лекарственных формах, устойчивых к порче, которые обладают устойчивостью к дроблению, а также устойчивостью к экстракции растворителем (например, этанолом). Лекарственная форма должна быть преимущественно такой формы, размера и массы, чтобы ее можно было с легкостью принимать перорально. Конечно, лекарственная форма должна легко производиться экономически эффективным

способом.

В данном изобретении неожиданно было обнаружено, что если экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, заключены в матрицу, и смесь сформирована в лекарственную форму (например, таблетку), лекарственная форма обладает превосходной устойчивостью к экстракции спиртом (т.е. устойчивостью к порче), а также устойчивостью к дроблению. Матрица, в которой находятся частицы, обеспечивает устойчивость к экстракции спиртом за счет образования геля или вязкого раствора под воздействием спирта, что препятствует набору в шприц и инъекционному. Состав и размер частиц, содержащих лекарственное средство, обеспечивают устойчивость к дроблению, таким образом, что даже если матрица представляет собой дробящийся материал, все что можно получить, это частицы, которые трудно разделить, слишком мелкие для дальнейшего дробления, но слишком крупные для назального введения. Матрица может также содержать отверждаемый полимер, и в этом случае матрица преимущественно обеспечивает устойчивость к дроблению всей лекарственной формы.

Сущность изобретения

В основном настоящее изобретение относится к лекарственной форме, содержащей не растянутые, экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, представляющее собой агонист опиатов и матрицу;

где экструдированные из расплава частицы присутствуют в виде дисперсной фазы в матрице;

где матрица содержит диспергирующую фазу, содержащую гелеобразующее вещество; и

где частицы содержат сополимер алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты.

Предпочтительные лекарственные формы по изобретению содержат 15-80 мас.% указанных частиц в расчете на общую массу лекарственной формы.

Дополнительные предпочтительные лекарственные формы содержат 20-85 мас.% указанной матрицы в расчете на общую массу лекарственной формы.

В еще более предпочтительных лекарственных формах матрица включает диспергирующую фазу, содержащую гелеобразующее вещество, в частности отверждаемое гелеобразующее вещество.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы, содержащей лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов; включающему:

i) экструзию из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;

ii) нарезание расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;

iii) смешивание указанных частиц с материалом матрицы таким образом, что указанные частицы образуют дисперсную фазу в указанной матрице; и

iv) формирование указанной смеси в лекарственную форму.

Еще в одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы, содержащей лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов; включающему:

i) экструзию из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата;

ii) растягивание расплавленного экструдата для формирования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;

iii) нарезание растянутого расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;

iv) смешивание указанных частиц с материалом матрицы таким образом, что указанные частицы образуют дисперсную фазу в указанной матрице; и

v) формирование указанной смеси в лекарственную форму.

В некоторых предпочтительных способах по изобретению частицы получают без необходимости растяжения расплавленного экструдата перед нарезанием. Таким образом, в некоторых предпочтительных способах по изобретению частицы со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм получают путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм и нарезания расплавленного экструдата для формирования указанных частиц без растягивания его перед нарезанием.

Таким образом, еще в одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы, содержащей лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, включающему: смешивание экструдированных из расплава частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, которые получают путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм и нарезания расплавленного экструдата без растягивания его перед нарезанием, с материалом матрицы таким

образом, что указанные частицы образуют дисперсную фазу в указанной матрице, и формирование указанной смеси в лекарственную форму.

Однако при необходимости, например, если желательно уменьшить средний диаметр расплавленного экструдата, выходящего из экструдера, частицы можно получать путем начальной экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата, последующего растягивания расплавленного экструдата для формирования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм и, наконец, нарезания растянутого расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм.

Таким образом, в других способах по изобретению частицы со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм можно получать путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата, растягивания расплавленного экструдата для формирования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, и нарезания растянутого расплавленного экструдата для формирования указанных частиц.

Таким образом, еще в одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы, содержащей лекарственное средство, включающему смешивание экструдированных из расплава частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, которые получают путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата, растягивание расплавленного экструдата для образования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм и нарезание растянутого расплавленного экструдата, с материалом матрицы таким образом, что указанные частицы образуют дисперсную фазу в указанной матрице, и формирование указанной смеси в лекарственную форму.

Лекарственная форма, которую можно получать путем (например, полученная путем) вышеописанного способа, образует еще один дополнительный аспект изобретения.

Еще в одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к лекарственной форме, содержащей

экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, имеющие средний диаметр приблизительно менее чем 1000 мкм и полученные путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм и нарезания расплавленного экструдата для формирования частиц;

матрицу;

где указанные экструдированные из расплава частицы присутствуют в виде дисперсной фазы в указанной матрице.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к не растянутому расплавленному экструдату, содержащему лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, где указанный экструдат имеет диаметр приблизительно менее чем 1,0 мм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к расплавленному экструдату, содержащему лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов который можно получать путем (например, получен путем) экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм, где указанный расплавленный экструдат имеет средний диаметр приблизительно менее чем 1,0 мм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к растянутому расплавленному экструдату, содержащему лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, который можно получать путем (например, получен путем) экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм и растягивания полученного расплавленного экструдата, где указанный растянутый расплавленный экструдат имеет средний диаметр приблизительно менее чем 1,0 мм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к не растянутым экструдированным из расплава частицам, содержащим лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, где указанные частицы имеют диаметр и длину приблизительно менее чем 1 мм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к частицам, содержащим лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, где указанные частицы можно получать путем (например, получены путем):

i) экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;

ii) нарезания расплавленного экструдата без предварительного растягивания для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к частицам, содержащим лекарственное средство, выбранное из агониста опиатов, где указанные частицы можно получать путем (например, получены путем):

- i) экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата;
- ii) растягивания расплавленного экструдата для формирования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм;
- iii) нарезания растянутого расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к лекарственной форме, описанной выше, для применения в медицине (например, для применения в лечении или управлении болью).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к частицам, описанным выше, для применения в медицине (например, для применения в лечении или управлении болью).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к использованию экструдированных из расплава частиц, содержащих лекарственное средство (например, лекарственное средство, подвергаемое злоупотреблениям), и материала матрицы для производства вышеописанной лекарственной формы для лечения боли.

В альтернативном варианте изобретение также относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в облегчении боли, включающему введение указанному субъекту лекарственной формы, которая содержит лекарственное средство (например, лекарственное средство, подвергаемое злоупотреблениям), описанное выше.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственная форма является устойчивой к порче.

В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство представляет собой лекарственное средство, подвергаемое злоупотреблениям.

В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения частицы, присутствующие в лекарственной форме, представляют собой микрочастицы.

Подробное описание изобретения

Применяемый в настоящем документе термин "лекарственная форма" относится к фармацевтической структурной единице, которая состоит из лекарственного средства и которую фактически вводят пациенту или которую принимает пациент. Типичным примером лекарственной формы является таблетка. Капсула представляет собой еще одну лекарственную форму.

Предпочтительные лекарственные формы по изобретению представляют собой таблетки. Предпочтительные лекарственные формы разработаны для перорального введения.

Применяемый в настоящем документе термин "устойчивый к порче" относится к лекарственным формам, которые устойчивы к экстракции спиртом. Лекарственные формы могут, таким образом, препятствовать злоупотреблению. Предпочтительные устойчивые к порче лекарственные формы по настоящему изобретению устойчивы к экстракции спиртом и к дроблению.

Предпочтительными лекарственными формами по изобретению являются те, где количество лекарственного средства, которое высвобождается из лекарственной формы в течение 0,5 ч при измерении в аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 40% этанолом при 37°C, находится в пределах $\pm 20\%$ (например, в пределах $\pm 10\%$, еще более предпочтительно в пределах $\pm 5\%$) от количества лекарственного средства, которое высвобождается из лекарственной формы в течение 0,5 ч при измерении в аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанолом при 37°C. В особенно предпочтительных лекарственных формах количество лекарственного средства, которое высвобождается из лекарственной формы в течение 0,5 ч при измерении согласно вышеуказанному тесту в SGF с 40% этанолом, приблизительно равно или меньше количества лекарственного средства, которое высвобождается в SGF с 0% этанолом. Еще более предпочтительно количество лекарственного средства, которое высвобождается в течение 0,5 ч при измерении согласно вышеуказанному тесту в SGF с 40% этанолом и составляет 90% или меньше, более предпочтительно 80% или меньше, например 70% или меньше от количества лекарственного средства, которое высвобождается в SGF с 0% этанолом.

В особенно предпочтительных лекарственных формах по изобретению лекарственная форма может быть сплюснута (например, при помощи ударов молотком) без разрушения до толщины приблизительно менее чем 60%, предпочтительно до толщины приблизительно менее чем 50%, еще более предпочтительно до толщины приблизительно менее чем 40% от толщины лекарственной формы до сплющивания. Особенно предпочтительные лекарственные формы могут быть сплюснены (например, при помощи ударов молотком) без разрушения до толщины от приблизительно 10 до приблизительно 99%, от приблизительно 20 до приблизительно 80% или от приблизительно 40 до приблизительно 60% от толщины лекарственной формы до сплющивания. Особенно предпочтительные лекарственные формы по изобретению имеют предел прочности по меньшей мере 350, предпочтительно 500 Н, например 400-495 Н, при испы-

тации в соответствии с процедурой, изложенной в примерах в настоящем документе.

Лекарственные формы по настоящему изобретению содержат частицы в виде дисперсной фазы. Применяемый в настоящем документе термин "частица" применяют по отношению к дискретной массе материала, которая является твердой, например, при 20°C, или при комнатной температуре, или температуре окружающей среды. Предпочтительно частица является твердой при 20°C.

В заявке, рассматриваемой совместно с Международной заявкой № PCT/GB2010/050948 от 7 июня 2010 г., озаглавленной "Лекарственная форма", авторы изобретения описывают лекарственные формы, которые включают экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, которые получают путем растягивания и нарезания расплавленного экструдата. В заявке также описано, что экструзионная головка, как правило, разработана для производства множества полос определенного диаметра, что число, форму и диаметр отверстий можно менять для соответствия заданным характеристикам, и что, как правило, диаметр экструдата составляет 1,0-1,2 мм, т.е. такой же, как и у экструдата обычного типа. Специалисту в данной области понятно, что, для того чтобы получить экструдат обычного типа диаметром 1,0-12 мм, как правило, используют экструзионную головку с обычными отверстиями диаметром 1,0 мм.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, получают из расплавленного экструдата, содержащего лекарственное средство, который получают путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм. Таким образом, частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, получают путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм, например от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9 мм, например 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мм, для образования расплавленного экструдата со средним диаметром соответственно приблизительно менее чем 1000 мкм, например от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800 или приблизительно 900 мкм, и нарезания расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром соответственно приблизительно менее чем 1000 мкм, например от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 700, приблизительно 800 или приблизительно 900 мкм.

Предпочтительные частицы для применения в лекарственных формах по настоящему изобретению получают без необходимости растягивания расплавленного экструдата перед его нарезанием для формирования частиц. Однако при необходимости, например, если желательно уменьшить средний диаметр расплавленного экструдата, выходящего из экструдера, частицы можно получать путем начальной экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата, последующего растягивания расплавленного экструдата для формирования растянутого расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, и, наконец, нарезания растянутого расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм.

Частицы, присутствующие в виде дисперсной фазы лекарственных форм по настоящему изобретению, таким образом, отличаются от мультичастиц обычного типа, которые в основном имеют размеры приблизительно 1 мм (длина)×1 мм (диаметр), поскольку частицы по изобретению сформированы из расплавленного экструдата, полученного путем экструзии из расплава композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм, и необязательного растягивания расплавленного экструдата при желании для получения частиц с диаметром, значительно меньшим, чем у мультичастиц обычного типа. Как таковые они могут быть уподоблены волокнам или рассматриваться как волокна. Предпочтительно это повышает устойчивость к дроблению и позволяет вводить частицы в матрицу. Предпочтительно частицы, присутствующие в виде дисперсной фазы лекарственных форм, также не поддаются воздействию силы сжатия.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, представляют собой микрочастицы. Применяемый в настоящем документе термин "микрочастицы" используют по отношению к частицам со средней длиной или средним диаметром 1000 мкм или меньше. "Длина" частиц представляет собой измерение частиц, которое параллельно направлению экструзии. "Диаметр" частиц представляет собой наибольшее измерение, которое перпендикулярно направлению экструзии.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, в основном цилиндрической формы. Диаметр таких частиц, таким образом, представляет собой диаметр их кругового поперечного сечения.

Предпочтительные частицы, например микрочастицы, получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром 0,9 мм или

меньше, и имеют средний диаметр приблизительно 900 мкм или меньше. Более предпочтительные частицы получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром 0,8 мм или меньше, и имеют средний диаметр приблизительно 800 мкм или меньше. Еще более предпочтительные частицы получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром 0,7 мм или меньше, и имеют средний диаметр приблизительно 700 мкм или меньше. Особенно предпочтительные частицы получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром 0,6 мм или меньше, в частности 0,5 мм или меньше, еще более конкретно 0,4 мм или меньше, например 0,3 мм или меньше, и имеют средний диаметр соответственно приблизительно 600 мкм или меньше, в частности приблизительно 500 мкм или меньше, еще более конкретно приблизительно 400 мкм или меньше, например приблизительно 300 мкм или меньше, приблизительно 200 мкм или меньше или приблизительно 100 мкм или меньше. Особенно предпочтительные частицы, таким образом, получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке с диаметром в диапазоне от приблизительно 0,1 мм до приблизительно 0,9 мм, более предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8 мм, еще более предпочтительно от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,7 мм, даже более предпочтительно от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6 мм, например от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 мм, и имеют средний диаметр соответственно в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, более предпочтительно от приблизительно 200 до приблизительно 800 мкм, еще более предпочтительно от приблизительно 300 до приблизительно 700 мкм, еще более предпочтительно от приблизительно 300 до приблизительно 600 мкм, например от приблизительно 400 до приблизительно 500 мкм. Дополнительные предпочтительные частицы получены путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке диаметром от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4 мм, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5 мм или от приблизительно 0,5 до 0,6 мм, и имеют средний диаметр соответственно от приблизительно 300 до приблизительно 400 мкм, от приблизительно 400 до 500 мкм или от приблизительно 500 до 600 мкм. Меньший диаметр частиц, например микрочастиц по настоящему изобретению, по сравнению с обычными мультичастицами предпочтительно получают путем экструзии композиции, содержащей лекарственное средство, через отверстия в экструзионной головке с диаметром меньшим, чем широко используемый диаметр отверстий в экструзионной головке в 1,0 мм, без растягивания полученного расплавленного экструдата перед нарезанием его для формирования частиц. Однако, как уже упоминалось выше, при желании расплавленный экструдат можно растягивать, когда он выходит из экструдера, для уменьшения среднего диаметра экструдата перед нарезанием, в результате чего получаются частицы с меньшим диаметром, чем если бы расплавленный экструдат не растягивали перед нарезанием.

Как правило, давление внутри плавящего экструдера будет больше, чем внешнее давление снаружи экструдера, и в зависимости от природы экструдированной композиции, например конкретных ингредиентов композиции и относительных количеств этих ингредиентов, и величины такого перепада давления, расплавленный экструдат может расширяться, в то время как он выходит из экструдера, например, вплоть до 40% от диаметра экструдата, все еще находящегося в пределах головки экструдера. Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по изобретению, получают из расплава экструдата, который при выходе из экструдера расширяется не более чем на 30%, предпочтительно не более чем на 20%, более предпочтительно не более чем на 15%, даже более предпочтительно не более чем на 10%, и даже более предпочтительно не более чем на 5% от диаметра экструдата, все еще находящегося в пределах головки экструдера. Особенно предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по изобретению, получают из расплава экструдата, который при выходе из экструдера, по существу, не демонстрирует расширения или вообще не расширяется. В случаях, когда расплавленный экструдат расширяется при выходе из экструдера, может быть желательно уменьшить диаметр расплавленного экструдата путем его растягивания, и руководство по данному вопросу приведено ниже. Для дальнейшей информации авторы изобретения также ссылаются на рассматриваемую совместно Международную заявку № PCT/GB2010/050948 от 7 июня 2010 г., озаглавленную "Лекарственная форма", которая включена во всей своей полноте в настоящий документ путем ссылки.

Минимальный средний диаметр частиц, например микрочастиц, таким образом, определяется диаметром отверстий в экструзионной головке, степенью расширения расплавленного экструдата после выхода из экструдера и, если необходимо растягивать расплавленный экструдат на выходе из экструдера, тем, насколько можно надежно растянуть экструдат без разрыва. Минимальный средний диаметр частиц может, таким образом, составлять, например, приблизительно 500 мкм, приблизительно 400 мкм, приблизительно 300 мкм, приблизительно 200 мкм или приблизительно 100 мкм, в зависимости от диаметра отверстий в экструзионной головке, разницы давлений внутри и снаружи экструдера и композиции расплавленного экструдата.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, имеют среднюю длину, приблизительно менее чем 1000 мкм, предпочтительно средняя длина, приблизительно менее чем 900 мкм, еще более предпочтительно средняя длина, приблизительно менее чем

800 мкм, например длина приблизительно менее чем 700 мкм, приблизительно 600 мкм, приблизительно 500 мкм, приблизительно 400 мкм, приблизительно 300 мкм, приблизительно 200 мкм или приблизительно 100 мкм. Особенно предпочтительные частицы имеют среднюю длину менее чем 700 мкм, конкретно менее чем 650 мкм, еще более конкретно, менее чем 550 мкм, например менее чем 450 мкм. Особенно предпочтительные частицы, таким образом, имеют среднюю длину в диапазоне 200-1000 мкм, более предпочтительно 400-800 мкм, еще более предпочтительно 450-700 мкм, еще более предпочтительно 500-650 мкм, например приблизительно 500-600 мкм. Минимальная средняя длина микрочастиц определяется стадией нарезания и может составлять, например, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 или 100 мкм.

Длина частиц нарезанного расплавленного экструдата предпочтительно остается постоянной с течением времени. Таким образом, вышеуказанные средние длины частиц предпочтительно достигают $\pm 20\%$, и более предпочтительно $\pm 10\%$, например $\pm 5\%$.

При получении расплавленного экструдата с использованием экструдера с отверстиями в экструзионной головке менее чем 1,0 мм в диаметре, может быть необходимо или желательно использовать плавающий экструдер, оснащенный шестереночным насосом (который имеется в наличии у Leistritz), для того чтобы гарантировать постоянную скорость потока композиции, расплав которой подвергается экструзии. Это, в свою очередь, поможет производить частицы, которые имеют единую длину и диаметр.

Размер частиц можно определять любыми общепринятыми способами, известными в данной области, например лазерным светорассеянием, гранулометрическим анализом, световой микроскопией или анализом изображений.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, устойчивы к дроблению. Таким образом, предпочтительно частицы можно сплющивать (например, при помощи ударов молотка) без разлома до толщины приблизительно менее чем 60%, предпочтительно до толщины приблизительно менее чем 50%, еще более предпочтительно до толщины приблизительно менее чем 40% от толщины частицы до сплющивания. Особенно предпочтительные частицы можно сплющивать (например, при помощи ударов молотка) без разлома до толщины от приблизительно 0 до приблизительно 99%, от приблизительно 20 до приблизительно 80% или от приблизительно 40 до приблизительно 60% от толщины частицы до сплющивания. Некоторые частицы для применения по изобретению могут иметь предел прочности по меньшей мере 350, предпочтительно 500 Н, например 400-495 Н, при испытании в соответствии с процедурой, изложенной в примерах в настоящем документе.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержат лекарственное средство подвергаемое злоупотреблениям. Лекарственное средство, подвергаемое злоупотреблениям, предпочтительно представляет собой агонист опиатов.

В особенно предпочтительных лекарственных формах по настоящему изобретению, лекарственное средство представляет собой агонист опиатов, выбранный из группы, состоящей из оксикодона, оксиморфона, гидрокодона, гидроморфона, морфина, кодеина, бупренорфина, фентанила, трамадола, тапентадола и их фармацевтически приемлемых солей. Еще более предпочтительно настоящее лекарственное средство представляет собой агонист опиатов, выбранный из группы, состоящей из оксикодона, оксиморфона, гидрокодона, гидроморфона, морфина, кодеина и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предпочтительным агонистом опиатов является оксикодон. В других предпочтительных вариантах осуществления предпочтительным агонистом опиатов является гидроморфон. Специалисту будет легко определить подходящие фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтически приемлемые соли в качестве неограничивающих примеров включают соли металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и цезиевая соль; щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль и магниевая соль; соли органических аминов, такие как триэтиламинная соль, пиридинная соль, пиколиновая соль, этаноламинная соль, триэтанолламинная соль, дициклогексиламинная соль и N,N'-дибензилэтилендиаминная соль; неорганические кислые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат и фосфат; органические кислые соли, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, малеат и тартрат; сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат; аминокислые соли, так как аргинат, аспарагинат и глутамат. В основном предпочтительными являются неорганические кислые соли.

Предпочтительными агонистами опиатов являются оксикодона гидрохлорид и гидроморфона гидрохлорид.

Лекарственное средство, которое содержится в препарате лекарственных форм по настоящему изобретению, предпочтительно имеет средний размер частиц менее чем 500 мкм, еще более предпочтительно менее чем 300 мкм, даже более предпочтительно менее чем 200 или 100 мкм. Нижнего предела среднего размера частиц нет, и он может составлять, например, 50 мкм или меньше, например 40 мкм или меньше, 30 мкм или меньше, 20 мкм или меньше или даже 10 мкм или меньше. Размер частиц лекарственных средств можно определять любым способом, принятым в данной области, например лазерным светорассеянием, гранулометрическим анализом, световой микроскопией или анализом изображений. В общем случае предпочтительно, чтобы наибольшее измерение частицы лекарственного средства было

меньше, чем размер частиц (например, меньше чем наименьшее измерение частиц). Считается также, что, как правило, выгодно использовать частицы лекарственного средства и неплавящиеся и/или неразматывающиеся и/или нерастворимые эксципиенты, имеющие размер частиц, который составляет, по меньшей мере, половину диаметра расплавленного экструдата, и в случае расплавленного экструдата, который растягивается при выходе из экструдера, составляет, по меньшей мере, половину диаметра растянутого расплавленного экструдата. Это служит гарантией того, что частицы лекарственного средства и/или эксципиент образуют дисперсную фазу в однородной матрице и свободно проходят через каналы экструзионной головки, в то время как происходит экструзия расплава композиции, содержащей лекарственное средство. Когда это выполняется, композицию можно экструдировать, не вызывая никаких закупорок в каналах экструзионной головки, и дополнительно, если необходимо растягивание расплавленного экструдата, экструдат можно растягивать с малым риском разрыва.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержат от 3 до 50 мас.% лекарственного средства, более предпочтительно от 5 до 40 мас.% лекарственного средства, еще более предпочтительно от 7,5 до 35 мас.% лекарственного средства, например от 10 до 20 мас.% лекарственного средства, где % масс, рассчитан на общую массу частицы.

Лекарственные формы по настоящему изобретению могут также содержать один или несколько дополнительных активных ингредиентов. Дополнительные активные ингредиенты могут быть лекарственным средством, подвергаемым злоупотреблениям, или другим фармацевтическим препаратом. Дополнительные активные ингредиенты могут присутствовать внутри вышеописанных частиц ("внутригранулярные") или внутри матрицы ("экстрагранулярные"). Когда дополнительный активный ингредиент присутствует внутригранулярно, он может находиться в комбинации с одним или несколькими активными ингредиентами в составе этих же частиц или в чистом виде в небольшой популяции частиц и отдельно от любого другого активного ингредиента, присутствующего в лекарственной форме.

Предпочтительными частицами, присутствующими в лекарственных формах по настоящему изобретению, являются частицы, которые обладают подходящим сопротивлением растяжению, что устанавливается при помощи тестов, принятых в настоящее время в данной области. Дополнительными предпочтительными частицами являются частицы, обладающие модулем упругости, что устанавливается при помощи тестов, известных в данной области. Еще дополнительными предпочтительными частицами являются частицы, обладающие приемлемым удлинением при разрыве.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно включают полимер, который придает устойчивость к дроблению, в частности предпочтительно эластичный полимер или полимер с пластическими свойствами. Наличие этого полимера означает, что если лекарственная форма подвергается разрушению злоупотребляющим лицом, лекарственное средство не высвобождается из частиц. Кроме того, в связи с достаточно малым размером частиц, присутствующих в матрице, злоупотребляющее лицо не может отделить их от разрушенной матрицы. Предпочтительные полимеры, которые придают устойчивость к дроблению, включают полимер Eudragit® NE или NM, или полимер с пластическими свойствами, такой как полимер Eudragit® RS или RL.

В предпочтительных лекарственных формах по изобретению полимер, придающий устойчивость к дроблению, например эластичный полимер, представляет собой акриловый полимер, метакриловый полимер или их смеси. Таким образом, лекарственные формы по настоящему изобретению предпочтительно содержат полимер, выбранный из акрилового полимера, метакрилового полимера или их смесей. Дополнительно к повышению устойчивости к дроблению, эти полимеры также облегчают экструзию расплава и помогают контролировать скорость высвобождения лекарственного средства из частиц.

Типичные примеры акриловых и метакриловых полимеров включают сополимеры акриловой и метакриловой кислот, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, сополимер алкиламида метакриловой кислоты, полиметилметакрилат, полиметакрилат, сополимер полиметилметакрилата, полиакриламид, сополимер аминоксилметакрилата, полиангидрид метакриловой кислоты и сополимеры глицидилметакрилата.

Особенно предпочтительно частицы, присутствующие в лекарственной форме по настоящему изобретению, содержат сополимер алкильных сложных эфиров акриловой кислоты, алкильных сложных эфиров метакриловой кислоты и их смесей. Предпочтительными алкильными сложными эфирами являются метильные и этильные сложные эфиры. Особенно предпочтительно сополимер состоит из этилакрилата и метилметакрилата.

Полимер, придающий устойчивость к дроблению, например эластичный полимер, может быть нейтральным (т.е. не несет заряда) или может быть заряженным. В нейтральных полимерах боковые цепи (например, алкильная группа боковых цепей алкильного сложного эфира), как правило, являются незамещенными. В заряженных полимерах, боковая цепь (например, алкильная группа боковых цепей алкильного сложного эфира), как правило, замещена, например, четвертичной аммониевой группой, такой как триметиламмоний. Триметиламмониевые группы предпочтительно присутствуют в виде солей и, как правило, придают полимеру водопроницаемость. Предпочтительно полимер, придающий устойчивость к дроблению, является нейтральным (т.е. незаряженным).

Особенно предпочтительно полимер, придающий устойчивость к дроблению, например эластичный полимер, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата, имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне от 50000 до 200000, более предпочтительно от 60000 до 150000, например от 70000 до 100000. Средняя молекулярная масса представляет собой среднечисловую молекулярную массу.

Акриловые и метакриловые полимеры для применения в частицах, присутствующих в лекарственных формах по изобретению, являются коммерчески доступными, например, у Evonik. Типичные примеры подходящих полимеров включают полимеры, продающиеся под торговой маркой Eudragit, в частности Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® NE 40D, Eudragit® NE 30D. Особенно предпочтительными являются Eudragit® NE 40D, Eudragit® NE 30D и Eudragit® NM 30D, которые представляют собой нейтральные сополимеры этилакрилата и метилметакрилата со средней молекулярной массой приблизительно 150000.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержат от 10 до 50 мас.%, более предпочтительно от 20 до 40 мас.%, еще более предпочтительно от 25 до 35 мас.% полимера, придающего устойчивость к дроблению, например эластичного полимера, такого как акриловый полимер, метакриловый полимер или их смесь, в расчете на общую массу частицы.

Лекарственное средство может быть растворимо в полимере, придающем устойчивость к дроблению, например эластичном полимере, таком как акриловый полимер, метакриловый полимер или их смесь. Предпочтительно, однако, лекарственное средство нерастворимо в полимере.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержат вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения. Применяемый в настоящем документе, термин "вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения" применяют по отношению к компоненту частиц, который включен для того, чтобы влиять на скорость высвобождения лекарственного средства из частиц. Предпочтительными веществами, контролирующими или модифицирующими скорость высвобождения, для применения в частицах являются те вещества, которые обеспечивают контролируемое, в особенности, замедленное высвобождение.

Предпочтительными веществами, контролирующими или модифицирующими скорость высвобождения, для применения в настоящем изобретении являются гидрофобные материалы, в частности гидрофобные полимеры. Особенно предпочтительными веществами, контролирующими или модифицирующими скорость высвобождения, являются водонерастворимые материалы, в частности водонерастворимые полимеры.

Вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения, может быть, но не обязательно, полимером, придающим устойчивость к дроблению.

Особенно предпочтительными веществами, контролирующими или модифицирующими скорость высвобождения, для применения в частицах являются алкилцеллюлозы. Они включают природные и синтетические алкилцеллюлозы. Также подходящими являются как растворимые в воде, так и не растворимые производные целлюлозы. Типичные примеры алкилцеллюлоз и гидроксилалкилцеллюлоз включают водорастворимую метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксилпропилметилцеллюлозу. Примером нерастворимой в воде алкилцеллюлозы является этилцеллюлоза. Особенно предпочтительной алкилцеллюлозой для применения в качестве вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, в частицах, присутствующих в лекарственных формах по изобретению, является этилцеллюлоза.

Подходящие алкилцеллюлозы для применения в частицах доступны коммерчески.

Примеры коммерчески доступных алкилцеллюлоз, которые могут присутствовать, включают этилцеллюлозы N10 и N45, а также водную дисперсию, Surelease E-7-1940. Этилцеллюлозы N10 и N45 являются особенно предпочтительными. Они доступны у множества поставщиков. Алкилцеллюлоза может быть в форме гранул, порошка или тонкодисперсного порошка. Все формы доступны коммерчески.

Другие вещества, контролирующие или модифицирующие скорость высвобождения, которые могут подходить для использования в частицах лекарственных форм по настоящему изобретению, включают нерастворимые гидрофильные впитывающие вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кросповидон и крахмалгликолят натрия; гелеобразующие средства, которые поглощают воду с образованием гелей для контроля за движением воды, такие как высокомолекулярная (высоковязкая) гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гипромеллоза (вязкость 5,2 мПа·с) (например, Methocel E5), полиэтиленоксид, пектин, камедь рожкового дерева и ксантановая камедь; высокомолекулярные полиэтиленгликоли, такие как PEG 6000; и водопроницаемые сополимеры аммония метакрилата (также обозначаемый как аммонийный метакрилат), такие как Eudragit® RL PO.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержат от 20 до 50 мас.% вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, более предпочтительно от 25 до 45 мас.% вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, еще более предпочтительно от 30 до 40 мас.% вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, в расчете на общую массу частицы.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по изобретению, могут так-

же содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества представляют собой технологические добавки, которые уменьшают трение между полимерной смесью и, например, внутренней поверхностью экструдера. Типичные примеры смазывающих веществ включают стеариновую кислоту, глицерилбегенат (например, в форме глицерилдибегената), стеарат магния, глицерин моностеарат, стеарат кальция, тальк и диоксида кремния (расплавленный диоксид кремния). Присутствие смазывающего вещества в экструзионной смеси улучшает смешивание, перемешивание и передвижение, и уменьшает силы адгезии. Экструзия с однородным смазыванием при температурах от низких до средних улучшает воспроизводимость от партии к партии и снижает нагрузку как на продукт, так и на производственное оборудование. Глицерилдибегенат является предпочтительным смазывающим веществом для применения в частицах.

Количество смазывающего вещества, присутствующего в частицах, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 25 мас.%, более предпочтительно от 2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 10 мас.% в расчете на общую массу частицы.

Предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по изобретению, также содержат пластификатор. Пластификаторы облегчают экструзию, а также уменьшают слипание, обеспечивая внутреннюю смазку любых находящихся в нем полимеров. Типичные примеры пластификаторов включают не растворимые в воде твердые вещества (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт), водорастворимые твердые вещества (например, сорбит, сахароза, полиэтиленгликоль), и жидкости (например, дибутилсебагинат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, триацетин, дибутилфталат, диэтилфталат, пропиленгликоль и полисорбат 80). Предпочтительным твердым пластификатором является стеариловый спирт. Также предпочтительными являются жидкие пластификаторы. Триэтилцитрат является предпочтительным жидким пластификатором.

Количество пластификатора, присутствующего в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 30 мас.%, более предпочтительно от 5 до 20 мас.%, еще более предпочтительно от 10 до 15 мас.% в расчете на общую массу частицы.

Пластификаторы могут иногда действовать как смазывающее вещество, и смазывающие вещества могут иногда действовать как пластификатор.

Когда частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, содержат агонист опиатов, лекарственная форма может также содержать антагонист опиатов. Могут присутствовать любые общепринятые антагонисты опиатов, например налтрексон или налоксон или их фармацевтически приемлемые соли. Особенно предпочтительным является налоксон, включая его соли. Антагонист опиатов может присутствовать в составе частиц или в составе матрицы. Альтернативно, антагонист опиатов может находиться в отдельных частицах в вышеописанных лекарственных средствах. Предпочтительной композицией таких частиц является та же композиция, которая была описана для частиц, содержащих лекарственное средство.

Особенно предпочтительные лекарственные формы по настоящему изобретению содержат налоксон, в частности налоксона гидрохлорид, и частицы, включающие агонист опиатов, выбранный из оксикодона или одной из его фармацевтически приемлемых солей и гидроморфона или одной из его фармацевтически приемлемых солей. Особенно предпочтительными агонистами опиатов являются оксикодона гидрохлорид и гидроморфона гидрохлорид.

Соотношение агониста опиатов и антагониста опиатов в лекарственных формах по настоящему изобретению предпочтительно составляет от 1:1 до 3:1 по массе, например приблизительно 2:1 по массе. Например, если агонистом опиатов является гидроморфона HCl и антагонистом опиатов является налоксона HCl, соотношение агонист:антагонист может составлять от 1:1 до 3:1 по массе, например приблизительно 2:1 по массе. Если агонистом опиатов является оксикодона HCl и антагонистом опиатов является налоксона HCl, соотношение агонист:антагонист может составлять от 1:1 до 3:1 по массе, предпочтительно приблизительно 2:1 по массе.

Если антагонист опиатов присутствует в лекарственных формах по изобретению, общее количество агониста опиатов и антагониста опиатов, присутствующих в частицах, предпочтительно находится в диапазоне от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 10 до 30 мас.%, еще более предпочтительно от 20 до 25 мас.% в расчете на общую массу частицы. Если агонистом опиатов является гидроморфон или его соль (например, соль HCl) и присутствует антагонист (например, налоксона HCl), количество гидроморфона или его соли, присутствующих в лекарственной форме, предпочтительно составляет 2-80 или 5-80 мг, например 5, 10, 20, 40 или 80 мг, еще более предпочтительно количество гидроморфона или его соли составляет 2-32 мг, например 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 или 32 мг. Если агонистом опиатов является оксикодон или его соль (например, соль HCl) и присутствует антагонист (например, налоксона HCl), количество оксикодона или его соли, присутствующих в лекарственной форме, предпочтительно составляет 2-32 мг или 5-80 мг, например 2, 4, 8, 16 или 32 мг, еще более предпочтительно количество оксикодона или его соли составляет 5-80 мг, например 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80 мг.

Подходящие процентные количества для каждого из вышеописанных предпочтительных компонентов частиц, присутствующих в лекарственных формах по настоящему изобретению, приведены в сле-

дующей таблице в расчете на общую массу частицы. Таблица предназначена для раскрытия любого из указанных диапазонов в комбинации с любыми другими предпочтительными диапазонами.

	Типичный диапазон, %	Предпочтительный диапазон, %	Наиболее предпочтительный диапазон, %
Агонист опиатов	3-50	5-40	7, 5-35
Эластичный полимер	10-50	20-40	25-35
Вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения	20-50	25-45	30-40
Смазывающее вещество	0-25	2-15	3-10
Пластификатор	1-30	5-20	10-15

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, могут дополнительно содержать другие эксципиенты, общепринятые в данной области, например разбавители, связывающие средства, средства, способствующие гранулированию, красители, отдушки, средства, способствующие скольжению и другие вещества, модифицирующие высвобождение. Специалист легко определит подходящие дополнительные эксципиенты, а также количества каждого из этих эксципиентов. Конкретные примеры фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, которые можно использовать для составления лекарственных форм по изобретению, описаны в Справочнике фармацевтических эксципиентов, American Pharmaceutical Association (1986), содержание которого включено в настоящий документ.

В качестве наполнителя можно использовать лактозу, глюкозу или сахарозу, крахмалы и их гидролизаты, микрокристаллическую целлюлозу, целлактозу, сахарные спирты, такие как сорбит или маннит, полирастворимые кальциевые соли, такие как дикальцийфосфат, дикальций- или трикальцийфосфат. В качестве средства, способствующего гранулированию можно использовать повидон. Высокодисперсный диоксид кремния, тальк, кукурузный крахмал, оксид магния и стеарат магния или кальция можно предпочтительно использовать в качестве веществ против комкования.

Особенно предпочтительные частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, содержат оксикодон или гидроморфон, предпочтительно в виде их гидрохлоридных солей, сополимер этилакрилата и метилметакрилата, предпочтительно Eudragit® NE 30D или NE 40D, этилцеллюлозу в качестве вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, стеариловый спирт и/или триэтилцитрат в качестве пластификатора, глицерилдибегенат в качестве смазочного средства и необязательно антагонист опиатов. Если присутствует антагонист опиатов, он предпочтительно является налоксоном, особенно в форме его гидрохлоридной соли.

Частицы, присутствующие в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно приготовлены путем смешивания компонентов, экструзии расплава смеси через отверстия в экструзионной головке менее чем 1,0 мм в диаметре для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, а затем нарезания расплавленного экструдата, например, до заданного диаметра и длины для формирования частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм, предпочтительно без растягивания расплавленного экструдата перед нарезанием. Смешивание можно производить любыми общедоступными способами, например блендингом и/или грануляцией, чтобы достигнуть однородности. В предпочтительном способе смешивание компонентов достигается путем грануляции. Предпочтительно гранулят высушивают. Гранулят затем можно экструдировать из расплава и нарезать, и расплавленный экструдат необязательно можно растягивать при желании, как описано. Например, лекарственное средство можно гранулировать вместе с остальными компонентами для получения гранул, содержащих лекарственное средство, гранулы затем высушивают, и сухие гранулы экструдировать и нарезать. Альтернативно, компоненты могут быть гранулированы без лекарственного средства для получения гранул плацебо, гранулы плацебо сначала высушивают, затем в сухом виде смешивают с лекарственным средством, и полученную сухую смесь экструдировать и нарезать. Последний способ является предпочтительным для получения частиц, содержащих активные средства, чувствительные к воде, например гидроморфон или его фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства.

В особенно предпочтительном способе жидкий пластификатор смешивают с полимером, контролирующим или модифицирующим скорость высвобождения (например, этилцеллюлозой) в количестве 5-25 мас.% (в расчете на массу полимера, контролирующего скорость высвобождения) и оставляют, например, на срок от 5 до 12 ч. Это позволяет пластификатору глубоко проникнуть в структуру полимера,

снижая его температуру стеклования (T_g) и в конечном счете повышая устойчивость к дроблению полимера, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения. Пластифицированный полимер, контролирующий или модифицирующий скорость высвобождения, затем смешивается, например гранулируется, с остальными компонентами, например, агонистом опиатов, полимером, придающим устойчивость к дроблению (например, эластичным полимером и/или полимером с пластичными свойствами), смазывающим веществом и пластификатором. Смешивание можно проводить с использованием любого общепринятого миксера.

Экструзию можно проводить с использованием любого общепринятого оборудования для экструзии, например плавящего экструдера, но предпочтительно используют двухшнековый экструдер, который может иметь шнеки, вращающиеся в одном или во встречных направлениях. Как правило, смесь (например, в виде порошка или сухих гранул) подается с помощью подающего устройства в первый сегмент цилиндра, как правило, при относительно низкой температуре (например, 10-20°C), для обеспечения постоянного потока к сегментам цилиндра с высокой температурой. Подающее устройство обеспечивает равномерное движение смеси в экструдер. Последовательность подачи является желательной, поскольку неравномерные и изменяющиеся скорости подачи могут приводить к получению частиц с варьирующими физическими свойствами, такими как плотность и пористость.

Предпочтительный экструдер сконструирован с двумя шнеками, предпочтительно встречного вращения, для выполнения задач продвижения, перемешивания, прессования, нагрева и размягчения смеси. В зависимости выбора компонентов смеси и условий экструзии, смесь может плавиться или размягчаться. Шнеки, которые выполняют значительную часть этого процесса экструзии, состоят из различных мелких элементов, выбранных из ряда шнековых элементов и элементов для пластикации. Время перемешивания и время пластикации могут значительно изменяться за счет изменения типа, длины и конфигурации элементов шнека, и возможно элементов пластификатора. Короткая продолжительность обработки и сдвиговые усилия, от умеренных до низких, способствуют безопасной обработке и стабильности продукта, даже в случае с лекарственными средствами, чувствительными к нагреванию. Примеры подходящих экструдеров включают экструдеры, производимые Leistritz, Brabender, Randcastle и Kuriraoto Co. Ltd.

Скорости вращения шнеков могут оказывать влияние на качество получаемых частиц. Высокие скорости вращения без соответствующей коррекции скорости подачи смеси могут приводить к получению высокопористых частиц с различной скоростью высвобождения лекарственного средства. С другой стороны, медленное вращение шнеков привело бы к излишне длительному времени обработки. Вакуум, подведенный к цилиндру экструдера, требуется для удаления воздуха, захваченного размягченной смесью, и, таким образом, для получения плотных низкопористых частиц.

В дополнение к скорости шнеков, другими основными влияющими параметрами являются крутящий момент шнеков, температура отдельных зон цилиндра и температура и давление на головке экструдера. Предпочтительно экструзию проводят при температуре 100°C или меньше, например 80-100°C.

Экструзионная головка, как правило, сконструирована для получения множества нитей фиксированного диаметра. Количество, форму и диаметр отверстий можно изменять в соответствии с заданными техническими требованиями. Как правило, однако, диаметр отверстий составляет от 0,1 до 0,9 мм, например 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 или 0,8 мм. Преимуществом предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения состоит, таким образом, в том, что полученный расплавленный экструдат имеет меньший средний диаметр, чем диаметр экструдата обычного типа, например 1,0-1,2 мм в диаметре, полученного посредством экструзии расплава через отверстия в экструзионной головке с более типичными размерами, например, с общепринятым диаметром 1,0 мм, без необходимости растяжения расплавленного экструдата, когда он выходит из экструдера. В свою очередь, полученный расплавленный экструдат с меньшим средним диаметром можно затем нарезать с получением частиц меньших, чем обычно, например микрочастиц, которые обладают повышенной устойчивостью к порче из-за их небольшого размера, например, что делает их устойчивыми к дроблению, но которые все еще достаточно велики для правильного использования, например способом назального введения.

Экструзия также является общепринятым производственным способом в фармацевтической технологии и хорошо известна специалисту в данной области. Специалисту в данной области хорошо известно, что во время процесса экструзии можно изменять различные параметры, такие как скорость подачи, скорость шнеков, температура нагрева различных зон экструдера (если возможно), содержание воды и т.д. для того, чтобы получать продукты с желаемыми характеристиками.

Вышеуказанные параметры будут зависеть от конкретного типа применяемого экструдера. Во время экструзии температура зон нагрева, в которых плавятся компоненты состава по изобретению, может быть в пределах от 40 до 120°C, предпочтительно в пределах от 50 до 100°C, более предпочтительно в пределах от 50 до 90°C, даже более предпочтительно в пределах от 50 до 70°C, особенно если используются двухшнековые экструдеры со встречным вращением. Специалисту в данной области хорошо известно, что не каждая зона нагрева должна нагреваться. В частности, может быть необходимо охлаждение примерно до 25°C позади подающего устройства, где смешиваются компоненты. Скорость шнеков

может варьировать в пределах от 50 до 500 об/мин, например в пределах от 100 до 250 об/мин, в пределах от 100 до 200 об/мин или около 150 об/мин, особенно, если используются двухшнековые экструдеры со встречным вращением. Отношение длины к диаметру шнека экструдеров, которое можно использовать для производства лекарственных форм, описанных в настоящем документе, как правило, составляет примерно 40:1.

В основном температуры зон нагрева следует выбирать таким образом, чтобы не достигались температуры, которые могут разрушить фармацевтически активные соединения. Скорость подачи и скорость шнеков следует выбирать таким образом, чтобы фармацевтически активные соединения высвобождались из препаратов, полученных экструзией, длительным, независимым и постоянным образом. Если, например, скорость подачи увеличивается, скорость шнеков можно тоже увеличить соответственно для обеспечения одинакового замедления.

Специалисту в данной области известно, что все вышеуказанные параметры зависят от конкретных условий производства (типа экструдера, геометрии шнеков, числа компонентов и т.д.) и могут быть адаптированы таким образом, что производимый экструдат будет иметь желаемые свойства.

Если необходимо растянуть расплавленный экструдат, предпочтительно это проводить, пока экструдат еще остается гибким. Предпочтительно растягивание проводят с использованием конвейерной ленты, которая транспортирует экструдат к гранулятору и/или прижимным роликам гранулятора. Особенно предпочтительно скорость конвейерной ленты и скорость прижимных роликов скоординированы и скорректированы для достижения необходимого растяжения. Как правило, конвейерная лента и/или прижимные ролики настроены для обработки экструдата с более высокой скоростью, чем скорость на выходе из экструдера. Специалист, однако, может легко определить подходящие настройки для экструдера, конвейерной ленты, прижимных роликов и т.д., для того чтобы получить необходимое растяжение.

В течение процесса растяжения диаметр расплавленного экструдата уменьшается, и соответственно увеличивается длина экструдата. В зависимости от желаемого конечного среднего диаметра растянутого расплавленного экструдата, растягивание может уменьшить диаметр расплавленного экструдата до 80-30% от его начального диаметра, например до 75-40%, до 70-45%, до 60-50% или до приблизительно 50% от его начального нерастянутого диаметра. Максимальной величиной, на которую можно растянуть расплавленный экструдат, может быть величина, которая уменьшает диаметр экструдата до диаметра, находящегося в диапазоне от приблизительно 40% до приблизительно 30% (например, 30%) от начального диаметра, в зависимости от композиции расплавленного экструдата и/или от размера частиц лекарственного средства, присутствующих в экструдате.

Средний диаметр расплавленного экструдата, растянутого или нерастянутого, составляет приблизительно менее чем 1000 мкм, предпочтительно приблизительно менее чем 800 мкм, более предпочтительно приблизительно менее чем 650 мкм, например менее чем 600 или 500 мкм, и еще более предпочтительно приблизительно менее чем 450 мкм, например приблизительно менее чем 400 мкм, приблизительно менее чем 300 мкм, приблизительно менее чем 200 мкм, приблизительно менее чем 100 мкм или от приблизительно 300 мкм и приблизительно до 400 мкм. Минимальный средний диаметр частиц в значительной степени определяется диаметром отверстий в экструзионной головке, степенью, до которой расплавленный экструдат может расширяться на выходе из экструдера и, если необходимо, уменьшить диаметр расплавленного экструдата путем растягивания, также тем, насколько расплавленный экструдат может быть надежно растянут без разрыва, и может составлять, например, приблизительно 500, 400, 300, 200 или 100 мкм. Опять же это зависит от точной композиции экструдата, а также от размера любой нерасплавленной, и/или неразмягченной, и/или нерастворенной частицы лекарственного средства или другого ингредиента, т.е. эксципиента, включенного в композицию. Средний диаметр расплавленного экструдата, таким образом, предпочтительно находится в диапазоне 100-1000 мкм, более предпочтительно 200-800 мкм, еще более предпочтительно 350-700 мкм, еще более предпочтительно 400-650 мкм, например приблизительно 500-600 мкм. В других предпочтительных вариантах осуществления средний диаметр расплавленного экструдата находится в диапазоне 300-600 мкм, например 400-500 мкм.

Диаметр расплавленного экструдата предпочтительно остается неизменным с течением времени. Таким образом, вышеуказанные средние диаметры частиц предпочтительно достигают $\pm 20\%$ и более предпочтительно $\pm 10\%$, например $\pm 5\%$.

Измерения диаметра с помощью лазера можно необязательно использовать между конвейерной лентой и гранулятором для постоянного наблюдения за диаметром экструдата. Информацию, полученную от системы наблюдения, можно использовать как руководство для регулировки скорости конвейерной ленты и/или скорости вращения прижимного ролика. Измерения диаметра с помощью лазера также можно использовать для определения среднего диаметра экструдата.

Для получения частиц, присутствующих в лекарственной форме по настоящему изобретению, расплавленный экструдат нарезают. Нарезание можно проводить любым общепринятым способом, известным в данной области. Например, расплавленный экструдат может быть загружен в гранулятор при помощи прижимных роликов. Гранулятор затем нарезает загруженный экструдат, например, с использованием вращающегося резака с лезвиями до заранее определенной длины, например до средней длины

приблизительно менее чем 1000 мкм, предпочтительно до средней длины приблизительно менее чем 800 мкм, еще более предпочтительно до средней длины приблизительно менее чем 650 мкм, например до длины приблизительно 600 или 500 мкм. В других предпочтительных вариантах осуществления загруженный экструдат нарезают до средней длины приблизительно 300-600 мкм, например приблизительно 400, 450 или 500 мкм. Скорость подачи расплавленного экструдата, например скорость конвейерной ленты, и скорость резака гранулятора во многом определяют длину частицы. Минимальная средняя длина частиц может быть, например, от 400 до 200 мкм (например, 200 мкм). Средняя длина частиц, таким образом, предпочтительно находится в диапазоне 200-1000 мкм, например приблизительно 300, приблизительно 400 или приблизительно 500 мкм, более предпочтительно 400-800 мкм, например приблизительно 400-500 мкм, еще более предпочтительно 450-700 мкм, например приблизительно 450-600 мкм, еще более предпочтительно 500-650 мкм, например приблизительно 500-600 мкм.

В предпочтительном способе нарезания резак нарезает расплавленный экструдат, когда он выходит под давлением из отверстий экструзионной головки и еще остается размягченным. Подходящий резак представляет собой вращающийся резак, например микрогранулятор с одним или несколькими лезвиями, которые проходят по поверхности отверстий экструзионной головки и нарезают выходящий расплавленный экструдат до заранее определенного размера. Поскольку частицы нарезанного расплавленного экструдата расширяются и охлаждаются, они проявляют тенденцию к формированию округлых поверхностей. Путем соответствующей корректировки экструзионного давления, скорости экструзии и скорости лезвия резака, возможно получение сферических или близких к сферическим частиц. Альтернативно, при желании этот способ можно применять для получения жгутиков. Если необходимо получить сферические или близкие к сферическим частицы, путем соответствующей корректировки экструзионного давления, скорости экструзии и скорости лезвия резака, возможно получение сферических или близких к сферическим частиц со средней длиной/диаметром приблизительно менее чем 1000, предпочтительно со средней длиной/диаметром приблизительно менее чем 900, еще более предпочтительно со средней длиной/диаметром менее чем приблизительно 800 мкм, например со средней длиной/диаметром приблизительно 700, приблизительно 600, приблизительно 500, приблизительно 400, приблизительно 300, приблизительно 200 или приблизительно 100 мкм. В особенно предпочтительных вариантах осуществления расплавленный экструдат нарезают с использованием этого способа для получения частиц со средней длиной/диаметром менее чем 700 мкм, в частности менее чем 650, еще более конкретно менее чем 550 мкм, например 450 мкм или меньше, 400 мкм или меньше, 300 мкм или меньше, 200 мкм или меньше, или 100 мкм или меньше. В других предпочтительных вариантах осуществления расплавленный экструдат нарезают для получения частиц со средней длиной/диаметром в диапазоне приблизительно 100-1000 мкм, например в диапазоне приблизительно 200-900 мкм, приблизительно 300-800 мкм, приблизительно 400-700 или приблизительно 500-650 мкм. Предпочтительным является вращающийся резак с двумя диаметрально противоположными лезвиями. В идеале, внутреннюю и внешнюю поверхность, граничащую с отверстиями в экструзионной головке, покрывают нелипким материалом, например политетрафторэтиленом (PTFE). В одном из вариантов осуществления поток воздуха направляют на поверхность экструзионной головки, воздух находится при пониженной температуре для охлаждения экструдата и ускорения затвердевания.

Сферические мультичастицы, полученные этим способом, обладают рядом возможных преимуществ:

- лучшая воспроизводимость от партии к партии;
- легче наносить покрытие и требуется меньшая масса покрытия;
- лучшее наполнение капсул и более высокий выход;
- более стабильны при повышенной температуре;
- более устойчивы к порче;
- укороченный технологический процесс;
- уменьшение или устранение некоторых проблем, которые возникают при транспортировке и грануляции нитей, таких как рассыпание нитей на гранулы различной длины и статический заряд.

В лекарственных формах по настоящему изобретению вышеописанные частицы погружены в матрицу. Применяемый в настоящем документе термин "матрица" используют по отношению к диспергирующей фазе, присутствующей в лекарственной форме. Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению предпочтительно содержит одно или несколько гелеобразующих веществ и/или силикон. Предпочтительные силиконы описаны ниже.

Предпочтительно матрица лекарственных форм содержит одно или несколько гелеобразующих веществ. Предпочтительными гелеобразующими веществами являются полимеры. Средние молекулярные массы полимеров, присутствующих в матрице, представляют собой средние числа, если не указано иначе.

Применяемый в настоящем документе термин "гелеобразующее вещество" используют по отношению к соединению, которое при контакте с растворителем (например, водой), абсорбирует растворитель и набухает, образуя, таким образом, вязкое или полувязкое вещество. Это вещество может замедлять высвобождение лекарственного средства из захваченных частиц, как в водной, так и в водно-спиртовой

среде. При полной гидратации, получают, как правило, густой вязкий раствор или дисперсию, что значительно снижает и/или минимизирует количество свободного растворителя, который может содержать количество растворимого лекарственного средства и который можно набрать в шприц. Образующийся гель может также уменьшать в целом количество лекарственного средства, которое можно экстрагировать растворителем, за счет захвата лекарственного средства внутрь структуры геля. Таким образом, гелеобразующее вещество может играть важную роль в придании устойчивости к порче лекарственным формам по настоящему изобретению.

Предпочтительные гелеобразующие вещества, которые можно использовать в лекарственных формах по настоящему изобретению, включают фармацевтически приемлемые полимеры, как правило, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели. Предпочтительные полимеры для применения в качестве гелеобразующего вещества демонстрируют высокую степень вязкости при контакте с подходящим растворителем. Высокая вязкость может усиливать образование гелей с высокой вязкостью, когда злоупотребляющее лицо пытается раздробить и растворить содержимое лекарственной формы в водном и/или водно-спиртовом носителе и инъектировать его внутривенно.

Типичные примеры полимеров, которые можно использовать в качестве гелеобразующего вещества, включают полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбомеры, полиуроновые кислоты и их смеси. Предпочтительные характеристики каждого из этих полимеров описаны ниже.

Особенно предпочтительными силиконами и гелеобразующими веществами (например, полимерами) для применения в лекарственных формах по настоящему изобретению являются те, которые отверждаются. Применяемый в настоящем документе, термин "отверждаемый" применяют по отношению к веществам, как правило, полимерам, могут подвергать перекрестной сшивке, например, при нагревании. Перекрестное сшивание, которое вводится во время процесса отверждения, служит для упрочнения или придания жесткости веществу, например полимеру, и тем самым придает устойчивость к дроблению лекарственной форме. Такие лекарственные формы являются особенно предпочтительными, поскольку они включают в себя два механизма для обеспечения устойчивости к дроблению, а именно, за счет отверждаемой матрицы, а также частиц.

Типичные примеры полимеров, которые можно использовать в качестве отверждаемых веществ, включают полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, карбомеры, полиуроновые кислоты, силиконы и их смеси. Особенно предпочтительным отверждаемым гелеобразующим веществом является полиэтиленоксид. Другим предпочтительным отверждаемым веществом является силикон.

Полиэтиленоксид.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать полиэтиленоксид (ПЭО). ПЭО, присутствующий в лекарственных формах по настоящему изобретению, предпочтительно является гомополимером. Особенно предпочтительно ПЭО является гомополимером с повторяющимися оксиэтиленовыми группами, т.е. $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, где n может быть от приблизительно 2000 до приблизительно 180000.

Особенно предпочтительно ПЭО имеет среднюю молекулярную массу по меньшей мере приблизительно 1000000, например, на основании реологических измерений. Еще более предпочтительно ПЭО имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 2000000 до приблизительно 7000000, например от приблизительно 3000000 до приблизительно 4000000.

Предпочтительно ПЭО имеет вязкость от 400 до 5000 сП в виде 2% водного раствора при 25°C, более предпочтительно ПЭО имеет вязкость от 400 до 800 сП в виде 2% водного раствора при 25°C; еще более предпочтительно вязкость от 2000 до 4000 сП в виде 2% водного раствора при 25°C. ПЭО может также предпочтительно иметь вязкость от 1500 до 12000 сП в виде 1% водного раствора при 25°C, более предпочтительно вязкость от 1650 до 5500 сП в виде 1% водного раствора при 25°C, еще более предпочтительно вязкость от 5500 до 7500 сП в виде 1% водного раствора при 25°C и даже более предпочтительно вязкость от 7500 до 10000 сП в виде 1% водного раствора при 25°C.

Особенно предпочтительно ПЭО, присутствующий в лекарственных формах по изобретению, является полимером со средней молекулярной массой и вязкостью, описанными в таблице ниже. Например, предпочтительный ПЭО для применения в лекарственных формах по настоящему изобретению имеет среднюю молекулярную массу 4000000 и вязкость 1650-5500 сП в виде 1% водного раствора при 25°C. Другой предпочтительный ПЭО для применения в лекарственных формах по настоящему изобретению имеет среднюю молекулярную массу 5000000 и вязкость 5550-7500 сП в виде 1% водного раствора при 25°C. Еще один предпочтительный ПЭО для применения в лекарственных формах по настоящему изобретению имеет среднюю молекулярную массу 7000000 и вязкость 7500-10000 сП в виде 1% водного раствора при 25°C.

	Диапазон вязкости при 25°С (сПз)	
<u>Молекулярная масса</u>	<u>2% раствор</u>	<u>1% раствор</u>
1000000	400-800	
2000000	2000-4000	
4000000		1650-5500
5000000		5500-7500
7000000		7500-10000

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения матрица может содержать смесь ПЭО с различными молекулярными массами. Для некоторых лекарственных форм, например, может быть выгодно включение ПЭО со средней молекулярной массой на основании реологических измерений по меньшей мере 1000000 (например, 2000000-7000000, как описано выше), а также ПЭО со средней молекулярной массой на основании реологических измерений менее чем 1000000 (например, 200000-800000).

Такие лекарственные формы могут иметь выгодные характеристики устойчивости к дроблению и модифицированного и/или контролируемого, например длительного, высвобождения лекарственного средства.

ПЭО, подходящий для использования в лекарственных формах по изобретению, коммерчески доступен у Dow. Например, Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301NF или Polyox WSR 303NF можно использовать в лекарственных формах по настоящему изобретению.

Поливиниловый спирт.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать поливиниловый спирт. Поливиниловый спирт предпочтительно имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 20000 до приблизительно 200000. Вязкость поливинилового спирта предпочтительно составляет от приблизительно 4 до приблизительно 65 сП в виде 4% водного раствора при 25°С.

Поливиниловый спирт, используемый в матрице, предпочтительно является водорастворимым полимером.

Предпочтительный поливиниловый спирт имеет формулу $-(C_2H_4O)_n-$, где n может варьировать от приблизительно 500 до приблизительно 5000. Типичные примеры коммерчески доступных полимеров поливинилового спирта, которые можно использовать в матрице лекарственных форм по настоящему изобретению, включают PVA, USP, доступные у Spectrum Chemical Manufacturing Corporation.

Гидроксипропилметилцеллюлоза.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать полимер гидроксипропилметилцеллюлозы. Вязкость гидроксипропилметилцеллюлозы в виде 2% водного раствора при 25°С предпочтительно составляет от приблизительно 1000 до приблизительно 150000 сП, более предпочтительно от приблизительно 3000 до 120000 сП, например 3000-5600, 11250-21000 или 80000-120000 сП.

Гидроксипропилметилцеллюлоза, присутствующая в матрице лекарственных форм по настоящему изобретению, предпочтительно является водорастворимым полимером. Примеры коммерчески доступных полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы, которые можно использовать в лекарственных формах, включают Methocel™ K4M, Methocel™ K15M и Methocel™ K100M, доступные у The Dow Chemical Company.

Карбомеры.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать карбомер. Карбомеры предпочтительно имеют молекулярную массу в диапазоне от 700000 до приблизительно 4000000000. Вязкость карбомера в виде 1% водного раствора при 25°С при нейтральном pH предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 4000 до приблизительно 39400 сП. Примеры коммерчески доступных карбомеров, которые могут присутствовать в матрице лекарственных форм по настоящему изобретению, включают Carbopol® 934P NF, Carbopol® 974P NF и Carbopol® 971 PNF, доступные у Lubrizol.

Полиуроновые кислоты.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать полиуроновую кислоту, предпочтительно водорастворимую полиуроновую кислоту. Примеры водорастворимых солей полиуроновой кислоты, которые можно использовать в матрице, включают соли щелочных металлов альгиновой кислоты и соли щелочных металлов пектиновой кислоты. В предпочтительных матрицах, водорастворимая соль полиуроновой кислоты представляет собой соль альгиновой кислоты, которая в действительности является смесью двух полиуроновых кислот, а именно, маннуриновой кислоты и гулуриновой кислоты. Примеры солей щелочных металлов альгиновой кислоты, которые можно использовать в матрицах лекарственных формы по настоящему изобретению, включают альгинат натрия, калий альгинат и

аммоний альгинат. Можно использовать смесь одинаковых или различных кислых альгиновых солей с одинаковой или различной вязкостью.

Силиконы.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может содержать силикон, предпочтительно силикон, который может быть отвержден при температуре менее чем 100°C. Особенно предпочтительными силиконами являются те, которые содержат полидиорганосилоксаны, у которых есть связанные с кремнием ненасыщенные органические группы, например виниловые группы, доступные для реакции с полидиорганосилоксанами, у которых есть атомы водорода, связанные с атомом кремния. Подходящие силиконы описаны в EP-A-0425154, полное содержание которого включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению необязательно может содержать смазывающее вещество. Предпочтительными смазывающими веществами являются те, которые были описаны выше относительно композиции частиц. Количество смазывающего вещества, присутствующего в матрице предпочтительно находится в диапазоне 1-10 мас.%, предпочтительно 2-5 мас.% в расчете на общую массу матрицы.

Матрица лекарственных форм по настоящему изобретению может дополнительно содержать другие эксципиенты, общепринятые в данной области, например разбавители, связывающие средства, средства, способствующие гранулированию, красители, отдушки, средства, способствующие скольжению, вещества, регулирующие влажность и дезинтегранты. Специалист может легко определить подходящие количества каждого из этих эксципиентов.

Предпочтительно лекарственные формы по настоящему изобретению содержат 15-80, более предпочтительно 20-60, еще более предпочтительно 30-55, даже более предпочтительно 35-45 мас.% частиц в расчете на общую массу лекарственной формы. Предпочтительно лекарственные формы по настоящему изобретению содержат 20-85, более предпочтительно 30-70, еще более предпочтительно 45-65, даже более предпочтительно 50-60 мас.% матрицы, в расчете на общую массу лекарственной формы. Преимуществом лекарственных форм по настоящему изобретению является то, что одни и те же частицы можно смешивать с материалом матрицы в различных количествах, получая в результате лекарственные формы с различной эффективностью. Кроме того, поскольку лекарственные формы по изобретению обладают превосходной устойчивостью к порче, можно получать высокоэффективные лекарственные формы, которые обеспечивают высвобождение лекарственного средства в течение длительных периодов времени. Выгодно то, что такие лекарственные формы может быть необходимо давать раз или два в сутки.

Лекарственные формы по настоящему изобретению можно получать любым общепринятым способом. Предпочтительно, однако, лекарственные формы получают путем прессования. Таким образом, частицы, определенные выше, предпочтительно смешивают, например блендируют и/или гранулируют (например, влажной грануляцией), с материалом матрицы, и полученную смесь (например, смесь или гранулят) затем прессуют, предпочтительно в формах, для формирования таблеток. Кроме того, предполагается, что частицы, описанные в настоящем документе, могут быть включены в матрицу при помощи других способов, таких как грануляция из расплава (например, с использованием жирных спиртов и/или водорастворимых восков и/или нерастворимых в воде восков) или грануляция с большим усилием сдвига с последующим прессованием.

Если матрица лекарственной формы содержит отверждаемое вещество, например ПЭО, способ получения предпочтительно дополнительно включает стадию нагрева лекарственной формы, содержащей отверждаемый материал, например ПЭО, до температуры по меньшей мере приблизительно 60°C, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 65°C, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 70°C, например 50-100°C. В особенно предпочтительных способах лекарственную форму нагревают до температуры от приблизительно 60 до приблизительно 90°C, предпочтительно от приблизительно 65 до приблизительно 85°C или от приблизительно 70 до приблизительно 80°C. Этот нагрев или "отверждение" придает отверждаемому веществу, например ПЭО, его свойство устойчивости к дроблению. Стадию нагрева или отверждения предпочтительно проводят в течение периода времени, подходящего для достижения необходимой устойчивости к дроблению. Это может быть, например, по меньшей мере 1 мин. В предпочтительных способах получения лекарственных форм по настоящему изобретению отверждение проводят по меньшей мере в течение приблизительно 5 мин, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 15 мин, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 30 мин, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 60 мин, например по меньшей мере приблизительно 90 мин. В особенно предпочтительных способах отверждение проводят в течение от приблизительно 1 мин до приблизительно 24 ч, предпочтительно от приблизительно 5 мин до приблизительно 12 ч, еще более предпочтительно от приблизительно 30 мин до приблизительно 6 ч, например от приблизительно 1 до приблизительно 3 ч. Отверждение предпочтительно проводят после формирования лекарственной формы.

Лекарственные формы по настоящему изобретению могут необязательно содержать покрытие, например косметическое покрытие. Покрытие предпочтительно наносят после формирования лекарственной

ной формы. Покрытие можно наносить до или после процесса отверждения. Предпочтительными покрытиями являются покрытия Opadry®, доступные у Cologon. Другими предпочтительными покрытиями являются покрытия Opaglos®, также коммерчески доступные у Cologon.

Специалист может легко определить соответствующее количество лекарственного средства для включения в лекарственную форму. Например, в случае анальгетиков, общее количество лекарственного средства, присутствующего в лекарственной форме таково, что его достаточно для обеспечения обезболивания. Общее количество лекарственного средства, вводимого пациенту в дозе, будет варьировать в зависимости от множества факторов, включая природу лекарственного средства, массу пациента, тяжесть боли, природу других вводимых терапевтических средств и т.д. Как указано выше, преимущество лекарственных форм по настоящему изобретению в том, что можно легко приготовить лекарственные формы с различной эффективностью. В качестве общего руководства, общее количество лекарственного средства, присутствующее в лекарственных формах по настоящему изобретению, может находиться в диапазоне от 1 до 500 мг, более предпочтительно от 2 до 200 мг, еще более предпочтительно от 5 до 100 мг, например от приблизительно 10 до 50 мг. Например, если лекарственное средство представляет собой гидроморфона HCl, общее количество лекарственного средства в лекарственной форме может составлять 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 или 32 мг. Если лекарственное средство представляет собой оксикодона HCl, общее количество лекарственного средства в лекарственной форме может составлять 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80 мг.

Предпочтительные лекарственные формы по настоящему изобретению высвобождают лекарственное средство по профилю контролируемого высвобождения, например, при приеме внутрь под действием желудочного сока, а затем кишечного сока. Точный профиль высвобождения можно изменять, например, путем варьирования композиции частиц, композиции матрицы и/или пропорций частиц и матрицы.

Предпочтительные лекарственные формы по изобретению представляют собой лекарственные формы с длительным высвобождением.

Применяемый в настоящем документе термин "лекарственная форма с длительным высвобождением" имеет то же самое значение, что и "лекарственная форма с пролонгированным высвобождением" и "лекарственная форма с пролонгированным действием" и относится к лекарственной форме, которая продолжает высвобождать лекарственное средство в течение периода по меньшей мере 6 ч, например по меньшей мере 12 ч, при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C. Таким образом, в качестве примера по меньшей мере 5%, например по меньшей мере 10%, лекарственного средства (в расчете на общую массу лекарственного средства, изначально присутствующую в лекарственной форме) может высвобождаться в течение первого часа растворения (т.е. между 0 и 1 ч). Предпочтительные лекарственные формы по настоящему изобретению продолжают высвобождать лекарственное средство в течение периода, по меньшей мере, в диапазоне от 8 до 12 ч при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C. Другие особенно предпочтительные лекарственные формы по настоящему изобретению продолжают высвобождать лекарственное средство в течение периода, по меньшей мере, в диапазоне от 12 до 24 ч при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C.

В дополнительных предпочтительных лекарственных формах по изобретению количество лекарственного средства, которое высвобождается из лекарственной формы с длительным высвобождением через 1 ч при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C, составляет, менее чем 20%, предпочтительно менее чем 10%, более предпочтительно менее чем 8%, например менее чем 5% (в расчете на общую массу лекарственного средства, изначально присутствующую в лекарственной форме), другими словами, лекарственные формы по изобретению предпочтительно не имеют высокой начальной скорости высвобождения. Точнее, лекарственные формы по изобретению обеспечивают контролируемое высвобождение на всем протяжении профиля высвобождения.

Дополнительные предпочтительные лекарственные формы по изобретению обеспечивают высвобождение *in vitro* при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C, приблизительно 0-30% масс, в расчете на общую массу лекарственной формы (например, 10-20 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы) через 1 ч и более 80 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы (например, 85-99 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы) через 12 ч.

Другие предпочтительные лекарственные формы по изобретению обеспечивают высвобождение *in vitro* при измерении на аппарате USP 1 (корзиночном) при 100 об/мин в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), с 0% этанола при 37°C, приблизительно 0-30 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы (например, 10-20 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы) через 1 ч и более 80 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы (например, 85-99

мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы) через 24 ч. В случае этих лекарственных форм предпочтительно 40-70% масс, в расчете на общую массу лекарственной формы (например, 50-60 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы) высвобождается через 12 ч.

Если лекарственное средство, присутствующее в лекарственной форме, представляет собой гидроморфон или его соль (например, гидроморфона HCl), скорость растворения лекарственной формы *in vitro* при измерении способом USP Paddle (как описано в Pharmacopoeia XXI (1985)) при 100 об/мин в 900 мл водного буфера (pH в пределах от 1,6 до 7,2) при 37°C, находится в пределах между 12,5 и 42,5 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 1 ч, в пределах между 25 и 55 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 2 ч, между 45 и 75 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 4 ч, и между 55 и 85 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 6 ч, при этом скорость высвобождения *in vitro* независима от pH в пределах между pH 1,6 и 7,2, и, таким образом, пиковый уровень гидроморфона в плазме, полученный *in vivo*, достигается между 2 и 4 ч после введения лекарственной формы.

Предпочтительно скорость растворения находится в пределах между 17,5 и 37,5 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 1 ч, между 30 и 50 мас.% через 2 ч, между 50 и 70 мас.% через 4 ч и между 60 и 80 мас.% через 6 ч. Наиболее предпочтительно скорость растворения находится в пределах между 22,5 и 32,5 мас.% гидроморфона, высвобожденного через 1 ч, между 35 и 45 мас.% через 2 ч, между 55 и 65 мас.% через 4 ч и между 65 и 75 мас.% через 6 ч.

Использованное выше выражение "независимо от pH" означает, что в любой момент времени разница между количеством гидроморфона, высвобожденным при pH 1,6, и количеством, высвобожденным при любом другом более высоком pH, и в том числе, pH 7,2 (при измерении *in vitro* с использованием способа USP Paddle (как описано в Pharmacopoeia XXI (1985)) при 100 об/мин в 900 мл водного буфера) составляет 10 мас.% или меньше высвобожденных количеств, во всех случаях, по меньшей мере, в среднем, из трех экспериментов.

Использованное выше выражение "пиковый уровень гидроморфона в плазме, полученный *in vivo*" относится к максимальной средней концентрации гидроморфона, выявленной в плазме по меньшей мере шести здоровых добровольцев в фармакокинетическом исследовании, где добровольцы принимали однократную дозу.

Предпочтительно пиковый уровень гидроморфона в плазме *in vivo* получают в пределах между 2,25 и 3,75 ч после введения лекарственной формы.

Если лекарственное средство, присутствующее в лекарственной форме, представляет собой оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl), скорость растворения лекарственной формы *in vitro* при измерении способом USP Paddle (как описано в Pharmacopoeia XXI (1985)) при 100 об/мин в 900 мл водного буфера (pH в пределах от 1,6 до 7,2) при 37°C, находится в пределах между 12,5 и 42,5 мас.% оксикодона, высвобожденного через 1 ч, в пределах между 25 и 56 мас.% оксикодона, высвобожденного через 2 ч, между 45 и 75 мас.% оксикодона, высвобожденного через 4 ч, и между 55 и 85 мас.% оксикодона, высвобожденного через 6 ч, при этом скорость высвобождения *in vitro*, по существу, независима от pH в пределах между pH 1,6 и 7,2, и, таким образом, пиковый уровень оксикодона в плазме, полученный *in vivo*, достигается между 2 и 4,5 ч после введения лекарственной формы.

Предпочтительно скорость растворения находится в пределах между 17,5 и 38 мас.% оксикодона, высвобожденного через 1 ч, между 30 и 50 мас.% через 2 ч, между 50 и 70 мас.% через 4 ч и между 60 и 80 мас.% через 6 ч. Наиболее предпочтительно скорость растворения находится в пределах между 17,5 и 32,5 мас.% оксикодона, высвобожденного через 1 ч, между 35 и 45 мас.% через 2 ч, между 55 и 65 мас.% через 4 ч и между 65 и 75 мас.% через 6 ч.

Использованный выше по отношению к оксикодону термин "по существу, независимо от pH" означает, что в любой момент времени разница между количеством оксикодона, высвобожденным при pH 1,6, и количеством, высвобожденным при любом другом более высоком pH, и в том числе, pH 7,2 (при измерении *in vitro* с использованием способа USP Paddle (как описано в Pharmacopoeia XXI (1985)) при 100 об/мин в 900 мл водного буфера) составляет 10 мас.% или меньше количеств, высвобожденных, во всех случаях, по меньшей мере, в среднем из трех экспериментов.

Использованное выше по отношению к оксикодону выражение "пиковый уровень оксикодона в плазме, полученный *in vivo*" относится к максимальной средней концентрации оксикодона, выявленной в плазме по меньшей мере шести здоровых добровольцев в фармакокинетическом исследовании, где добровольцы принимали однократную дозу.

Если лекарственная форма содержит оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налуксон (например, налуксона HCl), лекарственная форма предпочтительно высвобождает от 1 до 40 мас.%, предпочтительно от 5 до 35 мас.%, более предпочтительно от 10 до 30 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 15 до 25 мас.% оксикодона и/или налуксона через 15 мин при определении путем способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ. Предпочтительные лекарственные формы высвобождают от 15 до 20 мас.%, от 20 до 25 мас.%, приблизительно 15, приблизительно 20 или приблизительно 25 мас.% оксикодона и/или налуксона через 15 мин при определении путем вышеуказанного способа.

В другом варианте осуществления лекарственные формы, содержащие оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налоксон (например, налоксона HCl), высвобождают от 25 до 65 мас.%, предпочтительно от 30 до 60 мас.%, более предпочтительно от 35 до 55 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 40 до 50 мас.% оксикодона и/или налоксона через 1 час при определении способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ. Предпочтительные лекарственные формы высвобождают от 40 до 45 мас.%, от 45 до 50 мас.%, приблизительно 40 мас.%, приблизительно 45 мас.% или приблизительно 50 мас.% оксикодона и/или налоксона через 1 ч при определении путем вышеуказанного способа.

В другом варианте осуществления лекарственные формы, содержащие оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налоксон (например, налоксона HCl), высвобождают от 40 до 80 мас.%, предпочтительно от 45 до 75 мас.%, более предпочтительно от 45 до 70 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 45 до 50 мас.%, от 50 до 55 мас.%, от 55 до 60 мас.%, от 60 до 65 мас.% или от 65 до 70 мас.% оксикодона и/или налоксона через 2 ч при определении способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ. Предпочтительные лекарственные формы высвобождают приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65 или приблизительно 70 мас.% оксикодона и/или налоксона через 2 ч при определении путем вышеуказанного способа.

В другом варианте осуществления лекарственные формы, содержащие оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налоксон (например, налоксона HCl), высвобождают от 70 до 100 мас.%, предпочтительно от 75 до 95 мас.%, более предпочтительно от 80 до 95 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 80 до 90 мас.% оксикодона и/или налоксона через 4 ч при определении способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ. Предпочтительные лекарственные формы высвобождают от 80 до 85 мас.%, от 85 до 90 мас.%, приблизительно 80 мас.%, приблизительно 85 мас.% или приблизительно 90 мас.% оксикодона и/или налоксона через 4 ч при определении путем вышеуказанного способа.

В другом варианте осуществления лекарственные формы, содержащие оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налоксон (например, налоксона HCl), высвобождают от 70 до 100 мас.%, предпочтительно от 75 до 100 мас.%, более предпочтительно от 80 до 95 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 80 до 85 мас.%, в пределах от 85 до 90 мас.% или в пределах от 90 до 95 мас.% оксикодона и/или налоксона через 7 ч, при определении способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ. Предпочтительные лекарственные формы высвобождают приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90 или приблизительно 95 мас.% оксикодона и/или налоксона через 7 ч при определении путем вышеуказанного способа.

В другом варианте осуществления лекарственные формы, содержащие оксикодон или его соль (например, оксикодона HCl) и налоксон (например, налоксона HCl), высвобождают от 85 до 100 мас.%, предпочтительно от 90 до 100 мас.%, более предпочтительно от 95 до 100 мас.% и даже более предпочтительно в пределах от 97 до 100 мас.% оксикодона и/или налоксона через 12 ч, при определении путем способом USP Basket при pH 1,2 с использованием ВЭЖХ.

Дополнительное преимущество лекарственных форм по настоящему изобретению, вытекающее из того факта, что лекарственное средство защищено внутри матрицы лекарственной формы, состоит в том, что лекарственное средство почти не подвергается, если вообще подвергается, распаду. В предпочтительных лекарственных формах, потеря лекарственного средства за счет распада составляет менее чем 10 мас.%, предпочтительно менее чем 5 мас.%, еще более предпочтительно менее чем 1 мас.% после воздействия форсированных условий хранения при 40°C и относительной влажности 75% более 6 месяцев.

Частицы и лекарственные формы по настоящему изобретению можно использовать в медицине, например, в качестве анальгетика. Частицы и лекарственные формы, таким образом, особенно подходят для лечения боли или управления болью. В таких лекарственных формах лекарственное средство предпочтительно является анальгетиком.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Следующие примеры 1-7 представляют собой сравнительные примеры. Примеры 8-18 иллюстрируют изобретение.

На фиг. 1 представлена гипотетическая скорость растворения для частиц, присутствующих в лекарственных формах по изобретению, а также для лекарственной формы *per se*;

на фиг. 2-7 показана скорость растворения *in vitro* для частиц и лекарственных форм из примеров 2-7;

на фиг. 8-10 показаны фотографии экструдированных из расплава частиц плацебо, присутствующих в лекарственных формах по изобретению.

Способы тестирования.

Скорость растворения *in vitro*.

Таблетки тестируют *in vitro* с использованием стандартных процедур, например аппарата USP 1 (корзиночный) или аппарата USP 2 (лопастной), например, при 50 об/мин, например, в 900 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF) при 37°C, при помощи спектрометра Perkin Elmer UOB./OB.IS Lambda 20, при длине волны УФ, подходящей для детекции лекарственного средства, присутствующего в жидкости. Можно тестировать частицы, неотвержденные таблетки, отвержденные таблетки и испорченные, т.е. сплюснутые частицы или таблетки. Испорченные таблетки/частицы сплюсывают молотком при помощи 7 ударов молотка, проводимых вручную, для физической порчи. Измерения таблетки/частицы до и после сплюсывания и профиль растворения оценивают на отдельных образцах.

Скорость растворения частиц, присутствующих в лекарственной форме по изобретению, а также лекарственной формы *per se*, показана на фиг. 1. На фиг. 1 показано, что скорость высвобождения лекарственного средства из частиц выше, чем из лекарственной формы. Однако скорость высвобождения лекарственного средства из частиц недостаточно высока для того, чтобы злоупотребляющее лицо достигло эффекта эйфории. Таким образом, даже если злоупотребляющее лицо разрушит лекарственную форму по настоящему изобретению, скорость высвобождения лекарственного средства не увеличится значительно. Это снижает мотивацию злоупотребляющего лица пытаться испортить лекарственную форму.

Тест на устойчивость к порче.

(i) Дробимость.

Отвержденные таблетки подвергали тесту на предел прочности, прилагая усилие максимум 196 Н с использованием аппарата Schleuniger 2E/106, для оценки устойчивости к разлому. Частицы можно подвергать этому же или сходному тесту на предел прочности.

(ii) Устойчивость к экстракции этанолом.

Таблетки тестируют *in vitro* с использованием среды этанол/SGF при концентрациях этанола 0, 20 и 40% для выявления экстрагируемости спиртом. Тестирование проводят с использованием стандартных способов, например аппарата USP 1 (корзиночного) или аппарата USP 2 (лопастного), например, при 50 об/мин, например, в 500 мл среды при 37°C при помощи спектрометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, при длине волны УФ, подходящей для детекции лекарственного средства, присутствующего в среде. Временные точки замеров включают 0,5 и 1 ч.

Пример 1.

Частицы с композициями, обобщенными ниже в табл. 1, получают следующим образом.

Таблица 1

	Частицы А, % масс./масс.	Частицы В, %масс./масс.
Гидроморфона HCl	10	10
Налоксона HCl	20	20
Этилцеллюлоза	29	27
Триэтилцитрат	2,9*	5,4**
Стеариловый спирт	10	10
Глицерилдибегенат	3,0	3,0
Eudragit NE 40D	25,1	24,6

* 10% В расчете на этилцеллюлозу,

** 20% в расчете на этилцеллюлозу.

Препарат этилцеллюлозы/триэтилцитрата изначально получают, помещая этилцеллюлозу в блендер и постепенно добавляя, например, путем впрыскивания триэтилцитрат. Смешивание продолжают до получения однородной смеси, затем смесь оставляют на ночь, для того чтобы триэтилцитрат мог проникнуть внутрь этилцеллюлозы.

Гидроморфона HCl, налоксона HCl, стеариловый спирт, глицерилдибегенат и приготовленный ранее препарат этилцеллюлозы/триэтилцитрата затем помещают в блендер и смешивают. Полученную смесь гранулируют с водной дисперсией Eudragit® NE 40D. Гранулят затем высушивают до постоянной массы.

Затем высушенный гранулят экструдуют. На плавящем экструдере выставляют заданные условия экструзии и проводят экструзию. Полученный экструдат имеет средний диаметр 1 мм. Экструдат затем растягивают посредством конвейерной ленты и прижимных роликов во время его перемещения в гранулятор. Растянутый экструдат имеет средний диаметр приблизительно 500 мкм. Затем растянутый экструдат нарезают на частицы со средней длиной приблизительно 500 мкм.

Таблетки с композициями, обобщенными ниже в табл. 2, получают следующим образом.

Таблица 2

	Таблетка 1	Таблетка 2	Таблетка 3	Таблетка 4
Частицы (мг)	40	80	160	240
Материал матрицы (мг)	58	116	232	348
Смазывающее вещество (мг)	2	4	8	12
Общая масса (мг)	100	200	400	600

Частицы смешивают с материалом матрицы и необязательно с другими эксципиентами. Затем добавляют смазывающее вещество, и смесь перемешивают до получения однородной смеси. Смесь затем прессуют в подходящем инструменте в таблетки заданной массы и толщины.

Затем могут быть произведены покрытие и отверждение в одной и той же единице оборудования. Если необходимо провести покрытие до отверждения, таблетку нагревают до заданной температуры, покрывают спреем и высушивают, до повышения температуры, которая необходима для отверждения. Если необходимо провести отверждение до покрытия, таблетку нагревают до требуемой температуры в течение заданного времени, затем охлаждают. Затем может быть необязательно проведено покрытие распылением для заданного увеличения массы.

Пример 2.

Производили экструдированные из расплава частицы с композицией, обобщенной в табл. 3 ниже, приготавливая, во-первых, (путем грануляции в псевдооживленном слое) гранулы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 4 ниже, во-вторых, перемалывая гранулы плацебо (с использованием мельницы Retsch с ситом 0,5 мм), в-третьих, смешивая размолотые гранулы плацебо с гидроморфона гидрохлоридом, налоксона гидрохлоридом и стеаратом магния в подходящем по размеру коническом блендере для получения смешанных гранул, и наконец, экструдировав из расплава смешанные гранулы в плавящем экструдере Leistritz Micro 27 для получения экструдата, который растягивали, и в заключение, нарезали гранулятором для получения экструдированных из расплава частиц.

Полученные частицы имели средний диаметр 0,80 мм и среднюю длину 0,84 мм.

Таблица 3

	Пример 2 (частицы, экструдированные из расплава) мг/единицу
Гидроморфона HCl	4
Налоксона HCl	8
Eudragit NE 40D	40 (S)
Этилцеллюлоза (N10)	25,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	0,15
Глицерилмоностеарат	2
Тальк	20
Лактоза (безводная)	4
Стеариловый спирт	5
Глицериндибегенат	3
Стеарат магния	1
Всего	113

S - Содержание сухого вещества.

Таблица 4

	Пример 2 (гранулы плацебо) мг/единицу
Eudragit NE 40D	40 (S)
Этилцеллюлоза (N10)	25,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	0,15
Глицерилмоностеарат	2
Тальк	20
Лактоза (безводная)	4
Стеариловый спирт	5
Глицериндибегенат	3
Всего	100

S - Содержание сухого вещества.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 5 ниже, произвели путем смешивания частиц с гидроксипропилметилцеллюлозой (Methocel K4M) и стеаратом магния, с последующим прямым прессованием полученной смеси (с использованием Manesty F3 Betapress).

Таблица 5

	Пример 2 (таблетки) мг/единицу
Частицы гидроморфона/налоксона (4мг/8мг на единицу)	113
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M)	56,5
Стеарат магния	1,7
Всего	171

Пример 3.

Партию лабораторного масштаба таблеток с композицией, обобщенной в табл. 6 ниже, получали путем влажной грануляции частиц из примера 2 (см. табл. 3) с различными эксципиентами (воду применяли в качестве жидкого связывающего средства и гидроксипропилметилцеллюлозу (Methocel K4M) в качестве связывающего средства) в установке для обработки Kenwood с последующим прессованием полученного гранулята при помощи Manesty F3 Betapress.

Таблица 6

	Пример 3 (мг/единицу)
Частицы гидроморфона/налоксона (4 мг/ 8мг)	113
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M)	113
Лактоза	57
Стеарат магния	2,26
Очищенная вода	Сколько необходимо
Всего	285

Частицы и таблетки тестировали на растворимость с использованием лопастного растворяющего аппарата Ph. Eur при 37°C, 75 об/мин раздельно в 500 мл жидкости, имитирующей желудочный сок без ферментов (SGF), при pH 1,2 и в 500 мл 40% этанола. Применяли стандартные способы ВЭЖХ для анализа и измерения скорости высвобождения in vitro, полученные результаты приведены на сопутствующей фиг. 2.

Пример 4.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 7 ниже, получали следующим способом.

1. Частицы из примера 2 и лактозу загружали в чашу миксера Kenwood и смешивали в сухом виде.
2. Капельно добавляли воду для грануляции смеси, до тех пор пока не получали большие гранулы.
3. К влажным гранулам добавляли НРМС (Methocel K 100M) при постоянном перемешивании.
4. Дополнительно добавляли воду, так как смесь была порошкообразная.
5. Гранулы сушили в печи Gallenkamp в течение 2 ч при 50-55°C.
6. Высушенные гранулы смешивали со стеаратом магния в блендере Pharmatech.
7. Смесь прессовали в таблетки при помощи Manesty F3 Betapress.

Таблица 7

	Пример 4 (мг/единицу)
Частицы гидроморфона/наллоксона (4 мг/8 мг)	113
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K100M)	113
Лактоза	57
Стеарат магния	2,26
Очищенная вода	Сколько необходимо
Всего	285

Частицы и таблетки тестировали на растворимость с использованием лопастного растворяющего аппарата Ph. Eur при 37°C, 75 об/мин в 500 мл SGF при pH.2. Применяли стандартные способы ВЭЖХ для анализа и измерения скорости высвобождения in vitro, полученные результаты приведены на сопроводительной фиг. 3.

Пример 5.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 8 ниже, получали следующим способом.

1. Частицы из примера 2 и лактозу загружали в чашу и смешивали в сухом виде.
2. Добавляли капельно воду для переувлажнения смеси, до тех пор пока не получали большие гранулы.
3. К влажным гранулам добавляли ПЭО при постоянном перемешивании.
4. Гранулы сушили в печи Gallenkamp в течение 2 ч при 50-55°C.
5. Высушенные гранулы смешивали со стеаратом магния в блендере Pharmatech.
6. Смесь прессовали в таблетки при помощи Manesty F3 Betapress.
7. Полученные таблетки отверждали при 72°C в течение 1 ч в печи.

Таблица 8

	Пример 5 (мг/единицу)
Частицы гидроморфона/наллоксона (4 мг/8 мг)	113
Полиэтиленоксид (Polyox WSR-301)	113
Лактоза	57
Стеарат магния	2,26
Очищенная вода	Сколько необходимо
Всего	285

Частицы и таблетки тестировали на растворимость в SGF, как в примере 4. Таблетки дополнительно тестировали на растворимость в 40% этаноле, как в примере 3. Применяли стандартные способы ВЭЖХ для анализа и измерения скорости высвобождения in vitro, полученные результаты приведены на сопроводительных фиг. 4 и 5.

Пример 6.

Производили экструдированные из расплава частицы с композицией, обобщенной в табл. 9 ниже, приготавливая, во-первых, (путем грануляции в псевдооживленном слое) гранулы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 10 ниже, во-вторых, перемалывая гранулы плацебо (с использованием мельницы Retsch с ситом 0,5 мм), в-третьих, смешивая размолотые гранулы плацебо с гидроморфона гидрохлори-

дом, налоксона гидрохлоридом, стеаратом магния и лаурилсульфатом натрия (2 мг/единицу) в подходящем по размеру коническом блендере для получения смешанных гранул, и наконец, экструдирова из расплава смешанные гранулы в плавящем экструдере Leistritz Micro 27 для получения экструдата, который растягивали, и в заключение, нарезали гранулятором для получения экструдированных из расплава частиц.

Полученные частицы имели средний диаметр 0,82 мм и среднюю длину 0,81 мм.

Таблица 9

	Пример 6 (частицы, экструдированные из расплава) мг/единицу
Гидроморфона HCl	4
Налоксона HCl	8
Eudragit NE 40D	30 (S)
Этилцеллюлоза (N10)	47,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	0,23
Глицерилмоностеарат	4,5
Тальк	5
Лактоза (безводная)	4
Стеариловый спирт	5
Глицериндибегенат	2
Лаурилсульфат натрия	4
Стеарат магния	1
Всего	115

S - Содержание сухого вещества.

Таблица 10

	Пример 6 (гранулы плацебо) мг/единицу
Eudragit NE 40D	30 (S)
Этилцеллюлоза (N10)	47,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	0,23
Глицерилмоностеарат	4,5
Тальк	5
Лактоза (безводная)	4
Стеариловый спирт	5
Глицериндибегенат	2
Лаурилсульфат натрия	2
Всего	100

S - Содержание сухого вещества.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 11 ниже, получали согласно способу из примера 5, но без стадии 7 (отверждение таблеток), и за исключением того, что на стадии 1 частицы из этого примера, в отличие от примера 2, смешивали в сухом виде с лактозой и трицитратом натрия, и на стадии 3 вместо ПЭО добавляли альгинат натрия к влажным гранулам при постоянном перемешивании.

Таблица 11

	Пример 6 (мг/единицу)
Частицы гидроморфона/налоксона (4 мг/8 мг)	115
Альгинат натрия	113
Лактоза	28,5
Тринатрийцитрат	28,5
Стеарат магния	2,26
Очищенная вода	Сколько необходимо
Всего	287

Пример 7.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 12 ниже, получали согласно способу из примера 5, но без стадии 7 (отверждение таблеток), и за исключением того, что на стадии 1 частицы из этого примера, в отличие от примера 2, смешивали в сухом виде с лактозой и стеаратом магния, и на стадии 3 вместо ПЭО добавляли ксантановую камедь к влажным гранулам при постоянном перемешивании.

Таблица 12

	Пример 7 (мг/единицу)
Частицы гидроморфона/налоксона (4 мг/8 мг)	115
Ксантановая камедь	113
Лактоза	57
Стеарат магния	2,26
Очищенная вода	Сколько необходимо
Всего	287

Частицы и таблетки тестировали на растворимость SGF, как для примеров 4 и 5. Таблетки дополнительно тестировали на растворимость в 40% этаноле, как для примеров 3 и 5. Применяли стандартные способы ВЭЖХ для анализа и измерения скорости высвобождения *in vitro*, полученные результаты приведены на сопутствующих фиг. 6 и 7.

Дополнительные примеры.

Приведенные выше примеры могут быть повторены, но с использованием плавящего экструдера с отверстиями в экструзионной головке менее чем 1,0 мм в диаметре для формирования расплавленного экструдата, который затем можно нарезать с образованием частиц со средним диаметром приблизительно менее чем 1000 мкм. Расплавленный экструдат можно нарезать для того, чтобы формировать частицы, без растягивания перед нарезанием, или можно растянуть перед нарезанием. Это проиллюстрировано в примерах ниже.

Пример 8.

Экструдированные из расплава мультчастицы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 13 ниже, получали путем смешивания всех материалов композиции в конусном смесителе двойной конфигурации для получения смеси, а затем смесь экструдировали из расплава в экструдере Micro 27, оснащенном шестереночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro. Условия экструзии обобщены в табл. 14 ниже. Экструзию проводили при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 8a и 8b соответственно.

Таблица 13

№	Материал	мг/единицу
1	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип В USNF (Eudragit RS PO)	66,0
2	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип А USNF (Eudragit RL PO)	25,0
3	Стеариновый спирт (европейская фармакопея)	14,0
4	Глицериндибегенат	5,0
	Всего	110,0

Таблица 14

Условия экструзии

Параметр	Значения
Скорость вращения шнека (об/мин)	100
Температура плавления (°C)	98-111
Скорость подачи продукта (кг/ч)	2-5
Температура зон с 3 по 13 (°C)	90-105
Лезвия микрогранулятора	одиночное и двойное
Скорость вращения фрезы микрогранулятора (об/мин)	673-2402
Обороты насоса (об/мин)	12-20
Матричный диск	0,5 мм (12×22 отверстий) 0,3 мм (12×22 отверстий)

Пример 9.

Экструдированные из расплава мультчастицы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 15 ниже, получали путем смешивания всех материалов композиции в конусном смесителе двойной конфигурации для получения смеси, а затем смесь экструдировали из расплава в экструдере Micro 27, оснащенном шестереночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro. Условия экструзии обобщены в табл. 16 ниже. Экструзию проводили при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 9a и 9b соответственно.

Таблица 15

№	Материал	мг/единицу
1	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип В USNF (Eudragit RS PO)	66,0
2	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип А USNF (Eudragit RL PO)	25,0
3	Стеариновый спирт (европейская фармакопея)	14,0
4	Глицериндибегенат	5,0
5	Лактоза безводная, просеянная	10,0
	Всего	120,0

Таблица 16

Условия экструзии

Параметр	Значения
Скорость вращения шнека (об/мин)	100
Температура плавления (°C)	102-112
Скорость подачи продукта (кг/ч)	3-4
Температура зон с 3 по 13 (°C)	99-110
Лезвия микрогранулятора	одиночное и двойное
Скорость вращения фрезы микрогранулятора (об/мин)	1519-5000
Обороты насоса (об/мин)	11-15
Матричный диск	0,5 мм (12×22 отверстий) 0,3 мм (12×22 отверстий)

Фотографии полученных экструдированных из расплава мультчастиц представлены на фиг. 8. Фиг. 8а показывает экструдированные из расплава мультчастицы плацебо из примера 9а (экструдированные через отверстия 0,5 мм), и фиг. 8б показывает экструдированные из расплава мультчастицы плацебо из примера 9б (экструдированные через отверстия 0,3 мм). На фотографиях видно, что мультчастицы являются сферическими или близки к сферическим.

Пример 10.

Экструдированные из расплава мультчастицы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 17 ниже, получали путем грануляции всех материалов композиции в грануляторе с псевдоожиженным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, а затем гранулы экструдировали из расплава в экструдере Micro 27, оснащенный шестереночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro. Условия экструзии обобщены в табл. 18 ниже. Экструзию проводили при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 10а и 10б соответственно.

Таблица 17

№	Материал	мг/единицу
1	Очищенная вода (Евр.Фарм.) ¹	10,0
2	Гипромеллоза Евр.Фарм. (вязкость 5,2 мПа·с) (Methocel E5)	0,15
3	Глицеринмоностеарат 40-55 Евр.Фарм	3,00
4	40% дисперсия полиакрилата Евр.Фарм (Eudragit NE 40D) ¹	S 20,0 D 50,0
5	Тальк Евр.Фарм	3,33
6	Этилцеллюлоза N10	40,5
7	Безводная лактоза Евр.Фарм (Pharmatose DCL21)	20,00
8	Стеариловый спирт Евр.Фарм (Speziol C18 Pharma)	10,00
9	Глицериндибенат Евр.Фарм (Compritol 888 АТО)	3,00
10	Микрокристаллическая целлюлоза Евр.Фарм (Avicel PH101)	20,00
	Всего	120,0

¹ Вода, потерянная за счет выпаривания.

Таблица 18

Условия экструзии

Параметр	Значения
Скорость вращения шнека (об/мин)	99-104
Температура плавления (°C)	118-119
Скорость подачи продукта (кг/ч)	2-7
Температура зон с 3 по 13 (°C)	110-125
Лезвия микрогранулятора	Одиночное
Скорость вращения фрезы микрогранулятора (об/мин)	673-2402
Обороты насоса (об/мин)	11-27
Матричный диск	0,5 мм (12×22 отверстий) 0,3 мм (12×22 отверстий)

Пример 11.

Экструдированные из расплава мультчастицы плацебо с композицией, обобщенной в табл. 19 ниже, получали путем грануляции всех материалов композиции в грануляторе с псевдоожиженным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, а затем гранулы экструдировали из расплава в экструдере Micro 27, оснащенный шестереночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro. Условия экструзии обобщены в табл. 20 ниже. Экструзию проводили при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 11a и 11b соответственно.

Таблица 19

№	Материал	мг/единицу
1	Очищенная вода (Евр.Фарм.) ¹	10,0
2	Гипромеллоза Евр.Фарм. (вязкость 5,2 мПа·с) (Methocel E5)	0,15
3	Глицеринмоностеарат 40-55 Евр.Фарм	3,00
4	40% дисперсия полиакрилата Евр.Фарм (Eudragit NE 40D) ¹	S 20,0 D 50,0
5	Тальк Евр.Фарм	3,33
6	Этилцеллюлоза N10	43,5
7	Безводная лактоза Евр.Фарм (Pharmatose DCL21)	20,00
8	Стеариловый спирт Евр.Фарм (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Глицериндибегенат Евр.Фарм (Compritrol 888 АТО)	3,00
	Всего	100,0

¹ Вода, потерянная за счет выпаривания.

Таблица 20

Условия экструзии

Параметр	Значения
Скорость вращения шнека (об/мин)	99–104
Температура плавления (°C)	118–119
Скорость подачи продукта (кг/ч)	2–7
Температура зон с 3 по 13 (°C)	110–125
Лезвия микрогранулятора	Одиночное
Скорость вращения фрезы микрогранулятора (об/мин)	673–2402
Обороты насоса (об/мин)	11–27
Матричный диск	0,5 мм (12×22 отверстий) 0,3 мм (12×22 отверстий)

Фотографии полученных экструдированных из расплава мультичастиц с Eudragit NE представлены на фиг. 9. Фиг. 9a показывает экструдированные из расплава мультичастицы плацебо с Eudragit NE из примера 11a (экструдированные через отверстия 0,5 мм), и фиг. 9b показывает экструдированные из расплава мультичастицы плацебо с Eudragit NE из примера 11b (экструдированные через отверстия 0,3 мм).

Пример 11. Распределение частиц по размеру у экструдированных из расплава мультичастиц плацебо с использованием Retsch® Camsizer®.

Пример 11a.

Просеивали экструдированные из расплава мультичастицы из примера 11a и собирали фракцию в пределах между 250 и 850 мкм, а затем проводили анализ размера частиц с использованием Retsch® Camsizer®, который дал следующие результаты (где чертёж в скобках относится к проценту от общей численности измеренной популяции частиц, имеющему диаметр менее чем (мм) результат измерения, указанный после чертёжа в скобках):

D(10) 0,638 мм

D(50) 0,768 мм

D(90) 0,911 мм

Пример 11b.

Просеивали экструдированные из расплава мультичастицы из примера 11b и собирали фракцию в пределах между 250 и 850 мкм, а затем проводили анализ размера частиц с использованием Retsch® Camsizer®, который дал следующие результаты:

D(10) 0,559 мм

D(50) 0,681 мм

D(90) 0,878 мм

Пример 12.

Экструдированные из расплава мультичастицы с композицией, обобщенной в табл. 21 ниже, получали, сперва гранулируя все материалы композиции в грануляторе с псевдоожиженным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, затем размалывали гранулы с использованием сухого льда, перед экструзией из расплава перемолотых гранул в экструдере Micro 27, оснащённом шестерёночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro для получения экструдированных из расплава мультичастиц. Условия экструзии обобщены в табл. 22 ниже. Экструзию проводили с использованием отверстий с диаметром 0,3 мм.

Таблица 21

№	Материал	мг/единицу
1	Очищенная вода (Евр.Фарм.) ¹	20,0
2	Гипромеллоза Евр.Фарм. (вязкость 5,2 мПа) (Methocel E5)	0,30
3	Глицеринмоностеарат 40-55 Евр.Фарм	6,00
4	40% дисперсия полиакрилата Евр.Фарм (Eudragit NE 40D) ¹	S 40,0 D 100,0
5	Тальк Евр.Фарм	6,66
6	Этилцеллюлоза N10	27,04
7	Везводная лактоза Евр.Фарм (Pharmatose DCL21)	10,00
8	Стеариловый спирт Евр.Фарм (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Глицериндибегенат Евр.Фарм (Compritol 888 АТО)	3,00
	Всего	100,0

¹ Вода, потерянная за счет выпаривания.

Таблица 22

Условия экструзии

Параметр	Значения
Скорость вращения шнека (об/мин)	100
Температура плавления (°C)	104-107
Скорость подачи продукта (кг/ч)	2,9-4
Температура зон с 3 по 13 (°C)	99-102
Лезвия микрогранулятора	Одиночное
Скорость вращения фрезы микрогранулятора (об/мин)	3500
Обороты насоса (об/мин)	9-16,2
Матричный диск	0,3 мм (12×22 отверстий)

Фотографии полученных частиц представлены на фиг. 10. На фиг. 10 представлены экструдированные из расплава мультчастицы плацебо с Eudragit NE из примера 12 (экструдированные через отверстия 0,3 мм).

Пример 13.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 23 ниже, можно получать, сначала смешивая все материалы композиции в конусном смесителе подходящего размера для получения смеси, затем экструдирова смесь из расплава в экструдере Micro 27, оснащенный шестереночным насосом Маг и гранулятором Leistritz Micro. Подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 14 и 16 выше. Экструзию можно проводить при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 13а и 13b соответственно.

Таблица 23

№	Материал	мг/единицу
1	Оксикодона гидрохлорид	10,0
2	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип В USNF (Eudragit RS PO)	66,0
3	Аммонийно-метакрилатный сополимер тип А USNF (Eudragit RL PO)	25,0
4	Стеариловый спирт Евр.Фарм	14,0
5	Глицериндибегенат	5,0
	Всего	120,0

Пример 14.

Пример 14а.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 23 ниже, можно получать, сначала смешивая все материалы композиции в конусном смесителе подходящего размера для получения смеси, затем экструдирова смесь из расплава в экструдере Micro 27, оснащенный матричным диском с отверстиями 0,3 мм и шестереночным насосом Maag, для получения экструдата (подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 14 и 16 выше), который затем перемещается при помощи конвейерной ленты к стандартному ротационному гранулятору для нарезания на частицы.

Путем соответствующей корректировки скорости конвейерной ленты и/или прижимных роликов гранулятора можно достигнуть растягивания экструдата для получения желаемого диаметра перед нарезанием растянутого экструдата. Растянутый экструдат может иметь средний диаметр приблизительно 450 мкм, и нарезанные частицы могут иметь среднюю длину приблизительно 450 мкм. Таким образом, полученные экструдированные из расплава мультчастицы могут иметь средний диаметр приблизительно 450 мкм и среднюю длину приблизительно 450 мкм.

Пример 14b.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 23 ниже, можно получать, сначала смешивая все материалы композиции в конусном смесителе подходящего размера для получения смеси, затем экструдирова смесь из расплава в экструдере Micro 27, оснащенный матричным диском с отверстиями 0,5 мм и шестереночным насосом Maag, для получения экструдата (подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 14 и 16 выше), который затем перемещается при помощи конвейерной ленты к стандартному ротационному гранулятору для нарезания на частицы.

Путем соответствующей корректировки скорости конвейерной ленты и/или прижимных роликов гранулятора можно достигнуть растягивания экструдата для получения желаемого диаметра перед нарезанием растянутого экструдата. Растянутый экструдат может иметь средний диаметр приблизительно 600 мкм, и нарезанные частицы могут иметь среднюю длину приблизительно 600 мкм. Таким образом, полученные экструдированные из расплава мультчастицы могут иметь средний диаметр приблизительно 600 мкм и среднюю длину приблизительно 600 мкм.

Пример 15.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 24 ниже, можно получать сперва путем объединения экструдированных из расплава мультчастиц из примеров 13a, 13b, 14a или 14b с полиэтиленоксидом (с 301NF и N12K) в смесителе с высоким сдвигом, одновременно медленно добавляя (расплавленный) стеариловый спирт во время смешивания для формирования гранул, охлаждения гранул, просеивания охлажденных гранул через сито подходящего размера, смешивания просеянных гранул со стеаратом магния, прессования смазанных гранул для формирования таблеток, и наконец, отверждения таблеток в перфорированном чане для нанесения покрытий с использованием температуры входящего воздуха от 82 до 85°C. Отвержденные таблетки при желании можно покрывать, например, косметическим покрытием, таким как покрытие Opadry®.

Таблица 24

	Пример 15 (мг/таблетку)
Частицы оксикодона HCl из Примера 13 или Примера 14	120
Стеариловый спирт Евр.Фарм	21,0
Полиэтиленоксид (Polyox™ WSR-301 NF, мол.масса 4 млн)	40
Полиэтиленоксид (Polyox™ N12K, мол.масса 1 млн)	116,0
Стеарат магния	3,0
Всего	300

Пример 16.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 25 ниже, можно получать, сперва гранулируя все материалы композиции в грануляторе с псевдоожиженным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, затем размалывая гранулы с использованием сухого льда перед экструзией из расплава перемолотых гранул в экструдере Micro 27, оснащенный шестереночным насосом Maag и гранулятором Leistritz Micro, для получения экструдированных из расплава мультчастиц. Подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 18, 20 и 22 выше. Экструзию можно проводить при помощи двух матричных дисков, одного с диаметром отверстий 0,5 мм и другого с диаметром отверстий 0,3 мм, для получения двух отдельных партий экструдированных из расплава мультчастиц, примеры 16a и 16b соответственно.

Таблица 25

№	Материал	мг/единицу
1	Очищенная вода (Евр.Фарм.) ¹	20,0
2	Гипромеллоза Евр.Фарм. (вязкость 5,2 мПа) (Methocel E5)	0,30
3	Глицеринмоностеарат 40-55 Евр.Фарм	6,00
4	40% дисперсия полиакрилата Евр.Фарм (Eudragit NE 40D) ¹	S 40,0 D 100,0
5	Тальк Евр.Фарм	6,66
6	Этилцеллюлоза N10	27,04
7	Оксикодона гидрохлорид	10,00
8	Стеариловый спирт Евр.Фарм (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Глицериндибегенат Евр.Фарм (Compritol 888 ATO)	3,00
	Всего	100,0

¹ Вода, потерянная за счет выпаривания.

Пример 17.

Пример 17a.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 25 выше, можно получать, сперва гранулируя все материалы композиции в грануляторе с псевдоожиженным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, затем размалывая гранулы с использованием сухого льда перед экструзией из расплава перемолотых гранул в экструдере Micro 27, оснащенный матричным диском с диаметром отверстий 0,3 мм и шестереночным насосом Maag, для получения экструдата (подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 18, 20 и 22), который затем перемещается при помощи конвейерной ленты к стандартному ротационному гранулятору для нарезания на частицы.

Путем соответствующей корректировки скорости конвейерной ленты и/или прижимных роликов

гранулятора можно достигнуть растягивания экструдата для получения желаемого диаметра перед нарезанием растянутого экструдата. Растянутый экструдат может иметь средний диаметр приблизительно 450 мкм, и нарезанные частицы могут иметь среднюю длину приблизительно 450 мкм. Таким образом, полученные экструдированные из расплава мультчастицы могут иметь средний диаметр приблизительно 450 мкм и среднюю длину приблизительно 450 мкм.

Пример 17b.

Экструдированные из расплава мультчастицы с композицией, обобщенной в табл. 25 выше, можно получать, сперва гранулируя все материалы композиции в грануляторе с псевдооживленным слоем с использованием дисперсии Eudragit NE в качестве гранулирующей жидкости для формирования гранул, затем размалывая гранулы с использованием сухого льда перед экструзией из расплава перемолотых гранул в экструдере Micco 27, оснащенном матричным диском с диаметром отверстий 0,3 мм и шестереночным насосом Maag, для получения экструдата (подходящие условия экструзии, которые можно использовать, обобщены в табл. 18, 20 и 22), который затем перемещается при помощи конвейерной ленты к стандартному ротационному гранулятору для нарезания на частицы.

Путем соответствующей корректировки скорости конвейерной ленты и/или прижимных роликов гранулятора можно достигнуть растягивания экструдата для получения желаемого диаметра перед нарезанием растянутого экструдата. Растянутый экструдат может иметь средний диаметр приблизительно 600 мкм, и нарезанные частицы могут иметь среднюю длину приблизительно 600 мкм. Таким образом, полученные экструдированные из расплава мультчастицы могут иметь средний диаметр приблизительно 600 мкм и среднюю длину приблизительно 600 мкм.

Пример 18.

Таблетки с композицией, обобщенной в табл. 26 ниже, можно получать сперва путем объединения экструдированных из расплава мультчастиц из примеров 16a, 16b, 17a или 17b с полиэтиленоксидом (с 301 NF и N12 K) в смесителе с высоким сдвигом, одновременно медленно добавляя (расплавленный) стеариловый спирт во время смешивания для формирования гранул, охлаждения гранул, просеивания охлажденных гранул через сито подходящего размера, смешивания просеянных гранул со стеаратом магния, прессования смазанных гранул для формирования таблеток, и, наконец, отверждения таблеток в перфорированном чане для нанесения покрытий с использованием температуры входящего воздуха от 82 до 85°C. Отвержденные таблетки при желании можно покрывать, например, косметическим покрытием, таким как покрытие Opadry®.

Таблица 26

	Пример 18 (мг/таблетку)
Частицы оксикодона HCl из Примера 16 или Примера 17	100
Стеариловый спирт Евр.Фарм	21,0
Полиэтиленоксид (Polyox™ WSR-301 NF, мол.масса 4 млн)	40
Полиэтиленоксид (Polyox™ N12K, мол.масса 1 млн)	136,0
Стеарат магния	3,0
Всего	300

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма, содержащая не растянутые экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, представляющее собой агонист опиатов и матрицу; где экструдированные из расплава частицы присутствуют в виде дисперсной фазы в матрице; матрица содержит диспергирующую фазу, содержащую гелеобразующее вещество; и частицы содержат сополимер алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты.
2. Лекарственная форма по п.1, где агонист опиатов выбран из группы, состоящей из оксикодона, оксиморфона, гидрокodона, гидроморфона, морфина, кодеина, бупренорфина, фентанила, трамадола, тапентадола и их фармацевтически приемлемых солей.
3. Лекарственная форма по п.1 или 2, которая содержит 15-80 мас.% частиц в расчете на общую массу лекарственной формы.
4. Лекарственная форма по любому из пп.1-3, которая содержит 20-85 мас.% матрицы в расчете на

общую массу лекарственной формы.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где экструдированные из расплава частицы имеют диаметр и/или длину менее чем 900 мкм.

6. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где частицы содержат от 3 до 50 мас.% лекарственного средства в расчете на общую массу частицы.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит один или несколько дополнительных активных ингредиентов.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где частицы содержат от 10 до 50 мас.% указанного сополимера алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты в расчете на общую массу частицы.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где частицы дополнительно содержат вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения.

10. Лекарственная форма по п.9, где вещество, контролирующее или модифицирующее скорость высвобождения, является алкилцеллюлозой.

11. Лекарственная форма по п.10, где алкилцеллюлоза представляет собой этилцеллюлозу.

12. Лекарственная форма по любому из пп.9-11, где частицы содержат от 20 до 50 мас.% вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, в расчете на общую массу частицы.

13. Лекарственная форма по п.1, где частицы содержат оксикодон или гидроморфон, сополимер этилакрилата и метилметакрилата, этилцеллюлозу в качестве вещества, контролирующего или модифицирующего скорость высвобождения, стеариловый спирт и/или триэтилцитрат в качестве пластификатора, глицерилдибегенат в качестве смазывающего вещества и необязательно антагонист опиатов.

14. Лекарственная форма по п.13, где оксикодон или гидроморфон присутствует в виде его гидрохлоридной соли.

15. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где частицы дополнительно содержат антагонист опиатов.

16. Лекарственная форма по п.15, где антагонист опиатов представляет собой налоксон.

17. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где гелеобразующее вещество выбрано из полиэтиленоксида, поливинилового спирта, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомеров, полиуроновых кислот или их смесей.

18. Лекарственная форма по п.17, где гелеобразующее вещество является отверждаемым.

19. Способ получения лекарственной формы по любому из пп.1-18, который включает:

i) экструзию из расплава композиции, содержащей агонист опиатов и сополимер алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты, через отверстия в экструзионной головке диаметром менее чем 1,0 мм для формирования расплавленного экструдата со средним диаметром менее чем 1000 мкм;

ii) нарезание расплавленного экструдата для формирования частиц со средним диаметром менее чем 1000 мкм;

iii) смешивание частиц с материалом матрицы, который содержит гелеобразующее вещество, при этом частицы образуют дисперсную фазу в матрице;

iv) формирование полученной смеси в лекарственную форму.

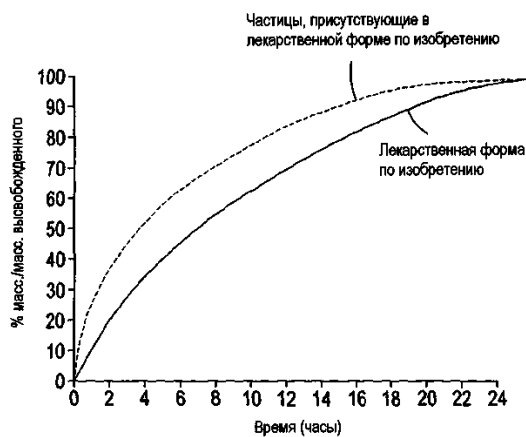
20. Способ по п.19, включающий дополнительную стадию отверждения матрицы.

21. Способ по п.19 или 20, где отверстия в экструзионной головке имеют размер от 0,1 до 0,9 мм в диаметре.

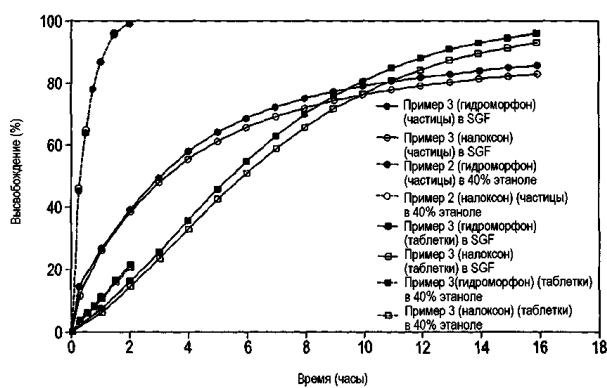
22. Лекарственная форма по любому из пп.1-18 для лечения боли или управления болью.

23. Применение экструдированных из расплава частиц, содержащих лекарственное средство, представляющее собой агонист опиатов и сополимер алкильного сложного эфира акриловой кислоты и алкильного сложного эфира метакриловой кислоты и матрицу, содержащую гелеобразующее вещество, в производстве лекарственной формы по любому из пп.1-18 для лечения боли.

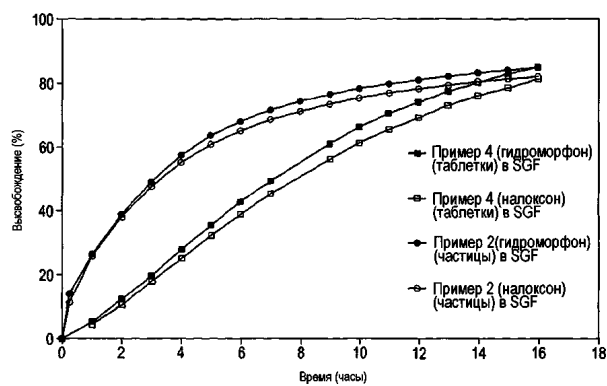
24. Способ лечения субъекта, нуждающегося в облегчении боли, включающий введение указанному субъекту лекарственной формы, содержащей лекарственное средство, представляющее собой агонист опиатов по любому из пп.1-18.



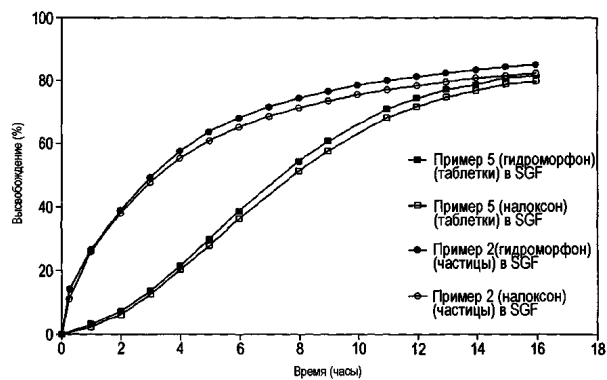
Фиг. 1



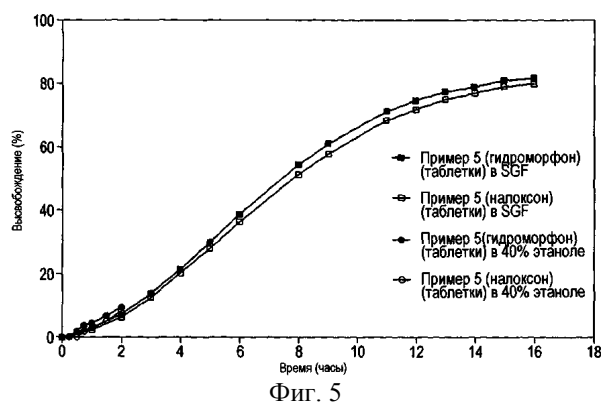
Фиг. 2



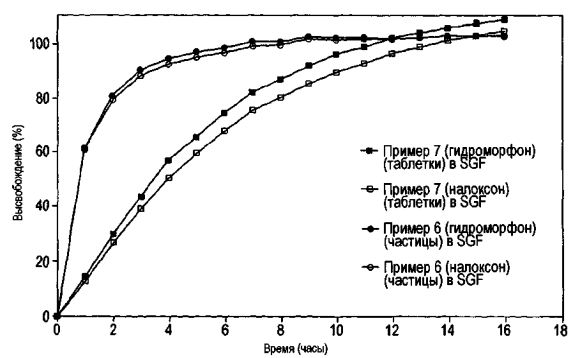
Фиг. 3



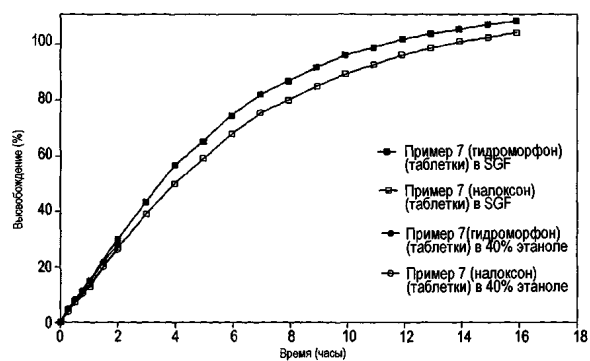
Фиг. 4



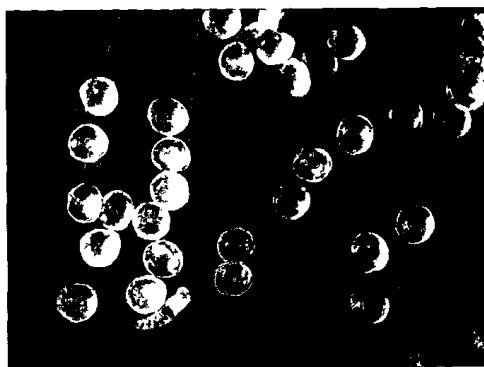
Фиг. 5



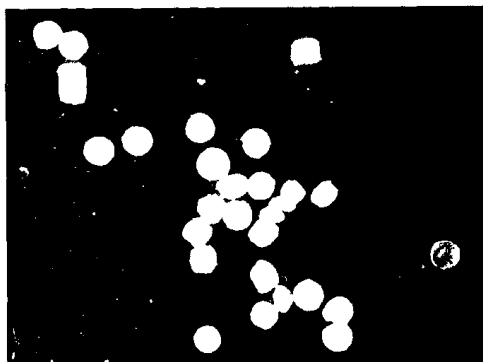
Фиг. 6



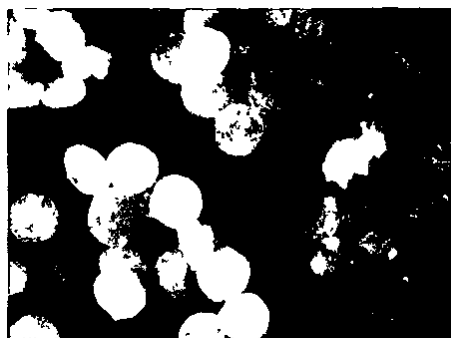
Фиг. 7



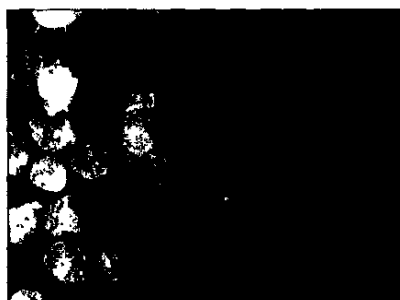
Фиг. 8a



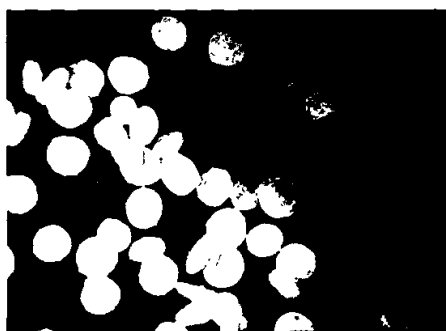
Фиг. 8b



Фиг. 9a



Фиг. 9b



Фиг. 10

