



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 9/50 (2021.08); A61P 43/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2017112301, 11.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.09.2015

Дата регистрации:  
18.01.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
12.09.2014 US 14/484,761

(43) Дата публикации заявки: 12.10.2018 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 18.01.2022 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.04.2017

(86) Заявка РСТ:  
IB 2015/056993 (11.09.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/038584 (17.03.2016)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

РЕКХИ Гурвиндер Сингх (US),  
СИДВЕЛЛ Ричард (US)

(73) Патентообладатель(и):

РЕКРО ГЕЙНСВИЛЛ ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2253452 C2, 10.06.2005. US  
20090081287, 26.03.2009. EP 2298303, 23.03.2011.  
CA 2760615, 04.11.2010.

## (54) СТОЙКИЕ К ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к фармакологии, и может быть использована для получения фармацевтических композиций, устойчивых к злоупотреблению. Композиция по изобретению содержит множество шариков, обеспечивающих немедленное высвобождение битартрата гидрокодона, которые по существу не содержат полиэтиленоксид, множество шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона, которые по существу не содержат полиэтиленоксид, и множество

шариков, содержащих гелеобразователь. Шарики, содержащие гелеобразователь, содержат полиэтиленоксид, повидон и проницаемое или полупроницаемое покрытие, выбранное из группы, состоящей из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смеси. Также группа изобретений касается применения композиции и способа ее получения. Использование изобретений позволяет достичь снижения возможности злоупотребления активным ингредиентом композиции – битартратом гидрокодона, за счет образования

вязкой массы. 3 н. и 1 з.п. ф-лы, 9 ил., 14 табл., 5 пр.

R U 2 7 6 4 5 6 9 C 2

R U 2 7 6 4 5 6 9 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*A61K 9/50 (2021.08); A61P 43/00 (2021.08)*

(21)(22) Application: **2017112301, 11.09.2015**

(24) Effective date for property rights:  
**11.09.2015**

Registration date:  
**18.01.2022**

Priority:

(30) Convention priority:  
**12.09.2014 US 14/484,761**

(43) Application published: **12.10.2018 Bull. № 29**

(45) Date of publication: **18.01.2022 Bull. № 2**

(85) Commencement of national phase: **12.04.2017**

(86) PCT application:  
**IB 2015/056993 (11.09.2015)**

(87) PCT publication:  
**WO 2016/038584 (17.03.2016)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**REKHI, Gurvinder Singh (US),  
SIDWELL, Richard (US)**

(73) Proprietor(s):

**RECRO GAINESVILLE LLC (US)**

**(54) ABUSE-RESISTANT PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely, to pharmacology, and can be used to produce abuse-resistant pharmaceutical compositions. The composition according to the invention comprises multiple balls ensuring immediate release of hydrocodone bitartrate, containing substantially no polyethylene oxide, multiple balls ensuring controlled release of hydrocodone bitartrate, containing substantially no polyethylene oxide, and multiple balls containing a gelling agent. The balls containing the gelling agent comprise polyethylene oxide, povidone,

and a permeable or semi-permeable coating selected from a group consisting of an ammonium-methacrylate copolymer, a methacrylic acid copolymer, and a mixture thereof. The group of inventions also relates to an application of the composition and a method for production thereof.

EFFECT: use of the inventions allows for a reduction in the possibility of abuse of the active ingredient of the composition – hydrocodone bitartrate, due to the formation of a viscous mass.

4 cl, 9 dwg, 14 tbl, 5 ex

**Перекрестная ссылка на родственную заявку**

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по находящейся на рассмотрении непредварительной патентной заявке США № 14/484761, поданной 12 сентября 2014 г., содержание которой включено сюда во всей полноте путем ссылки.

**5 Область изобретения**

[0002] Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей фармацевтически активные ингредиенты, которые являются или могут являться объектом злоупотребления. Композиция по настоящему изобретению устойчива к злоупотреблениям, чтобы сократить указанное злоупотребление или полностью  
10 устранить его.

**Уровень техники**

[0003] Широко известно, что некоторые категории лекарственных средств, такие как анальгетики (например, опиоиды), седативные средства (например, бензодиазепины) и стимуляторы (например, амфетамины) являются или могут являться объектом  
15 злоупотребления при использовании не по назначению или не в соответствии с предписаниями.

[0004] В случае преднамеренного неправильного использования или злоупотребления возможна попытка извлечения активного ингредиента из коммерческой дозированной формы для его концентрирования и приема большего количества, чем предписано, или  
20 приема препарата иным образом, чем предписано, с целью достижения эйфории, наркотического эффекта или другого фармакологического эффекта, отличного от достигаемого при использовании продукта по назначению.

[0005] Один из вариантов злоупотребления включает в себя дробление дозированной формы и вдыхание полученного порошка. Другой способ злоупотребления  
25 предусматривает извлечение активного ингредиента с использованием воды, спирта или другого растворителя для получения жидкой формы для инъекции.

[0006] В рамках более широких усилий по решению проблемы преднамеренного неправильного использования или злоупотребления отпускаемыми по рецепту  
30 лекарственными средствами Комиссия США по контролю за продуктами питания и лекарствами составила проект руководства для промышленности по предотвращению злоупотребления опиоидами (см. "Guidance for Industry, Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling, Draft Guidance" US Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, January, 2013). Проект руководства содержит некоторую базовую информацию о проблеме злоупотребления опиоидами  
35 и обсуждение различных подходов к составлению рецептуры, которые могут быть использованы в попытке уменьшения или устранения возможного злоупотребления. Кроме того, в нем подробно рассмотрены исследования и другие требования, необходимые для обеспечения маркировки, содержащей предостережения против злоупотреблений.

[0007] В предшествующем уровне техники известны различные подходы к снижению или предотвращению злоупотребления.

[0008] В US 7201920 (Acura Pharmaceuticals, Inc) раскрыта сдерживающая злоупотребление дозированной форма, в которой активный ингредиент комбинируют с полимером (гелеобразователем) с образованием матрицы. В состав дозированной  
45 формы включены назальные раздражители и/или вызывающие рвоту вещества.

[0009] В US 7776314 (Grunenthal GmbH) раскрыта твердая форма, защищенная от злоупотребления путем парентерального введения и содержащая по меньшей мере один повышающий вязкость агент в дополнение к одному или нескольким активным

веществам, которыми могут злоупотреблять путем парентерального введения. Согласно п. 1 повышающий вязкость агент присутствует в количестве, равном или больше 5 мг на дозированную форму и таким образом, что водный экстракт, полученный из дозированной формы с использованием 10 мл воды при 25°C, образует гель, который может по-прежнему проходить через иглу с диаметром 0,9 мм и остается визуально различимым при введении с помощью иглы в дополнительное количество водного раствора.

[0010] В US 8529948 (Purdue Pharma LP) раскрыта дозированная форма с регулируемым высвобождением, содержащая гелеобразователь в количестве, эффективном для придания растворенной смеси, образующейся при смешивании измельченной дозированной формы с водным раствором в количестве от около 0,5 до около 10 мл, вязкости, делающей вещество непригодным для парентерального или назального введения. Дозированная форма может содержать целый ряд вызывающих отвращение агентов (выбранных из горького вещества, раздражающего вещества, гелеобразователя или их сочетания), чтобы заставить злоупотребляющее лицо отказаться от попыток нарушения целостности дозированной формы.

[0011] Из US 8652529 (Flamel Technologies) известны состоящие из микрочастиц твердые пероральные фармацевтические формы, имеющие слой покрытия, обеспечивающий модифицированное высвобождение активного вещества и одновременно придающий стойкость к измельчению частицам с покрытием, чтобы избежать неправильного использования.

[0012] Целью настоящего изобретения является создание пероральной фармацевтической композиции, выполненной с возможностью уменьшения или предотвращения возможного злоупотребления за счет затруднения извлечения фармацевтического активного ингредиента и его использования или введения способом, отличным от первоначально предусмотренного.

[0013] Еще одной целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, выполненной с возможностью уменьшения или предотвращения возможного злоупотребления без ущерба для фармакокинетических характеристик композиции.

[0014] Еще одной целью настоящего изобретения является создание устойчивой к злоупотреблению фармацевтической композиции, устраняющей, хотя бы в некоторой мере, недостатки известных из уровня техники решений.

#### **Сущность изобретения**

[0015] Соответственно, настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей первое множество шариков, и второе множество шариков; шарики указанного первого множества содержат фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; и шарики указанного второго множества содержат не фармацевтически активный ингредиент, а гелеобразователь и проницаемое или полупроницаемое покрытие.

[0016] Композиция выполнена таким образом, чтобы гелеобразователь, содержащийся во втором множестве шариков, при контакте с водой или какой-либо другой жидкостью, образовывал однородную вязкую массу. Это может достигаться за счет использования проницаемого или полупроницаемого покрытия, которое ограничивает, не предотвращая полностью, попадание воды в содержащие гелеобразователь шарики. Покрытие может быть рН-зависимым или рН-независимым. Предпочтительно покрытие представляет собой рН-независимое полупроницаемое покрытие.

[0017] Предпочтительно указанные первое и второе множества шариков физически

разделимы, однако визуально неразличимы невооруженным глазом.

[0018] Хотя различные множества шариков физически разделены, они должны быть неотличимы друг от друга, чтобы сделать безуспешными попытки выделить содержащее лекарственное средство шарики. Для этого шарики первого и второго множеств должны  
5 быть визуально неотличимы невооруженным глазом с точки зрения их размера, формы, цвета и т.д. Кроме того, различные шарики предпочтительно имеют сходные значения плотности.

[0019] Как более подробно описано ниже, когда гелеобразователь, присутствующий во втором множестве шариков подвергается воздействию или вступает в контакт с  
10 жидкостью, такой как вода, водный раствор или т.п., он набухает. Композиция по настоящему изобретению выполнена таким образом, что набухание гелеобразователя не приводит к образованию крупных полутвердых комков, которые могут застрять в желудочно-кишечном тракте, тем самым ограничивая или предотвращая прохождение дозированной формы и содержащегося в ней активного ингредиента. Наоборот,  
15 композиция по настоящему изобретению выполнена таким образом, что набухание гелеобразователя приводит к образованию более дисперсной, относительно однородной, но вязкой массы. Как более подробно описано ниже, это приводит к изоляции или отделению других компонентов композиции, таким образом, уменьшая возможность или предотвращая извлечение активного ингредиента.

[0020] Композиция по настоящему изобретению обладает рядом преимуществ. Во-первых, покрытие второго множества шариков, содержащих гелеобразователь, обеспечивает физически надежный компонент сдерживания злоупотребления, который может быть легко перенесен в конечную дозированную форму, т.е. путем смешивания различных множеств шариков, что является важным с точки зрения производства. Во-вторых, при принятии композиции по настоящему изобретению по назначению, т.е.  
25 без манипуляций или попыток проникновения в структуру готовой формы композиции, наличие второго множества шариков оказывает минимальное влияние или по существу не оказывает влияние на доставку фармацевтически активного ингредиента. Другими словами, фармакокинетические характеристики композиции по настоящему изобретению  
30 по существу такие же, как и у аналогичной композиции, не содержащей второго множества шариков. Таким образом, композиции, содержащие и не содержащие второе множество шариков, должны быть биоэквивалентными. В-третьих, покрытие второго множества шариков, содержащих гелеобразователь, выполнено таким образом, чтобы затруднить извлечение активного ингредиента с использованием малых или больших  
35 объемов растворителя, такого как вода.

[0021] Поскольку второе множество шариков, воплощающее собой механизм сдерживания злоупотребления, физически отличается от шариков, содержащих активный ингредиент, а взаимодействие между гелеобразователем и содержащимися активный ингредиент шариками отсутствует до момента введения композиции или предпринятия  
40 попытки вмешательства в ее структуру, настоящее изобретение может быть использовано по существу для любого фармацевтически активного ингредиента с реализацией преимущества, состоящего в сдерживании злоупотребления или предотвращении вмешательства в структуру готовой формы композиции.

[0022] Фармацевтически активный ингредиент может быть выбран из группы, состоящей из следующих веществ: альфентанил, аллилпродин, альфапродин, амфетамины (например, амфетамин, лисдексамфетамин, метамфетамин, метилендиоксиметамфетамин, декстроамфетамин или метиламфетамин), эфедрин, анилеридин, бензодиазепины (например, бретазенил, клоназепам, клоксазолам,

клоразепат, диазепам, флудиазепам, флютопразепам, лоразепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, феназепам, темазепам или клобазам), бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, карфентанил, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диацетилморфин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, дифеноксилат, диоксафетилбутират, дипренорфин, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон,  $\beta$ -гидрокси-3-метилфентанил, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, лево- $\alpha$ -ацетилметадол, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метилфенидат, метопон, морфин, мирофин, налмефен, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, о-метилналтрексон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, петидин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, пропранолол, промедол, пропередин, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, тилидин и трамадол или фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сложноэфирные пролекарства, карбоксамидные пролекарства, производные или активные метаболиты любого из перечисленных выше веществ или их смеси.

[0023] В одном из вариантов осуществления фармацевтически активный ингредиент содержит опиоид. Если активный ингредиент является опиоидом, его предпочтительно выбирают из группы, состоящей из следующих веществ: бупренорфин, буторфанол, кодеин, эторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, морфин, оксикодон или оксиморфон либо фармацевтически приемлемая соль, сложноэфирное пролекарство, карбоксамидное пролекарство, производное или активные метаболиты перечисленных выше веществ или их смеси.

[0024] Согласно еще одному варианту осуществления изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой  $\mu$ -опиоидный агонист или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство (особенно сложноэфирное или карбоксамидное пролекарство), производное или активный метаболит. Согласно другому варианту осуществления изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой полный  $\mu$ -опиоидный агонист или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство (особенно сложноэфирное или карбоксамидное пролекарство), производное или активный метаболит. Согласно другому варианту осуществления изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой частичный  $\mu$ -опиоидный агонист или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство (особенно сложноэфирное или карбоксамидное пролекарство), производное или активный метаболит. В другом варианте реализации изобретения полный  $\mu$ -опиоидный агонист является производным морфинана. В другом варианте реализации изобретения частичный  $\mu$ -опиоидный агонист является производным морфинана. В другом варианте реализации изобретения полный  $\mu$ -опиоидный агонист является производным бензоморфана. В другом варианте реализации изобретения частичный  $\mu$ -опиоидный агонист является производным бензоморфана.

[0025] В другом варианте реализации изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой гидрокодон или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте реализации изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой 17-(циклобутилметил)-4,14-дигидрокси-6-оксо-морфинан-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте реализации изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой (4*bR*,8*aS*,9*R*)-

11-(циклобутилметил)-4,8а-дигидрокси-6-оксо-6,7,8,8а,9,10-гексагидро-5*H*-9,4b-(эпиминоэтан)фенантрен-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [0026] Гелеобразователи, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают гелеобразующие полимерные материалы, которые при контакте с растворителем, таким как вода, спирт или какой-либо водный раствор, или его абсорбции набухают с образованием вязкой массы. Увеличение вязкости вблизи или вокруг первого (содержащего лекарственное средство) множества шариков затрудняет, если не делает невозможным, выделение шариков с активным ингредиентом или извлечение лекарственного вещества из указанных шариков.

10 [0027] Гелеобразователи, пригодные для использования в композиции по настоящему изобретению, включают гидрофильные целлюлозные полимеры, полиэтиленоксид (ПЭО) различной молекулярной массы (например, имеющий среднюю молекулярную массу от около 2 500 000 до около 7 500 000 дальтон), карбомеры (полимеры акриловой кислоты, сшитой полиалкениловыми эфирами сахаров или многоатомных спиртов) 15 различных марок и т.п. Предпочтительно гелеобразователь содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксида, карбоксиметилцеллюлозы натрия, альгината натрия и каррагинана. Гелеобразователь может альтернативно или дополнительно содержать камедь. Пригодные камеди включают, например, 20 ксантановую камедь, гуаровую камедь, камедь плодов рожкового дерева, геллановую камедь и глюкоманнан. Гелеобразователь может подходящим образом присутствовать в любом количестве, которое обеспечивает гелеобразование в композиции при воздействии воды. Количество гелеобразователя должно быть таким, чтобы не вызывать проблем в процессе обработки, таких как засорение формирующего покрытие, 25 инкапсулирующего или таблетизирующего оборудования. Если композиция находится в капсуле, гелеобразователь может присутствовать в количестве по меньшей мере около 15% (мас./мас.) комбинированной сухой массы активного ингредиента (или активных ингредиентов) и вспомогательных веществ (другими словами, 15% (мас./мас.) от общей сухой массы композиции) или по меньшей мере 30 мг на капсулу.

30 [0028] Содержащие гелеобразователь шарики могут также содержать связующее вещество, такое как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилпропилцеллюлоза, поливинилпирролидон и т.п.

[0029] Покрытие на гелеобразователе выполняет ряд функций. Во-первых, оно обеспечивает физический барьер, по существу, отделяющий или изолирующий 35 гелеобразователь от других компонентов композиции, а именно первой множества шариков, содержащих лекарственное средство. Во-вторых, и самое главное в контексте цели изобретения, состоящей в сдерживании злоупотребления, оно служит для регулирования (т.е. замедления или иного ограничения) попадания воды во второе множество шариков, тем самым ограничивая желирующее действие гелеобразователя.

40 [0030] Нанесенное на шарики с гелеобразователем покрытие представляет собой покрытие, которое является проницаемым или полупроницаемым для воды. Покрытие может быть рН-зависимым или рН-независимым. В альтернативном варианте реализации покрытие может содержать смесь рН-зависимых и рН-независимых материалов. Предпочтительно покрытие представляет собой рН-независимое полупроницаемое 45 покрытие.

[0031] Подходящие материалы для покрытия включают целлюлозные полимеры, такие как ацетаты целлюлозы, алканилаты целлюлозы и акрилаты целлюлозы; полиамиды; полиуретаны; сульфированные полистиролы; аммонийно-метакрилатные

сополимеры, такие как поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилхлоридметакрилат) 1:2:0,1 (например, продаваемые под товарным знаком Eurdgit<sup>®</sup> RS (Evonik Industries AG)); и сополимеры метакриловой кислоты, такие как поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилат) 1:1 (продаваемые под товарным знаком (Eudragit<sup>®</sup> L (Evonik Industries AG))). Предпочтительно покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер или сополимер метакриловой кислоты либо их смесь. Покрытие может дополнительно содержать пластификаторы, порообразующие агенты, антиадгезивы или другие вспомогательные вещества, которые улучшают функционирование или нанесения покрытия.

[0032] Величина покрытия, наносимого на шарики, может быть охарактеризована с точки зрения увеличения массы (т.е. увеличения массы шариков после нанесения покрытия) или толщины покрытия. Подходящими вариантами являются количество покрытия от около 5% до около 50% увеличения массы полимера (т.е. добавочной массы полимера, выраженной в процентах от массы шариков без покрытия, исключая массу вспомогательных веществ, добавленных вместе с полимером). Если покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер или сополимер метакриловой кислоты, его предпочтительно наносят в количестве до увеличения массы полимера от около 7,5% до около 25%. Предпочтительно покрытие имеет толщину от около 1 до около 100 мкм (микрон). Если покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер или сополимер метакриловой кислоты, его предпочтительно наносят с толщиной от около 10 до около 50 мкм.

[0033] В одном предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтически активный ингредиент представляет собой гидрокодон или его фармацевтически приемлемую соль, гелеобразователь представляет собой полиэтиленоксид, а покрытие, нанесенное на содержащие гелеобразователь шарики, содержит аммонийно-метакрилатный сополимер, сополимер метакриловой кислоты или смесь аммонийно-метакрилатного сополимера и сополимера метакриловой кислоты.

[0034] Пероральная фармацевтическая композиция может содержать первое множество шариков и второе множество шариков; шарики указанного первого множества содержат фармацевтически активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из гидрокодона и их фармацевтически приемлемых солей; а шарики указанного второго множества содержат полиэтиленоксид и полупроницаемое покрытие, выбранное из группы, состоящей из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смесей, причем шарики указанного второго множества по существу не содержат какой-либо фармацевтически активный ингредиент. Предпочтительно полиэтиленоксид присутствует в виде частиц. Шарики второго множества в композиции могут дополнительно содержать повидон.

[0035] В одном предпочтительном варианте реализации изобретения пероральная фармацевтическая композиция может содержать множество шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение битартрата гидрокодона, множество шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона, и множество шариков, содержащих гелеобразователь, причем указанные содержащие гелеобразователь шарики содержат полиэтиленоксид (предпочтительно нанесенный в виде порошка или частиц), повидон и полупроницаемое покрытие, выбранное из группы, состоящей из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смесей. Предпочтительно повидон присутствует в виде частиц. Предпочтительно шарики, обеспечивающие быстрое высвобождение, содержат от 1 до 75% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции, а шарики с контролируемым

высвобождением - от 25 до 99% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции.

[0036] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической дозированной форме, содержащей описанную выше композицию по настоящему изобретению.

5 Композиция может быть соответствующим образом помещена в капсулы для получения готовой дозированной формы. Капсулы могут быть мягкими или твердыми капсулами любого размера или формы. Подходящие капсулы включают, например, сферические или эллиптические мягкие эластичные капсулы; крахмальные, целлюлозные или  
10 желатиновые твердые капсулы (например, Coni-snap<sup>®</sup> (Capusgel Belgium NV)) и т.п. Размеры подходящих капсул могут быть выбраны на основе количества и размера шариков, которые будут включены в дозированную форму, и охватывают капсулы размеров 000, 00EL, 0EL, 0, 1, 2, 3, 4 и 5. В альтернативном варианте реализации композиция по настоящему изобретению может быть спрессована в таблетки, ей может  
15 быть непосредственно заполнено саше, или она может быть представлена в какой-либо другой дозированной форме, подходящей для перорального введения. Предпочтительно стандартная дозированная форма по настоящему изобретению содержит по меньшей мере около 20 мг гелеобразователя на единицу (т.е. на одну капсулу или на одну  
20 таблетку), а более предпочтительно - по меньшей мере около 30 мг гелеобразователя на единицу.

[0037] Пероральная дозированная форма, являющаяся капсулой, может содержать композицию, состоящую из шариков, содержащих битартрат гидрокодона, и шариков, содержащих гелеобразователь; причем указанные содержащие гелеобразователь шарики  
25 состоят по существу из сахарных гранул, полиэтиленоксида, повидона и полупроницаемого покрытия, содержащего полимер, выбранный из группы, состоящей из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их  
30 сочетания. Содержащие гелеобразователь шарики могут состоять по существу из следующих компонентов:

(i) сахарные гранулы 25,0-35,0% мас./мас.

(ii) полиэтиленоксид 40,0-50,0% мас./мас.

30 (iii) повидон 2,5-7,5% мас./мас.

(iv) аммонийно-метакрилатный сополимер 5,0-20,0% мас./мас.

(v) диоксид кремния 1,0-7,5% мас./мас.

(vi) тальк 1,0-7,5% мас./мас.

[0038] В одном примере дозированной формы шарики битартрата гидрокодона  
35 состоят из шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение битартрата гидрокодона, шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона, помещенных в капсулу с содержащими гелеобразователь шариками. В целом композиция может по существу состоять из следующих компонентов:

(i) битартрат гидрокодона 5,0-50,0 мг/капсула

40 (ii) сахарные гранулы 65,0-250,0 мг/капсула

(iii) гипромеллоза 2,0-15,0 мг/капсула

(iv) аммонийно-метакрилатный сополимер 7,5-40,0 мг/капсула

(v) диоксид кремния 2,5-25,0 мг/капсула

(vi) тальк 1,0-7,5 мг/капсула

45 (vii) полиэтиленоксид 30,0-100,0 мг/капсула

(vii) повидон 2,5-12,5 мг/капсула

причем 20% битартрата гидрокодона содержится шариках, обеспечивающих быстрое высвобождение, а 80% битартрата гидрокодона - в шариках с контролируемым

высвобождением.

[0039] Настоящее изобретение также предлагает способы лечения субъекта фармацевтически активным ингредиентом, который является или может являться объектом злоупотребления, включающие этап введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества композиции или единичной дозированной формы по настоящему изобретению, как описано выше. В случае, если фармацевтически активный ингредиент, присутствующий в композиции, представляет собой анальгетик, настоящее изобретение относится к способам лечения, предотвращения, уменьшения боли или иного ведения данного состояния, причем такой способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного для обезболивания количества композиции или единичной дозированной форме, как описано выше. Предпочтительно указанное эффективное для обезболивания количество составляет от 5 до 250 мг на единичную дозированную форму.

[0040] Настоящее изобретение также предлагает способ изготовления сдерживающих злоупотребление шариков, включающий этапы нанесения частиц гелеобразователя и раствора связующего вещества, если оно присутствует, на субстрат с образованием содержащих гелеобразователь шариков без покрытия и нанесение на указанные содержащие гелеобразователь шарики водонепроницаемого или полупроницаемого покрытия. Предпочтительно частицы гелеобразователя содержат порошок полиэтиленоксида и раствор связующего вещества поливинилпирролидона, растворенного в смеси изопропиловый спирт/вода, содержащей от 10 до 30% мас./мас. воды. Предпочтительно порошок ПЭО и раствор связующего вещества наносят одновременно на субстрат с получением содержащих гелеобразователь шариков без покрытия.

[0041] В частности, процесс или способ получения пероральной дозированной формы, содержащей множество шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение и содержащих опиоид, и множество содержащих гелеобразователь шариков, содержащих полиэтиленоксид и полимер проницаемого или полупроницаемого покрытия, может включать следующие этапы: (а) отдельное приготовление раствора, содержащего опиоид, выбранный из группы, состоящей из следующих веществ: бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, карфентанил, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диацетилморфин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, дифеноксилат, диоксафетилбутират, дипренорфин, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон,  $\beta$ -гидрокси-3-метилфентанил, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, лево- $\alpha$ -ацетилметадол, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирорфин, налмефен, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, о-метилналтрексон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, петидин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, пропередин, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, тилидин и трамадол или их фармацевтически приемлемые соли, (b) нанесение достаточного количества раствора этапа (а) на достаточное количество сахарных гранул для получения множества шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение указанного опиоида, (с) отдельное приготовление раствора связующего вещества путем растворения последнего в смеси растворителей, содержащей спирт и воду, (d) нанесение раствора связующего вещества и достаточного количества порошка полиэтиленоксида

на достаточное количество сахарных гранул для получения сахарных гранул со слоем полиэтиленоксида, (e) отдельное приготовление смеси полимера покрытия путем смешивания проникаемого или полупроницаемого полимера в смеси растворителей, содержащей спирт, ацетон и воду, (f) нанесение смеси полимера покрытия на сахарные гранулы со слоем полиэтиленоксида этапа (e) с получением множества сахарных гранул со слоем полиэтиленоксида и полимерным покрытием, и (g) смешивание шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение, с сахарными гранулами со слоем полиэтиленоксида и полимерным покрытием в различных пропорциях с получением дозированной формы. В одном из вариантов осуществления раствор связующего вещества и порошок полиэтиленоксида этапа (d) наносят на сахарные гранулы с соответствующими параметрами. Эти параметры могут включать температуру воздуха в диапазоне от 25 до 42°C; расход воздуха от 10 до 30 куб.фут/мин (0,28-0,85 м<sup>3</sup>/мин); расход раствора связующего вещества от 13 до 56 г/мин; и скорость подачи полиэтиленоксида от 6 до 48 г/мин. В одном варианте реализации изобретения спирт этапа (c) и (e) является изопропиловым спиртом. Соотношение спирта, ацетона и воды для смеси растворителей этапа (e) может быть 14,44: 3,04:1, соответственно.

[0042] Указанный выше способ может быть использован для получения дозированной формы, содержащей множество шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение опиоида и по существу не содержащих полиэтиленоксид. Активным веществом может быть опиоид, выбранный из группы, состоящей из кодеина, дигидрокодеина, гидрокодона, метадона, морфина и оксикодона или их солей, и в одном из вариантов осуществления изобретения является битартратом гидрокодона. Первое множество шариков может содержать часть шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение, и часть шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение, причем шарики, обеспечивающие быстрое высвобождение, содержат от 1 до 75% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции, а шарики с контролируемым высвобождением - от 25 до 99% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции.

[0043] В вышеупомянутом способе проникаемое или полупроницаемое полимерное покрытие может быть выбрано из группы, состоящей из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смеси. Связующее вещество этапа (c) может представлять собой повидон. Способ может дополнительно включать в себя заполнение капсул шариками, обеспечивающими быстрое высвобождение, и сахарными гранулами со слоем полиэтиленоксида этапа (g) с получением капсулы.

[0044] Сдерживающие злоупотребление шарики, полученные в соответствии с указанным выше способом, могут быть помещены в капсулы с содержащими активный ингредиент шариками или запрессованы в таблетки с получением дозированной формы, стойкой к злоупотреблению.

[0045] В еще одном аспекте изобретение относится к композиции, гелеобразователя, пригодной для придания стойкости к злоупотреблению композиции, содержащей фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления, причем указанная композиция гелеобразователя содержит множество шариков, содержащих гелеобразователь с проникаемым или полупроницаемым покрытием. Ниже подробно описаны подходящие композиции гелеобразователя. В качестве гелеобразователя может использоваться полиэтиленоксид, который предпочтительно наносят на субстрат в виде частиц вместе со связующим веществом.

[0046] Настоящее изобретение также относится к пероральной фармацевтической композиции, предназначенной для применения с целью лечения боли, причем указанное

применение предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей первое второе множества шариков. Шариками первого множества по существу не содержат полиэтиленоксид и содержат активное вещество, выбранное из группы, состоящей из следующих веществ: бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, 5 буторфанол, карфентанил, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диацетилморфин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, дифеноксилат, диоксафетилбутират, дипренорфин, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, β-гидрокси- 10 3-метилфентанил, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, лево-α-ацетилметадол, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, налмефен, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, о-метилналтрексон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, петидин, фенадоксон, феноморфан, 15 феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, тилидин и трамадол или их фармацевтически приемлемые соли. Шариками второго множества по существу не содержат какой-либо фармацевтически активный ингредиент, а содержат полиэтиленоксид и проницаемое или полупроницаемое покрытие, выбранное из группы, состоящей из аммонийно- 20 метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смеси. В такой композиции активное вещество выбирают из группы, состоящей из кодеина, дигидрокодеина, гидрокодона, метадона, морфина и оксикодона и их солей. В одном варианте реализации изобретения активное вещество представляет собой битартрат гидрокодона.

#### 25 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0047] На Фиг. 1 схематически изображен содержащий гелеобразователь, сдерживающий злоупотребление шарик по настоящему изобретению.

[0048] На Фиг. 2 приведен график, иллюстрирующий высвобождение лекарственного средства *in vitro* из двух композиций по настоящему изобретению в сравнении с двумя 30 сравнительными композициями, не содержащими компонент гелеобразователя.

[0049] На Фиг. 3 приведен график, иллюстрирующий высвобождение лекарственного средства *in vivo* (среднее значение концентрации в плазме) из композиции по настоящему изобретению в сравнении со сравнительной композицией, не содержащей компонент гелеобразователя.

35 [0050] На Фиг. 4 приведен график, иллюстрирующий высвобождение лекарственного средства *in vivo* (среднее значение концентрации в плазме) из другой композиции по настоящему изобретению в сравнении со сравнительной композицией, не содержащей компонент гелеобразователя.

[0051] На Фиг. 5А изображен желирующий эффект композиции битартрата гидрокодона по настоящему изобретению при смешивании с различными количествами 40 воды (1, 2 и 5 мл).

[0052] На Фиг. 5В изображен желирующий эффект композиции битартрата гидрокодона по настоящему изобретению при смешивании с 1 мл воды и влияние на возможность заполнения шприца получившейся вязкой массой.

45 [0053] На Фиг. 6А проиллюстрировано начальное состояние композиции битартрата гидрокодона по настоящему изобретению (доза 20 мг) в воде (100 мл).

[0054] На Фиг. 6В показана композиция Фиг. 6А спустя один час.

[0055] На Фиг. 7А проиллюстрировано начальное состояние композиций битартрата

гидрокодона по настоящему изобретению (доза 50 мг) в воде (100 или 200 мл). На Фиг. 7В показаны композиции Фиг. 7А спустя один час.

5 [0056] На Фиг. 8А приведен сравнительный пример, иллюстрирующий состояние таблетки оксикодона (30 мг) согласно предшествующему уровню техники, содержащей гелеобразователь, в воде (100 мл).

[0057] На Фиг. 8В приведен сравнительный пример, иллюстрирующий состояние таблетки оксикодона (80 мг) согласно предшествующему уровню техники, содержащей гелеобразователь, в воде (100 мл).

10 [0058] На Фиг. 9 приведен график, иллюстрирующий экстракцию лекарственного вещества из композиций битартрата гидрокодона по настоящему изобретению по сравнению с композициями оксикодона, известными из предшествующего уровня техники.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

15 [0059] Термин «шарик», используемый в данном описании, означает дискретную единицу, например, частицу, гранулу, крупичу и т.п., а термины «множество шариков» и «шарики множества» означают множество (два или более) указанных шариков.

[0060] Термин «гель», используемый в данном описании, означает трехмерную сеть или структуру, образованную из синтетического и/или природного полимера, которая может поглощать и удерживать значительное количество воды (по отношению к 20 количеству полимера) при воздействии водной окружающей среды. Гели по существу являются разбавленными сшитыми системами, которые могут быть классифицированы как «слабые» или «сильные» в зависимости от их свойств текучести в устойчивом состоянии (слабые более текучие или относительно менее вязкие, сильные - менее текучие или относительно более вязкие). Термин «гелеобразователь» следует понимать 25 как материал, который образует или способен образовывать гель при гидратации.

[0061] Термин «проницаемый», используемый в данном описании, означает способность покрытия пропускать другое вещество, в частности, воду или другие растворители. Используемый в данном описании термин «полупроницаемый» означает покрытие с избирательной проницаемостью, которое пропускает некоторые вещества 30 (например, растворителям) и не пропускает другие (в частности, растворенные вещества). Проницаемые покрытия включают полупроницаемые и пористые (имеющие промежутки или проходы, через которые может проходить жидкость) покрытия. В противоположность этому, используемый в данном описании термин «непроницаемый» означает покрытие, не пропускающее другие вещества.

35 [0062] Термин «рН-зависимый», используемый в данном описании, означает параметр, который изменяется в зависимости от рН (например, покрытие, которое растворяется или является проницаемым только в пределах определенного диапазона рН). В противоположность этому термин «рН-независимый», используемый в данном описании, означает параметр, который не изменяется в зависимости от рН (например, материал 40 покрытия, обладающий сходными характеристиками проницаемости независимо от рН окружающей среды).

[0063] Термины «фармацевтически активный ингредиент», «активный ингредиент» и «лекарственное средство» (используются как взаимозаменяемые) означают вещество, 45 которое при введении субъекту производит заметный физиологический или фармакологический эффект. «Фармацевтически активный ингредиент» означает также пролекарства, которые, хотя и не являются непосредственно активными с точки зрения получения физиологического или фармакологического эффекта, обеспечивают указанные эффекты после преобразования в организме субъекта в активный фрагмент.

Фармацевтически активные ингредиенты отличаются от неактивных компонентов или вспомогательных веществ, которые могут играть определенную роль в производстве композиции по настоящему изобретению и/или высвобождении из нее активного ингредиента, не вызывают никакого физиологического или фармакологического

5 эффекта при введении композиции субъекту.

[0064] Термин «порошок», используемый в данном описании, означает разделенное на части твердое вещество, которое, как правило, классифицируются в соответствии с размером и/или формой его частиц. В контексте настоящего изобретения по существу все частицы порошка проходят через сито 10 меш (т.е. сито, имеющее размер отверстий

10 2 мм (2000 мкм)).

[0065] Используемый в данном описании термин «пролекарство» означает химическое производное молекулы лекарственного средства (фармацевтически активного ингредиента), которое подвергается метаболической трансформации в организме субъекта, таким образом, высвобождая активный фрагмент. Термин «сложноэфирное пролекарство», соответственно, означает неактивную эфирную форму (т.е. -CO-OR, где R представляет собой органический заместитель) фармацевтически активного ингредиента, которая подвергается трансформации, например, гидролизу, в организме субъекта с высвобождением активного лекарственного средства. Термин «карбоксамидное пролекарство» означает неактивную форму фармацевтически

15 20 активного ингредиента, связанную с фрагментом -NRR' через карбонильную группу (т.е. -CO-NRR'; где R и R' являются одинаковыми или различными и представляют собой водород или органический заместитель).

[0066] Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей первое множество шариков и второе множество шариков; шарiki указанного первого множества содержат фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; и шарiki указанного второго множества содержат гелеобразователь и проницаемое или полупроницаемое покрытие, по существу окружающее гелеобразователь, но не содержат фармацевтически активный ингредиент.

30 [0067] Шарiki второго множества содержат гелеобразователь с покрытием, свойства которого различаются в зависимости от использования композиции и/или обращения с ней. При обработке содержащих гелеобразователь шариков с получением готовой дозированной формы гелеобразователь физически отделен от внешней среды покрытием. Это препятствует попаданию влаги из окружающей среды и означает, что содержащие

35 гелеобразователь шарiki остаются устойчивыми. В процессе производства/обработки важно не активировать гелеобразователь (т.е. не вызвать его набухание или желирование), чтобы избежать технологических проблем, таких как засорение оборудования.

[0068] Композиция по настоящему изобретению предназначена для перорального введения. При приеме композиции в неизменном виде и в соответствии с назначением различные шарiki распределяются по области желудочно-кишечного тракта. Вода из окружающей среды абсорбируется через покрытие содержащих гелеобразователь шариков и при контакте с гелеобразователем приводит к набуханию шариков. Набухание шариков может приводить к разрушению покрытия, что только ускоряет поступление воды. Указанное желирующее действие приводит к образованию вязкой массы в шариках и вблизи них. Однако, поскольку гелеобразователь находится во множестве шариков, распределенных по желудочно-кишечному тракту (в отличие от монолитной формы, такой как таблетка), он не создает локализованную массу или

комков, который может приставать к стенкам или вызвать закупорку. Указанное распределение содержащих гелеобразователь шариков означает, что вязкая масса, образовавшаяся после введения композиции по настоящему изобретению, не локализована в такой степени, в какой она могла бы помешать высвобождению *in vivo* лекарственного средства из содержащих активный ингредиент шариков.

[0069] С другой стороны, в случае вмешательства в структуру композиции по настоящему изобретению, гелеобразователь затрудняет или делает безуспешными попытки извлечь лекарственное вещество. Например, при добавлении композиции в небольшой объем воды гелеобразователь осуществляет желирование, как описано выше. В этом случае образуется вязкая масса, которой нельзя заполнить шприц. Кроме того, лекарственное вещество, растворенное в воде или присутствующее в виде неизменных шариков, не может быть извлечено путем декантирования или фильтрования ввиду вязкой природы образованной массы. Любая попытка извлечь лекарственное вещество, включающая дробление композиции с последующим добавлением воды или другого растворителя, приводит к тому же результату, когда активный ингредиент оказывается связанным в вязкой массе, которую невозможно ввести инъекцией или отделить от препарата.

[0070] Таким образом, при поступлении воды во второе множество шариков гелеобразователь набухает с образованием вязкой массы, препятствующей или предотвращающей извлечение активного ингредиента из композиции, но если композицию вводят по назначению, изменения, происходящие с гелеобразователем, не влияют на высвобождение лекарственного средства. Существует целый ряд признаков, указывающих на различия между композицией по настоящему изобретению и композициями предшествующего уровня техники. В композициях по настоящему изобретению желирование происходит при добавлении в воду, даже при отсутствии попыток вмешательства в структуру, т.е. композиция ведет себя одинаково при добавлении содержащих гелеобразователь шариков в воду в неизменном или измельченном виде. С другой стороны, неожиданно было обнаружено, что присутствие содержащих гелеобразователь шариков не оказывает никакого отрицательного влияния на высвобождение лекарственного средства из композиции и последующую его биодоступность. В некоторых композициях предшествующего уровня техники гелеобразователь полностью изолирован, так что он не выполняет никаких функций, пока не будет предпринята попытка вмешательства в структуру дозированной формы, и, в частности, пока не будет предпринята попытка раздробить дозированную форму. В отличие от этого, по настоящему изобретению, гелеобразователь выполняет важную роль в затруднении или предотвращении экстракции активного ингредиента, даже если композиция не измельчена. Некоторые композиции предшествующего уровня техники представлены в виде таблеток, в которых активный ингредиент тщательно смешан с гелеобразователем. Такой подход имеет ряд недостатков: во-первых, могут возникнуть проблемы совместимости лекарственного вещества и гелеобразователя; во-вторых, присутствие гелеобразователя в такой конфигурации неизбежно приведет к изменению фармакокинетических характеристик композиции; и, в-третьих, придание гелеобразователю формы монолитной массы может ухудшить его способность к диспергированию и, тем самым, снизить его эффективность в плане сдерживания злоупотребления. Проблема совместимости не возникает в настоящем изобретении, поскольку активный фармацевтический ингредиент и гелеобразователь физически удалены друг от друга: они находятся в отдельных множествах шариков. Физическое разделение активного ингредиента и гелеобразователя, также означает, что присутствие

гелеобразующего компонента не влияет на высвобождение лекарственного препарата. Кроме того, присутствие гелеобразователя в композиции по настоящему изобретению приводит к улучшению характеристик диспергирования гелеобразователя и формирования диффузного вязкого материала при контакте с жидкостью, а также  
5 препятствования экстракции активного ингредиента. Желирующее действие композиции по настоящему изобретению приводит к образованию диффузного геля, имеющего по существу однородную вязкость даже в относительно больших объемах (например, до около 200 мл). Это отличает данное решение от некоторых композиций предшествующего уровня техники, в которых возможно было локализованное  
10 образование геля и надосадочной части (супернатанта), где вязкость могла оставаться практически неизменной. Недостаток таких композиций заключался в возможности извлечения некоторого количества активного ингредиента из супернатанта.

[0071] Фармацевтически активный ингредиент выбирают из группы, состоящей из следующих веществ: альфентанил, аллилпродин, альфапродин, амфетамины (например,  
15 амфетамин, лисдексамфетамин, метамфетамин, метилendioксиметамфетамин, декстроамфетамин или метиламфетамин), эфедрин, анилеридин, бензодиазепины (например, бретазенил, клоназепам, клоксазолам, клоразепат, диазепам, флудиазепам, флютопразепам, лоразепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, феназепам, темазепам или клобазам), бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, карфентанил,  
20 клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диацетилморфин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, дифеноксилат, диоксафетилбутират, дипренорфин, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон,  $\beta$ -гидрокси-3-метилфентанил,  
25 гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, лево- $\alpha$ -ацетилметадол, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метилфенидат, метопон, морфин, мирфин, налмефен, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, о-метилналтрексон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, петидин,  
30 фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, пропранолол, промедол, пропередин, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, тилидин и трамадол или фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, производные или активные метаболиты любого из перечисленных выше веществ или их смеси.

[0072] Особенно предпочтительными активными ингредиентами являются выбранные из группы, состоящей из следующих веществ: бупренорфин, буторфанол, кодеин, эторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, морфин, оксикодон или оксиморфон  
либо их фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, производное или активный метаболит или их смеси. Гидрокодон и его фармацевтически приемлемые соли, такие  
40 как битартрат гидрокодона, являются особенно предпочтительными активными ингредиентами ввиду возможности злоупотребления этими соединениями.

[0073] Кроме того, предпочтительными активными ингредиентами являются выбранные из группы, состоящей из 17-(циклобутилметил)-4,14-дигидрокси-6-оксоморфинан-3-карбоксамиды и его фармацевтически приемлемой соли.

[0074] Кроме того, предпочтительными активными ингредиентами являются выбранные из группы, состоящей из (4*bR*,8*aS*,9*R*-11-(циклобутилметил)-4,8*a*-дигидрокси-6-оксо-6,7,8,8*a*,9,10-гексагидро-5*H*-9,4*b*-(эпиминоэтан)фенантрин-3-карбоксамиды и его фармацевтически приемлемой соли.

[0075] В случае хиральных соединений активный ингредиент может присутствовать в виде единственного энантиомера или смеси энантиомеров.

[0076] Сдерживающее злоупотребление множество шариков (т.е. содержащее гелеобразователь) композиции является неактивным в том смысле, что шарики не должны содержать фармацевтически активный ингредиент. Эти шарики содержат ядро из гелеобразователя, покрытое проницаемым или полупроницаемым покрытием. Другими словами, покрытие, нанесенное на содержащие гелеобразователь шарики, представляет собой физический барьер, в некоторой степени проницаемый для воды или других растворителей. В случае рН-независимого полупроницаемого покрытия функция покрытия по существу не зависит от изменений рН.

[0077] Отдельная и разделяемая природа содержащих гелеобразователь шариков означает, что гелеобразователь не заключен в относительно большой монолитной форме, как в случае таблетки. В результате гель или вязкая масса, образованный(ая) при воздействии воды (или в какого-либо иного растворителя) на композицию по настоящему изобретению, является более диспергированным(ой) или диффузным(ой) с, по существу, постоянной вязкости по сравнению с содержащей гелеобразователь таблеткой, где образование геля может быть относительно локализовано и ограничено относительно тонким слоем вокруг открытой(ых) поверхности(ей). Более диспергированная, диффузная природа геля, образованного по настоящему изобретению, вызвана (i) большей площадью открытой поверхности гелеобразующего материала в шариках по настоящему изобретению в сравнении с монолитной таблеткой; и (ii) легко доступной природой гелеобразователя. Проницаемый или полупроницаемый характер покрытия означает, что содержащие гелеобразователь шарики будут поглощать по меньшей мере небольшое количество воды, независимо от того, имеет ли место вмешательство в структуру композиции или нет. Образование геля и композиции и вокруг нее помогает противодействовать попыткам извлечения активного ингредиента из композиции, будь то в неповрежденной или измельченной форме. Это отличает данное решение от некоторых композиций предшествующего уровня техники, в которых гелеобразующий компонент подвергается воздействию только при дроблении дозированной формы или ином вмешательстве в ее структуру.

[0078] Еще одним преимуществом композиции по настоящему изобретению является отдельная и разделяемая природа содержащих активный ингредиент шариков, с одной стороны, и содержащих гелеобразователь шариков, с другой стороны. Это означает отсутствие какого-либо прямого физического взаимодействия между фармацевтически активным ингредиентом и гелеобразователем. Таким образом, устраняется проблема химической несовместимости этих веществ. Кроме того, указанное разделение активного ингредиента и гелеобразователя означает отсутствие какого-либо отрицательного влияния на высвобождение и/или биологическую доступность активного ингредиента, а эта проблема может возникать в случае, когда активный ингредиент и гелеобразователь присутствуют в однородной смеси.

[0079] Гелеобразователи, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают гелеобразующие полимерные материалы, которые набухают при контакте растворителем, таким как вода, спирт или какой-либо водный раствор, или при его абсорбции, образуя вязкое вещество. Гель, образованный при гидратации гелеобразователя, может быть сильным или слабым гелем. Образование такого геля или вязкой массы вблизи или вокруг первого (содержащего лекарственное средство) множества шариков затрудняет, если не делает невозможным, выделение шариков с активным ингредиентом или извлечение лекарственного вещества из композиции, в

частности, когда активный ингредиент присутствует в виде обеспечивающих контролируемое высвобождение шариков. Гелеобразователи, пригодные для использования в композиции по настоящему изобретению, включают гидрофильные целлюлозные полимеры, полиэтиленоксид (ПЭО) различной молекулярной массы (например, имеющий среднюю молекулярную массу от около 100 000 до около 10 000 000 дальтон, предпочтительно в диапазоне от 750 000 до 7 500 000 дальтон), карбомеры (полимеры акриловой кислоты, сшитой полиалкениловыми эфирами сахаров или многоатомных спиртов) различных сортов; камеди, такие как ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь плодов рожкового дерева, геллановая камедь и глюкоманнан; и т.п. Предпочтительно гелеобразователь содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксида, карбоксиметилцеллюлозы натрия, альгината натрия и каррагинана.

[0080] Было установлено, что полиэтиленоксид особенно полезен в композиции по настоящему изобретению, в силу своей способности к быстрому гелеобразованию с образованием диффузной вязкой массы, препятствующей извлечению фармацевтически активного ингредиента. Предпочтительно используемый ПЭО имеет среднюю молекулярную массу от 750 000 до 7 500 000, более предпочтительно от около 1 000 000 до около 6 500 000.

[0081] Гелеобразователь может быть гранулирован с получением гранул, на которые затем может наноситься покрытие. В альтернативном варианте реализации содержащие гелеобразователь шарики могут формироваться на базе ядра/субстрата с использованием методов дозирования порошков или нанесения методом распыления, известных в данной области техники. Ядро может быть «инертным» в том смысле, что его единственная функция состоит в том, чтобы служить субстратом для построения шариков (например, непарели или сахарные гранулы, шарики микрокристаллической целлюлозы и т.п.). В альтернативном варианте реализации ядро может быть выполнено из материала, выполняющего дополнительные функции, а также выступающего в качестве субстрата (например, ядро может быть выполнено из буферного агента, такого как винная кислота).

[0082] Если инертное ядро используется в качестве субстрата для содержащих гелеобразователь шариков, гелеобразователь может быть нанесен на инертное ядро в любой подходящей форме. Например, он может быть нанесен в виде порошка, суспензии или раствора гелеобразователя в подходящей(ем) среде/растворителе. Предпочтительно гелеобразователь находится в содержащих гелеобразователь шариках в виде порошка.

[0083] Как правило, содержащие гелеобразователь шарики могут быть получены путем нанесения гелеобразователя на ядро для последующего нанесения покрытия. Использование инертного ядра в содержащих гелеобразователь шариках является предпочтительным, когда подобный подход используется при изготовлении содержащих активный ингредиент шариков (т.е. нанесение слоя активного ингредиента на инертное ядро), ввиду сложностей, которые могут возникнуть с получением шариков одинаковой формы и размера при изготовлении содержащих гелеобразователь шариков методом грануляции, а содержащих активный ингредиент шариков - с использованием инертного ядра.

Как правило, могут использоваться субстраты/«зерна» непарели, имеющие средний диаметр 0,5-0,6 мм, 0,6-0,71 мм или 0,71-0,85 мм. Необходимо избегать визуально заметного различия между шариками с активным ингредиентом и шариками с гелеобразователем, поскольку оно позволит различить и разделить разные типы

шариков.

[0084] Для дополнительного улучшения гидратации и гелеобразования может быть предпочтительным, чтобы гелеобразователь присутствовал в виде частиц (т.е. отдельных частиц, таких как порошок), а не в виде пленки. Если в шариках второго множества гелеобразователь присутствует в виде частиц гелеобразователя, нанесенных на субстрат, 5 шарики могут дополнительно содержать связующее вещество, содействующее адгезии гелеобразователя к субстрату. Связующее вещество может также уменьшить возможную гидратацию гелеобразователя в процессе производства, тем самым помогая сохранять дискретную природу частиц гелеобразователя и свойства при гидратации получаемых 10 в результате шариков. Подходящее связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из дисахаридов, таких как сахароза и лактоза; полисахаридов, таких как крахмал и микрокристаллическая целлюлоза; сахарных спиртов, такие как сорбит и ксилит. Предпочтительно связующее вещество выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и поливинилпирролидона. 15 Особенно предпочтительным связующим веществом является повидон (поливинилпирролидон), такой как продаваемый под торговой маркой Kollidon (BASF SE), например, Kollidon K30. Связующее вещество, если оно присутствует, может быть использовано в любом количестве, которое успешно связывает гелеобразователь с субстратом. В случае его использования связующее вещество обычно присутствует в 20 количестве от 1 до 25% от сухой массы присутствующего гелеобразователя и предпочтительно в количестве от 10 до 15% от сухой массы гелеобразователя. В случае его использования связующее вещество предпочтительно наносят на субстрат в виде раствора одновременно с нанесением порошка гелеобразователя. Предпочтительно 25 растворитель, используемый для получения раствора связующего вещества, содержит малое количество воды или не содержит воду, таким образом сводя к минимуму гидратацию или растворение гелеобразователя. Подходящие системы растворителей для использования при нанесении связующего вещества включают изопропиловый спирт и смеси изопропиловый спирт/вода с содержанием воды 30 об.% или меньше. Предпочтительным раствором связующего вещества является повидон (от около 1 до 30 около 10% мас./мас.) в смеси изопропиловый спирт/вода 5:1.

[0085] Предпочтительно содержащие гелеобразователь шарик содержат инертное ядро, такое как сахарные гранулы, поддерживающие гелеобразователь, такой как полиэтиленоксид (ПЭО), покрытый полупроницаемым покрытием, например, из аммонийно-метакрилатного сополимера или сополимера метакриловой кислоты. 35 Гидратация и диспергирование ПЭО происходят быстрее, если вещество имеет форму агрегированных частиц, а не планки, вжатой в таблетку. Кроме того, ПЭО в виде частиц может способствовать образованию дисперсного или диффузного геля. Соответственно, полиэтиленоксид предпочтительно присутствует в виде слоя частиц ПЭО между инертным ядром и полупроницаемым покрытием. Один из вариантов реализации такого 40 содержащего гелеобразователь шарика проиллюстрирован на Фиг. 1. Содержащий гелеобразователь шарик (1) содержит субстрат (2), предпочтительно выполненный из инертного материала, единственная функция которого состоит в том, чтобы служить основой для других элементов шарика. Гелеобразователь (3) наносят на субстрат (2) предпочтительно в виде частиц (например, порошка полиэтиленоксида). Это может 45 достигаться путем нанесения порошка гелеобразователя на субстрат (2). В случае использования связующего вещества его можно наносить в виде раствора (в подходящем растворителе) одновременно с нанесением гелеобразователя. Затем наносят проницаемое или полупроницаемое покрытия (4) на слой гелеобразователя (3).

[0086] Предпочтительно пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, содержащая второе множество шариков, в которых гелеобразователь представляет собой полиэтиленоксид в виде частиц, а покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер и/или сополимер метакриловой кислоты, также содержит повидон. Повидон действует как связующее вещество, способствующее и улучшающее желирующее действие шариков.

[0087] Гелеобразователь может подходящим образом присутствовать в любом количестве, которое обеспечивает гелеобразование в композиции под действием воды в той степени, что вязкость композиции, смешанной с небольшим количеством воды (например, от 0,5 до 10 мл при 20°C), предотвращает заполнения шприца (например, с иглой размера 18 (диаметр 1,270 мм)) этой смесью. Предпочтительно гелеобразователь присутствует в количестве, которое не вызывает проблем в процессе производства композиции (таких как засорение формирующего покрытие, инкапсулирующего или таблетизирующего оборудования). Если композиция находится в капсуле, гелеобразователь может присутствовать в количестве по меньшей мере 15% (мас./мас.) комбинированной сухой массы активного ингредиента (или активных ингредиентов) и вспомогательных веществ (другими словами, 15% (мас./мас.) от общей сухой массы композиции) или по меньшей мере 20 мг, предпочтительно по меньшей мере 30 мг на капсулу.

[0088] Нанесенное на гелеобразователь покрытие представляет собой проницаемое или полупроницаемое покрытие. Подходящие материалы проницаемого и полупроницаемого покрытия известны в данной области техники. К ним относятся, например, целлюлозные полимеры, такие как ацетаты целлюлозы, алканилаты целлюлозы и акрилаты целлюлозы; полиамиды; полиуретаны; сульфированные полистиролы; аммонийно-метакрилатные сополимеры, такие как поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилхлоридметакрилат) 1:2:0,1 (например, продаваемые под товарным знаком Eurdgit<sup>®</sup> RS (Evonik Industries AG); и сополимеры метакриловой кислоты, такие как поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилат) 1:1 (продаваемые под товарным знаком Eudragit<sup>®</sup> L (Evonik Industries AG)). Предпочтительно покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер или сополимер метакриловой кислоты либо их смесь.

[0089] Величина покрытия, наносимого на шарики, может быть охарактеризована с точки зрения увеличения массы (т.е. массы материала, нанесенного на шарики без покрытия) или толщины покрытия. С точки зрения производства нанесение покрытия до достижения указанного увеличения массы имеет большую практическую ценность, поскольку это легче определять и контролировать в ходе технологического процесса.

[0090] При выражении через увеличение массы покрытие может быть охарактеризовано как только масса нанесенного(ых) полимера(ов) или как масса раствора/суспензии полимеров (которые могут содержать вспомогательные вещества, такие как порообразователи, антиадгезивы и т.д., в дополнение к полимеру(ам)). Подходящими вариантами являются количество покрытия от около 5% до около 50% увеличения массы полимера (т.е. добавочной массы полимера, выраженной в процентах от массы шариков без покрытия, исключая массу вспомогательных веществ, добавленных вместе с полимером). Если покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер, сополимер метакриловой кислоты или их смесь, его предпочтительно наносят в количестве до увеличения массы полимера от около 7,5% до около 25%.

[0091] Количество покрытия может также быть охарактеризовано с точки зрения толщины покрытия. Однако, как будет понятно специалисту в данной области, шарики

без покрытия не являются идеальными сферами, и материалы покрытия не наносятся идеально равномерно по всей поверхности шариков. Таким образом, толщина покрытия может несколько отличаться в разных областях одного шарика, а также у разных шариков. Для реализации настоящего изобретения подойдет любая толщина покрытия, обеспечивающая получение прочных, разделяемых шариков, способствующая проникновению воды и гидратации гелеобразователя. Предпочтительно покрытие имеет толщину от около 1 до около 100 мкм (микрон). Если покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер или сополимер метакриловой кислоты, его предпочтительно наносят с толщиной от около 10 до около 50 мкм.

[0092] Как будет понятно специалисту в данной области, покрытие может дополнительно содержать вспомогательные вещества, предназначенные для регулирования проницаемости покрытия и/или получения требуемых технологических характеристик покрытия. Например, покрытие может дополнительно содержать один или несколько дополнительных веществ, выбранных из группы, состоящей из порообразователей, пластификаторов, смазывающих веществ, способствующих скольжению веществ, антиадгезивов и т.п.

[0093] Покрытие может содержать водорастворимый порообразователь, предназначенный для содействия проницаемости и, таким образом, гидратации гелеобразователя. Подходящие порообразующие агенты включают гидроксипропилметилцеллюлозу или другие производные целлюлозы, поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленгликоль (ПЭГ), ПВА-ПЭГ-сополимеры, коповидон и т.п. Могут использоваться смеси одного или большего количества порообразователей. Использование порообразователя может быть особенно предпочтительным в случае рН-зависимого покрытия. Некоторые рН-зависимые покрытия, такие как энтеросолюбильные покрытия, как правило, остаются неизменными, предотвращая попадание воды, пока не будут подвержены воздействию определенного рН. В таком случае проблема недостаточной проницаемости может быть решена путем добавления порообразователя, тем самым придавая подходящую степень проницаемости покрытию, в противном случае непроницаемому. Если в композиции присутствует порообразователь, его обычно используют в количестве от 1 до 20% мас./мас. сухой массы используемого полимера/материала покрытия.

[0094] В случае, если покрытие содержит пластификатор, подходящие пластификаторы включают, например, фталаты, такие как алкил- или диалкилфталаты, включая диметилфталат, этилфталат, диэтилфталат и дибутилфталат; цитраты, включая триэтилцитрат и ацетилтриэтилцитрат; и другие пластификаторы, известны в данной области, такие как дибутилсебацат, триацетин и т.п. Если покрытие содержит аммонийно-метакрилатный сополимер, сополимер метакриловой кислоты или их смесь, особенно предпочтительными пластификаторами являются выбранные из группы, состоящей из диэтилфталата, дибутилфталата, триэтилцитрата и дибутилсебацата. Пластификатор может быть использован в количестве от около 10 до около 30% (мас./мас.) от количества нанесенного полимера.

[0095] Характер покрытия на содержащих гелеобразователь шариках таков, что композиция по настоящему изобретению выполнена с возможностью обеспечения контролируемого воздействия на гелеобразователь воды (или другой жидкости из его окружающей среды), если композиция используется без изменений и согласно предписаниям.

[0096] Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы полагают, что при воздействии воды (или другой жидкости) на неповрежденные шарики второго

множества проницаемая или полупроницаемая природа покрытия позволяет некоторому количеству воды пройти через него, иницируя гидратацию гелеобразователя. Когда покрытие больше не может сдерживать набухание гелеобразователя, оно разламывается или трескается, тем самым облегчая дальнейшую гидратацию. При дальнейшей гидратации покрытие может разрушиться до такой степени, что некоторое количество гелеобразователя высвобождается в близлежащую область. Считается, что такое диспергирование гелеобразователя приводит к образованию более диффузного, по существу однородного геля по сравнению с ситуацией, когда гелеобразователь представлен в виде уплотненной массы, например, в виде таблетки. В случае вмешательства в структуру композиции открытие гелеобразователя воздействию воды может происходить быстрее и менее контролируемым образом. В любом случае присутствие содержащих гелеобразователь шариков сдерживает или предотвращает извлечение активного ингредиента в форме, пригодной для злоупотребления.

[0097] При смешивании композиции (в неповрежденной или измельченной форме) с относительно небольшим объемом воды образуется вязкая масса, которая чрезвычайно затрудняет, если не делает невозможным, заполнения шприца каким-либо количеством фармацевтически активного ингредиента. Особенно предпочтительно, чтобы композиция содержала такое количество гелеобразователя, которое «впитывает» по существу весь объем воды, необходимый для растворения и извлечения имеющегося количества активного ингредиента. Например, композиция может содержать такое количество гелеобразователя, которое «впитает» или абсорбирует минимальный объем воды, необходимой для растворения по существу всего активного ингредиента, присутствующего в композиции. Таким образом, над вязкой массой (сильным гелем) не останется супернатанта, образующегося при желировании гелеобразователя. Другими словами, не удастся получить остаточный раствор лекарственного средства, который можно отфильтровать или декантировать, чтобы отделить его от вязкого материала. В предпочтительном варианте реализации изобретения композиция содержит количество гелеобразователя, достаточное для того, чтобы при смешивании композиции (например, перемешивании или встряхивании при 20°C с последующим выстаиванием в течение 10 мин) с водой в количестве от около 1 до около 10 мл не образовывался супернатант, т.е. по существу весь объем воды поглощался гелеобразователем с образованием вязкой массы без остаточного отделяемого раствора активного ингредиента.

[0098] С другой стороны, попытка извлечения активного ингредиента путем смешивания композиции (в неповрежденной или измельченной форме) с относительно большим объемом воды с целью растворения активного ингредиента и отделения его от остальных компонентов декантацией или фильтрованием приводит к образованию большей, более дисперсной вязкой массы (слабый гель), захватывающей по меньшей мере некоторое количество лекарственного средства (например, нерастворенное лекарственное средство, которое до сих пор могло присутствовать в виде интактных содержащих лекарственное средство шариков, в частности, при наличии компонента контролируемого высвобождения (CR) в композиции). Любое количество гелеобразователя может иметь конечную способность поглощать, удерживать или впитывать воду. При использовании достаточно большого объема воды возможно преодоление указанного порога и образование супернатанта. Если композиция по настоящему изобретению смешана с относительно большим объемом воды, превышающим «емкость» имеющегося количества гелеобразователя, и если композиция содержит компонент быстрого высвобождения (IR), по меньшей мере некоторая IR-часть активного ингредиента может быть растворена в супернатанте.

Тем не менее, даже в случае, когда супернатант можно отделить от вязкого материала, композиция может быть выполнена так, что извлеченный таким образом раствор активного ингредиента окажется слишком разбавленным и имеющим столь низкую концентрацию (т.е. концентрацию лекарственного средства), что не окажет наркотического действия при введении путем инъекции. Таким образом, изобретение обеспечивает дозированную форму, содержащую первое множество шариков и второе множество шариков; указанное первое множество шариков содержит фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; и указанное второе множество шариков (не содержащее фармацевтически активный ингредиент) содержит гелеобразователь и проницаемое или полупроницаемое покрытие; в которой указанные первое и второе множества шариков физически разделимы, однако визуально неразличимы невооруженным глазом; и в которой при помещении дозированной формы в 100 мл воды на 30 мин при 20°C количество извлеченного фармацевтически активного ингредиента составляет менее 25% (мас./мас.).

[0099] В одном из предпочтительных вариантов осуществления фармацевтически активный ингредиент, содержащийся в шариках первого множества, представляет собой гидрокодон или его фармацевтически приемлемую соль, а шарики второго множества содержат полиэтиленоксид, повидон (поливинилпирролидон) и полимер, выбранный из группы, состоящий из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смеси.

[0100] Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей первое множество шариков, и второе множество шариков; шарики указанного первого множества содержат фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; и шарики указанного второго множества содержат гелеобразователь и проницаемое или полупроницаемое покрытие, но не содержат фармацевтически активный ингредиент; в которой указанные первое и второе множества шариков физически разделимы, однако визуально неразличимы невооруженным глазом. Другими словами, пероральная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один содержащий активный ингредиент компонент (первое множество шариков, как описано выше) и компонент, не содержащий какой-либо фармацевтически активный ингредиент (второе множество содержащих гелеобразователь шариков, как описано выше). Тем не менее, для регулирования количества присутствующего лекарственного средства и профиля высвобождения композиция может содержать несколько содержащих активный ингредиент составляющих.

[0101] Например, содержащий активный ингредиент компонент может содержать больше, чем одно множество содержащих активный ингредиент шариков, причем каждое из таких множеств выполнено с возможностью высвобождения лекарственного средства в различных режимах или с разной скоростью. Композиция может содержать множество шариков, содержащих активный ингредиент и обеспечивающих его быстрое высвобождение, которые высвобождают лекарственное средство при его введении, без каких-либо задержек, и множество шариков, содержащих активный ингредиент и обеспечивающих его контролируемое высвобождение, выполненных с возможностью высвобождения лекарственного средства в режиме, не являющемся быстрым высвобождением (например, замедленное высвобождение, длительное высвобождение или некоторая иная форма модифицированного или контролируемого высвобождения). Компонент контролируемого или замедленного высвобождения может быть модифицирован таким образом, чтобы обеспечить запаздывание или задержку после

введения до момента высвобождения лекарственного средства. Такое отставание или задержка могут достигаться путем нанесения на содержащие активный ингредиент шарики покрытия с контролируемым высвобождением, известного специалисту в данной области. Таким образом, композиция может предусматривать два или большее количество «волн» высвобождения лекарственного средства, тем самым обеспечивая необходимую гибкость при разработке соответствующего общего профиля высвобождения.

[0102] Пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать шарики, содержащие активный ингредиент и обеспечивающие его быстрое высвобождение, шарики, содержащие активный ингредиент и обеспечивающие его контролируемое высвобождение, и содержащие гелеобразователь шарики; причем указанные шарики с быстрым и контролируемым высвобождением содержат фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; и указанные содержащие гелеобразователь шарики содержат гелеобразователь, но не содержат фармацевтически активный ингредиент; и при этом различные множества шариков физически разделимы, однако визуально неразличимы невооруженным глазом.

[0103] Мультикорпускулярная композиция битартрата гидрокодона с модифицированным высвобождением описана в US 2006-0240105 A1 ((далее - «публикация '105», включенная во всей своей полноте в данное описание путем ссылки) см., в частности, Пример 3; абз. [0099] - [0106] и Таблицы 6-11). Пероральная мультикорпускулярная композиция морфина раскрыта в US 6066339 ((далее - «патент '339», включенный во всей его полноте в данное описание путем ссылки), см., в частности, Примеры 1-6, столбцы 7-15 и содержащиеся там таблицы). Мультикорпускулярные композиции с модифицированным высвобождением описаны в US 6228398 ((далее - «патент '398», включенный во всей его полноте в данное описание путем ссылки) см., в частности, Примеры 1 и 2, а также прилагаемые таблицы и графические материалы). Композиция по настоящему изобретению может быть получена путем объединения множества содержащих гелеобразователь шариков, имеющих полупроницаемый покрытие, с мультикорпускулярными композициями с модифицированным высвобождением согласно публикации '105, патенту '399 или патенту '398.

[0104] В альтернативном варианте реализации быстрое и контролируемое высвобождение активного ингредиента могут быть объединены в одном множестве шариков. Это может достигаться путем нанесения на содержащее лекарственное средство ядро покрытия с контролируемым высвобождением (компонент контролируемого высвобождения), которое, в свою очередь, покрыто слоем лекарственного средства (компонент быстрого высвобождения). При введении внешний слой препарата немедленно высвобождается, а высвобождение лекарственного средства из ядра с покрытием модифицируется в соответствии с характеристиками покрытия с контролируемым высвобождением. Таким образом, композиция может предусматривать два или большее количество «волн» высвобождения активного ингредиента, тем самым обеспечивая необходимую гибкость при разработке соответствующего общего профиля высвобождения лекарственного средства.

[0104] Композиция по настоящему изобретению может содержать один или большее количество фармацевтически активных ингредиентов. В случае, если композиция содержит множество активных ингредиентов, указанные активные ингредиенты могут присутствовать в одном и том же или разных множествах содержащих активный ингредиент шариков.

[0106] Композиции по настоящему изобретению, содержащая шарики, содержащие фармацевтически активный ингредиент, и содержащие гелеобразователь шарики с покрытием, как описано выше, может подвергаться обработке с получением готовой дозированной формы, например, путем заполнения капсулы смесью шариков различных множеств в желаемой пропорции. Шарики высвобождаются из капсулы после ее приема субъектом. В зависимости от дозировки и объема используемой композиции размер капсулы может находиться в диапазоне, например, от размера 5 до размера 000. С точки зрения приемлемости для пациента предпочтительно, чтобы композиция помещалась в капсулу, не больше размера 0E (удлиненный размер 0) или размера 00. В альтернативном варианте реализации композиция может подвергаться обработке прессованием смешанных шариков с получением таблеток. В случае включения композиции в таблетку различные шарики могут быть спрессованы вместе со связующим веществом и/или отвердителем, обычно используемым при таблетировании, например, микрокристаллической целлюлозой (например, продаваемой под торговой маркой Avicel<sup>®</sup> (FMC Corporation)) или совместно кристаллизованным порошком мальтодекстрина и сахарозы (например, продаваемым под торговой маркой Di-Pac<sup>®</sup> (American Sugar Refining, Inc)). После введения субъекту таблетка разрушается, высвобождая содержащиеся в ней шарики в ЖК-тракт и, тем самым, подвергая их воздействию присутствующих в желудочно-кишечном тракте жидкостей.

[0107] В случае, если композиция содержит гидрокодон или его фармацевтически приемлемую соль, такую как битартрат гидрокодона, указанный активный ингредиент предпочтительно присутствует в количестве от 5 до 250 мг на единичную дозированную форму.

[0108] В одном варианте реализации изобретения пероральная фармацевтическая композиция содержит первое множество шариков и второе множество шариков; шарики указанного первого множества содержат гидрокодон или его фармацевтически приемлемую соль; а шарики указанного второго множества не содержат фармацевтически активный(ые) ингредиент(а), а содержат полиэтиленоксид, повидон и полимер, выбранный из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты или их смеси. Гидрокодон или его фармацевтически приемлемая соль может быть единственным фармацевтически активным ингредиентом, присутствующим в композиции. Предпочтительно первое множество шариков содержит битартрата гидрокодона в количестве от 5 до 250 мг.

[0109] В одном варианте реализации изобретения пероральная фармацевтическая композиция содержит множество шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение битартрата гидрокодона, множество шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона, и множество шариков, содержащих гелеобразователь, причем указанные содержащие гелеобразователь шарики содержат полиэтиленоксид, повидон и материал проницаемого или полупроницаемого покрытия, выбранный из аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты или их смеси, но не содержат фармацевтически активный ингредиент. Предпочтительно шарики, обеспечивающие быстрое высвобождение, содержат от 1 до 75% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции, а шарики с контролируемым высвобождением - остаток, т.е. шарики с контролируемым высвобождением содержат от 25 до 99% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции.

[0110] Настоящее изобретение относится к дозированной форме, содержащей композицию согласно приведенному выше описанию, причем в указанной дозированной

форме гелеобразователь присутствует в каждой отдельной единичной дозировке (например, каждой капсуле или таблетке) в количестве, достаточном для образования сдерживающего злоупотребление геля при добавлении или смешивании дозированной формы с водой в количестве от 1 до 100 мл. Как правило, гелеобразователь присутствует

5 в каждой отдельной единичной дозировке в количестве, по меньшей мере, около 20 мг (на единицу), предпочтительно в количестве, по меньшей мере, 30 мг (на единицу).

Верхний предел количества используемого гелеобразователя определяется сочетанием размера содержащих активный ингредиент шариков и размера дозированной формы (т.е. капсулы или таблетки). В то время как в общем случае предпочтительно, чтобы

10 композиция содержала как можно больше гелеобразователя, необходимо также соблюдать условия соответствия содержащих гелеобразователь шариков содержащим активный ингредиентом шарикам по размеру и внешнему виду, чтобы предотвратить разделение различных множеств шариков. Кроме того, общий размер капсулы или таблетки, в которую заключена композиция, налагает ограничения на количество

15 используемых содержащих гелеобразователь шариков. Предпочтительно гелеобразователь присутствует в каждой отдельной единичной дозировке в количестве от 20 до 500 мг (на единицу). Предпочтительно гелеобразователь присутствует в количестве, достаточном для обеспечения соотношения гелеобразователь/активный ингредиент в композиции от 1:10 до 10:1.

20 [0111] Содержащие гелеобразователь шарики для использования в настоящем изобретении могут быть получены в соответствии со следующим общим способом:

(а) Гелеобразователь (вместе со связующим веществом, если оно используется) наносят на ядро, используя устройство обработки с псевдооживленным слоем и получая

25 (b) Затем материал покрытия (вместе с улучшающими скольжение и другими вспомогательными вещества, если таковые используются) наносят на шарики без покрытия, полученные на предшествующем этапе, с использованием для обработки текучей среды и образованием содержащих гелеобразователь шариков с покрытием, характеризующимся требуемым увеличением массы или толщиной; и

30 (c) Шарики с нанесенным покрытием, полученные на предшествующем этапе, затем сушат, как правило в течение периода времени от около 12 до 24 ч при температуре от около 30 до 50°C, с образованием готовых содержащих гелеобразователь шариков.

[0112] Готовые шарики могут быть необязательно просеяны для выделения шариков желаемого размера (диаметра).

35 [0113] Содержащие гелеобразователь шарики (которые не содержат фармацевтически активный ингредиент) могут быть смешаны с содержащими активный ингредиент шариками с образованием смеси, которая может быть помещена в капсулы или спрессована в таблетки. В альтернативном варианте реализации, в случае использования капсулы, содержащие гелеобразователь шарики по настоящему изобретению могут

40 быть добавлены в капсулу по отдельности: до или после других компонентов дозированной формы.

Содержащие активный ингредиент шарики могут быть получены известными в данной области способами, например, раскрытыми в US 6066339, US 6228398 или US 2006-0240105 A1 (которые включены в настоящее описание во всей своей полноте путем

45 ссылки).

[0114] В зависимости от дозировки, дозированной формы и соотношения различных присутствующих множеств шариков количество различных компонентов в композиции может изменяться. Некоторые примерные составы для устойчивых к злоупотреблению

композиций по настоящему изобретению, с указанием типичных диапазонов для количества каждого из присутствующих компонентов, приведены в Таблице (i).

Материал	Диапазон (% мас./мас.)
Фармацевтически активный(ые) ингредиент(ы)	1,0-20,0
Субстрат шарика (например, сахарные гранулы)	35,0-60,0
Полимер(ы) с контролируемым высвобождением	2,5-25,0
Улучшающий(ие) скольжение вещество(а)/антиадгезив(ы)	0,5-7,5
Гелеобразователь(и)	15,0-45,0
Связующее(ие) вещество(а)	1,0-5,0

Таблица (i). Устойчивые к злоупотреблению композиции.

[0115] Более подробная информация о получении композиций по настоящему изобретению изложена в приведенных ниже примерах.

[0116] Настоящее изобретение также относится к способам лечения, основанных на приеме описанных выше устойчивых к злоупотреблению пероральных фармацевтических композиций. Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения нуждающегося в лечении субъекта с использованием фармацевтически активного ингредиента, который является или может являться объектом злоупотребления, включающему этап введения указанному субъекту эффективного количества пероральной фармацевтической композиции, содержащей первое множество шариков и второе множество шариков; шарики указанного первого множества содержат фармацевтически активный ингредиент, который является или может являться объектом злоупотребления; а шарики указанного второго множества содержат гелеобразователь и проницаемое или полупроницаемое покрытие, но не содержат фармацевтически активный ингредиент.

[0117] Предпочтительный способ по настоящему изобретению представляет собой способ лечения боли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту описанной выше композиции, в которой шарики указанного первого множества содержат анальгетически эффективное количество фармацевтически активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из гидрокодона, битартрата гидрокодона, 17-(циклобутилметил)-4,14-дигидрокси-6-оксо-морфинан-3-карбоксамид, (4bR,8aS,9R)-11-(циклобутилметил)-4,8a-дигидрокси-6-оксо-6,7,8,8a,9,10-гексагидро-5H-9,4b-(эпиминоэтан)фенантрен-3-карбоксамид и их фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительно, если фармацевтически активный ингредиент, используемый в описанном выше способе, является гидрококоном или его фармацевтически приемлемой солью, указанный активный ингредиент присутствует в количестве от 5 до 250 мг на единичную дозированную форму. В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения способ по настоящему изобретению включает введение композиции, содержащей от 5 до 250 мг гидрокодона или его фармацевтически приемлемой соли, причем гидрокодон или его фармацевтически приемлемая соль является единственным фармацевтически активным ингредиентом, присутствующим в композиции.

#### Примеры

[0118] Источник различных материалов и оборудования указывается в примерах. В случае, если источник не указан, материал или оборудование легко доступны квалифицированному специалисту.

[0119] В приведенных ниже примерах: «EP» - Европейская Фармакопея; «NF» - Национальный фармацевтический справочник; «USP» - Фармакопея США.

#### Пример 1

### 1.1 Шарики с полиэтиленоксидом

[0120] Сдерживающие злоупотребление шарики для использования в композициях согласно изобретению были приготовлены с использованием материалов, указанных в Таблице 1.1 ниже.

5

10

15

Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)	Количество (% мас./мас.)
Полиэтиленоксид (Polyox® WSR <sup>[1]</sup> коагулянт LEO, NF)	443,9	44,39
Повидон (K30 <sup>[2]</sup> , USP)	45,5	4,55
Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	317,0	31,70
Eudragit®RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа В <sup>[3]</sup> , NF EP)	96,8	9,68
Диоксид кремния (Syloid®244 <sup>[4]</sup> FP, NF)	48,4	4,84
Тальк (USP EP)	48,4	4,84
Всего	1000,0	100,00

Таблица 1.1. Состав содержащих гелеобразователь, сдерживающих злоупотребление шариков.<sup>[1]</sup> The Dow Chemical Company - Мидлэнд, штат Мичиган, США; <sup>[2]</sup> Sigma-Aldrich Corp. - Сент-Луис, штат Миссури, США; <sup>[3]</sup> Evonik Industries AG, Эссен, Германия; <sup>[4]</sup> WR Grace & Co. - Колумбия, штат Мэриленд, США.

20

25

30

35

40

45

[0121] Сдерживающие злоупотребление шарики были изготовлены следующим образом:

- Готовили раствор связующего вещества, содержащий повидон, растворенный в изопропиловом спирте и воде\* (20% мас. H<sub>2</sub>O в IPA).

- Аммонийно-метакрилатный сополимер растворяли в смеси изопропилового спирта, ацетона и воды (78,0% мас./16,6% мас./5,4% мас. т.е. соотношение IPA:ацетон:вода 14,44:3,04:1) с получением 5,5% мас./мас. раствора полимера.

- Смесь способствующего скольжению вещества готовили путем смешивания в пакете диоксида кремния и талька.

- Раствор связующего вещества и полиэтиленоксид (порошок, имеющий средний молекулярный вес около 5 000 000) затем одновременно наносили на сахарные гранулы 30/35-меш с использованием роторного обрабатывающего устройства Vector Granurex GX-40 (Freund-Vector Corp. - Марион, штат Айова, США). Использовали следующие параметры процесса Granurex - температура щелевого воздуха: 25-42°C; расход щелевого воздуха: 10-30 куб.фут/мин (0,28-0,85 м<sup>3</sup>/мин); частота вращения ротора: 180-205 об/мин; скорость распыления раствора связующего вещества\*\*: 13-56 г/мин; скорость подачи порошка ПЭО\*\*: прил. 6-48 г/мин.

- Суспензию покрытия и смесь способствующего скольжению вещества затем наносили на сахарные гранулы со слоем полиэтиленоксида с образованием сдерживающих злоупотребление шариков с использованием роторного обрабатывающего устройства Vector Granurex GX-40 (Freund-Vector Corp. - Марион, штат Айова, США). Использовали следующие параметры процесса нанесения покрытия - температура щелевого воздуха: 42°C; расход щелевого воздуха: 30 куб.фут/мин (0,85 м<sup>3</sup>/мин); частота вращения ротора: 250 об/мин; скорость распыления раствора покрытия; скорость подачи порошка: 2,0 г/мин.

- Сдерживающие злоупотребление шарики сушили в печи при контролируемой температуре и влажности (плоская лотковая печь) в течение 20 часов при 40°C/50% RH

(относительная влажность), чтобы уменьшить остаточное содержание растворителя и стабилизировать содержание влаги.

- После сушки шарики собирали и просеивали с использованием просеивающей машины Russell Finex (Russell Finex Limited - Флетам, Мидлсекс, Соединенное Королевство), чтобы отделить негабаритный материал (удержанный на сите 16 меш) и мелкие частицы (через сито 40 меш), если таковые имеются, образовавшиеся в ходе процесса.

(\* Указанные растворители отводят в ходе производственного процесса и/или во время сушки, и они не входят в состав конечного продукта в сколь-нибудь значительной степени).

(\*\* Скорость распыления раствора и скорость подачи порошка увеличивали в tandem по мере производства партии).

### 1.2 Шарики, обеспечивающие быстрое высвобождение битартрата гидрокодона

[0122] Шарики, обеспечивающие быстрое высвобождение битартрата гидрокодона (IR), имеющие состав, указанный в Таблице 1.2, получали, как описано ниже.

Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)	Количество (% мас./мас.)
Битартрат гидрокодона (USP) <sup>[5]</sup>	200,0	20,00
Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	683,3	68,33
Диоксид кремния (Syloid <sup>®</sup> 244 FP, NF)	66,7	6,67
Гипромеллоза 2910 (6 cП, USP)	50,0	5,00
Всего	1000,0	100,00

Таблица 1.2. Состав шариков, обеспечивающих быстрое высвобождение битартрата гидрокодона. <sup>[5]</sup> Noramco, Inc

- Атенс, штат Джорджия, США

[0123] Шарики IR битартрата гидрокодона получали следующим образом:

- Готовили раствор, содержащий 1,5% мас./мас. гипромеллозы и 6,0% мас./мас. битартрата гидрокодона в воде.

- 2,0% мас./мас. диоксида кремния добавляли к раствору, полученному на предшествующем этапе, и перемешивали, чтобы получить раствор покрытия, обеспечивающего быстрое высвобождение.

- Раствор IR покрытия затем наносили на сахарные гранулы 30/35 меш с использованием системы с псевдооживленным слоем Glatt<sup>®</sup> GPCG (Glatt air Techniques, Inc - Рэмси, штат Нью-Джерси, США), оснащенной вставкой Wurster.

- После нанесения активного вещества на сахарные гранулы полученные в результате IR-шарики сушили в течение около 10 минут в псевдооживленном слое и охлаждали перед выгрузкой.

- Выгруженные шарики затем просеивали с помощью просеивающей машины Russell Finex, чтобы отделить негабаритный материал (удержанный на сите 20 меш) и мелкие частицы (через сито 35 меш), если таковые имеются, образовавшиеся в ходе процесса.

[0124] Просеянные шарики, полученные в соответствии с описанным выше способом, использовали в качестве IR-шариков или подвергали дальнейшей обработке для получения SR-шариков, как указано ниже.

### 1.3 Шарики, обеспечивающие контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона - 1

[0125] Как описано ниже, описанные выше IR-шарики, содержащие битартрат гидрокодона, покрывали рН-независимым полимерным покрытием для получения шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение (CR), имеющих указанный в Таблице 1.3 состав.

5 [0126] Суспензию покрытия получали следующим образом:

- Аммонийно-метакрилатный сополимер типа В (Eudragit® RS) растворяли в смеси изопропилового спирта, ацетона и воды (78,0: 16,6: 5,4).

10 - Тальк и диоксид кремния (0,83% мас./мас. в каждом конкретном случае) добавляли к раствору, полученному на предыдущем этапе, в качестве антиадгезивов, чтобы предотвратить агломерацию шариков во время нанесения покрытия.

[0127] Суспензию CR-покрытия наносили на обеспечивающие быстрое высвобождение шарики, полученные, как указано выше в разделе 1.2, с использованием системы с псевдооживленным слоем Glatt GPCG, оснащенной вставкой Wurster.

15	Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)	Количество (% мас./мас.)
	Битартрат гидрокодона (USP)	179,0	17,90
	Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	611,6	61,16
	Гипромеллоза 2910 (6 сП, USP)	44,8	4,48
20	Eudragit®RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа В, NF EP)	80,6	8,06
	Диоксид кремния (Syloid® 244 FP, NF)	71,8	7,18
	Тальк (USP EP)	12,2	1,22
	Всего	1000,0	100,00
25			

Таблица 1.3. Состав шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона.

[0128] Покрытие наносили до достижения увеличения массы полимера 9%. После нанесения целевой массы CR-шарики сушили в течение приблизительно 10 мин в псевдооживленном слое и охлаждали перед выгрузкой. Шарiki с покрытием затем сушили в печи с контролируемой температурой и влажностью в течение 20 часов при 40°C/50% относительной влажности. После сушки шарики собирали и просеивали с помощью просеивающей машины Russell Finex, чтобы отделить негабаритный материал (удержанный на сите 20 меш) и мелкие частицы (через сито 35 меш), если таковые имеются, образовавшиеся в ходе процесса.

1.4 Шарiki, обеспечивающие контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона - 2

[0129] Получали шарики, обеспечивающие контролируемое высвобождение и имеющие состав, указанный в Таблице 1.4.

40 [0130] Суспензию покрытия, содержащую рН-зависимый полимер, получали следующим образом:

- Сополимер метакриловой кислоты типа А (Eudragit® L) (6,25% мас./мас.) и триэтилцитрат (12,5% мас./мас.) растворяли в смеси изопропилового спирта, ацетона и воды (78,0: 16,6: 5,4).

45 - Тальк и диоксид кремния (0,94% мас./мас. в каждом конкретном случае) добавляли к раствору, полученному на предыдущем этапе, в качестве антиадгезивов, чтобы предотвратить агломерацию шариков во время нанесения покрытия.

[0131] Суспензию покрытия наносили на CR-шарики, описанные выше в разделе 1.3,

до увеличения массы полимера 20% с использованием процедуры, аналогичной описанной в разделе 1.3.

	Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)	Количество (% мас./мас.)
5			
	Битартрат гидрокодона (USP)	137,7	13,77
	Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	470,4	47,04
	Гипромеллоза 2910 (6 cП, USP)	34,4	3,44
10	Eudragit® RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа B, NF EP)	62,0	6,20
	Диоксид кремния (Syloid® 244 FP, NF)	78,4	7,84
	Тальк (USP EP)	32,5	3,25
	Eudragit® L (сополимер метакриловой кислоты типа A [6], NF EP)	153,8	15,38
	Триэтилцитрат (NF)	30,8	3,08
15	Всего	1000,0	100,00

Таблица 1.4. Альтернативный состав шариков, обеспечивающих замедленное высвобождение битартрата гидрокодона.

[6] Evonik Industries AG, Эссен, Германия

20 [0132] Содержащие гидрокодон IR- и CR-шарики могут быть смешаны в различных пропорциях и помещены в капсулы, чтобы обеспечить дозированные формы, имеющие различную дозировку и профили высвобождения.

#### Пример 2

25 [0133] Композицию 1 по настоящему изобретению (подытожена в Таблице 2.1 ниже) получали путем смешивания IR-шариков, описанных в разделе 1.2, и CR-шариков, описанных в разделе 1.3, в соотношении 20:80 (IR:CR) на основе содержания битартрата гидрокодона и заполнения полученной смесью твердых желатиновых капсул размера 0 вместе с 75 мг ПЭО-шариками, описанными в разделе 1.1, с получением композиции с дозировкой 20 мг/капсула.

30

	Материал (Тип/Сорт)	Композиция 1
		Количество (мг)
35	Битартрат гидрокодона (USP)	20,0
	Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	92,1
	Гипромеллоза 2910 (6 cП, USP)	5,0
	Eudragit® RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа B, NF EP)	14,5
	Диоксид кремния (Syloid® 244 FP, NF)	11,4
	Тальк (USP EP)	4,7
40	Полиэтиленоксид (Polyox® WSR коагулянт LEO, NF)	33,3
	Повидон (K30, USP)	3,4
	Всего	184,4

Таблица 2.1. Композиция 1 битартрата гидрокодона (на одну капсулу).

45 [0134] Сравнительную Композицию 2 (подытожена в Таблице 2.2), по существу такую же, как Композиция 1, но без содержащих гелеобразователь шариков, получали путем смешивания IR-шариков, описанных в разделе 1.2, и CR-шариков, описанных в разделе 1.3, в соотношении 20:80 (IR:CR) на основе активного ингредиента и заполнения

полученной смесью твердых желатиновых капсул размера 0, с получением композиции с дозировкой 20 мг/капсула.

Материал (Тип/Сорт)	Композиция 2 (контроль)
	Количество (мг)
Битартрат гидрокодона (USP)	20,00
Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	68,34
Гипромеллоза 2910 (6 сП, USP)	5,00
Eudragit®RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа В, NF EP)	7,20
Диоксид кремния (Syloid® 244 FP, NF)	7,76
Тальк (USP EP)	1,08
Всего	109,38

Таблица 2.2. Сравнительная композиция 2 (на капсулу)

### Пример 3

[0135] Композицию 3 по настоящему изобретению (подытожена в Таблице 3.1 ниже) получали путем смешивания IR-шариков, описанных в разделе 1.2, и CR-шариков, описанных в разделе 1.4, в соотношении 20:80 (IR:CR) на основе содержания активного ингредиента и заполнения полученной смесью твердых желатиновых капсул размера 0 вместе с 75 мг ПЭО-шариками, описанными в разделе 1.1, с получением композиции с дозировкой 20 мг/капсула.

Материал (Тип/Сорт)	Композиция 3
	Количество (мг)
Битартрат гидрокодона (USP)	20,0
Сахарные гранулы (30/35 меш, NF)	92,1
Гипромеллоза 2910 (6 сП, USP)	5,0
Eudragit®RS (аммонийно-метакрилатный сополимер типа В, NF EP)	14,5
Диоксид кремния (Syloid® 244 FP, NF)	14,0
Тальк (USP EP)	7,4
Eudragit® L (сополимер метакриловой кислоты типа А, NF EP)	17,9
Триэтилцитрат (NF)	3,6
Полиэтиленоксид (Polyox® WSR коагулянт LEO, NF)	33,3
Повидон (К30, USP)	3,4
Всего	211,2

Таблица 3.1. Композиция 3 битартрата гидрокодона (на одну капсулу).

[0136] Сравнительную Композицию 4, по существу такую же, как Композиция 3, но без содержащих гелеобразователь шариков, получали путем смешивания IR-шариков, описанных в разделе 1.2, и CR-шариков, описанных в разделе 1.4, в соотношении 20:80 (IR:CR) на основе битартрата гидрокодона и заполнения полученной смесью твердых желатиновых капсул размера 0, с получением композиции с дозировкой 20 мг/капсула.

### Пример 3

#### 3.1 Профили высвобождения *in vitro*

[0137] На Фиг. 2 показано высвобождение *in vitro* битартрата гидрокодона в

фосфатном буфере (рН 6,8) из Композиций 1 и 3 и из соответствующих сравнительных композиций (Композиции 2 и 4). Концентрации активного ингредиента определяли с помощью проверенного метода ВЭЖХ в соответствии с USP<711> с использованием следующего устройства и условий - USP Apparatus 1 (корзина 40 меш); вращение: 100 об/мин; временные точки: 1, 2, 4, 6, 8 и 12 часов; среда: 500 мл фосфатного буфера с рН 6,8; температура: 37,0 +/- 0,5°C. Контрольные/сравнительные композиции содержали одинаковое количество активного ингредиента и были предназначены для высвобождения гидрокодона по существу с той же скоростью, что и соответствующие композиции по настоящему изобретению. Основное различие между сравнительными композициями и композициями по настоящему изобретению состояло в отсутствии множества шариков, содержащих гелеобразователь, в первом случае, и наличии содержащих гелеобразователь (ПЭО) шариков, являющихся ключевой особенностью последних (композиций по настоящему изобретению). На Фиг. 2 показано, что профиль высвобождения *in vitro* лекарственного средства из всех четырех композиций очень похож. На основании этих данных сделан вывод, что присутствие шариков ПЭО в Композициях 1 и 3 не оказывало влияния на высвобождение активного ингредиента.

### 3.2 Профили высвобождения *in vivo*

[0138] Композиции 1-4 вводили перорально в виде разовой дозы здоровым добровольцам, участвующим в исследовании фармакокинетики на людях. Концентрации в плазме гидрокодона определяли в разные моменты времени после введения.

На Фиг. 3 приведены уровни средней концентрации в плазме крови после введения Композиции 1 и Сравнительной композиции 2. На Фиг. 4 приведены уровни средней концентрации в плазме крови после введения Композиции 3 и Сравнительной композиции 4. Различные ФК параметры для четырех композиций приведены в Таблице 3.1 ниже.

Композиция	AUC <sub>(0-t)</sub> *	C <sub>макс</sub> *	T <sub>макс</sub> (ч)	T <sub>1/2</sub> (ч)
1	0,97	1,00	5	8,07
2 (контроль)	-	-	6	8,69
3	1,09	1,09	6	7,07
4 (контроль)	-	-	6	7,56

Таблица 3.1. Обобщение фармакокинетических параметров.

(\* Среднее геометрическое отношение для изобретения и контроля)

[0139] На Фиг. 3 и 4, а также в Таблице 3.1 указано, что каждая пара композиций (1 и 2; 3 и 4) по существу биоэквивалентны. Другими словами, на основе этих данных можно сделать вывод, что присутствие шариков ПЭО (в Композициях 1 и 3) не влияет на высвобождение *in vivo* битартрата гидрокодона из композиции.

**Пример 4 [сдерживание злоупотребления - попытка извлечь и заполнить шприц АФИ с использованием небольшого объема воды]**

[0140] Композиции 5 и 6 по настоящему изобретению готовили как описано ниже.

#### 4.1 Сдерживающие злоупотребление шарики ПЭО

[0141] Порошок полиэтиленоксида (средняя молекулярная масса около 5 000 000) наносили на ядра - сахарные гранулы вместе с раствором связующего вещества PVP. На полученные шарики ПЭО наносили покрытие, содержащее аммонийно-метакрилатный сополимер (10% увеличение массы полимера). Раствор связующего вещества, суспензию полимера и общее содержание готовых шариков ПЭО указаны ниже в Таблицах 4.1-4.3, соответственно. Параметры и методология обработки были по существу такими же, как описанные в Примере 1 выше.

Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)
PVP (повидон К30, USP)	84,5
Вода	183,1
Изопропиловый спирт (USP)	732,4

5

Таблица 4.1. Раствор связующего вещества

Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)
Аммонийно-метакрилатный сополимер, Тип В (Eudragit RS; NF, EP) Ацетон (NF, EP)	55,0
Изопропиловый спирт (USP)	154,0
Вода	724,4
Диоксид кремния (Syloid®244 FP)	50,0
Тальк (USP)	8,3
	8,3

10

Таблица 4.2. Суспензия покрытия

Материал (Тип/Сорт)	Количество (мг/г)
Сахарные гранулы (35/40 меш, NF)	347,9
Полиэтиленоксид (Polyox WSR коагулянт LEO, NF)	487,0
PVP (повидон К30, USP)	50,0
Аммонийно-метакрилатный сополимер, тип В (Eudragit RS; NF, EP)	88,5
Диоксид кремния (Syloid®244 FP)	13,4
Тальк (USP)	13,4

15

20

Таблица 4.3. Готовые сдерживающие злоупотребление шарики

## 4.2 Капсулы битартрата гидрокодона

[0142] Композиции битартрата гидрокодона, содержащие 20% IR-шариков/80% CR-шариков (20:80 по содержанию активного ингредиента) и сдерживающий злоупотребление компонент, получали путем смешивания сдерживающих злоупотребление шариков ПЭО (как указано в разделе 4.1), шариков, содержащих битартрат гидрокодона и обеспечивающих его быстрое высвобождение (как указано в разделе 1.2), и шариков, содержащих битартрат гидрокодона и обеспечивающих его контролируемое высвобождение (как указано в разделе 1.3), с обеспечением указанных в Таблице 4.4 количеств. Каждую смесь помещали в твердые желатиновые капсулы.

25

30

35

Материал	Количество (мг/капсула)	
	Композиция 5	Композиция 6
Битартрат гидрокодона, USP	20,0	50,0
Сахарные гранулы, NF	135,0	234,4
Гипромеллоза 2910, (6 cП) USP	5,0	12,5
Eudragit RS, NF, EP	24,2	34,2
Диоксид кремния, NF (Syloid®244 FP)	10,3	21,8
Тальк, USP	3,6	5,2
Полиэтиленоксид, NF (Polyox WSR коагулянт LEO)	93,3	89,0
Повидон К30, USP	9,6	9,1
Всего	301,0	456,2
Размер капсулы	0	0EL *

40

45

Таблица 4.4. Композиции 5 и 6 (\*0EL или 0E - удлиненный размер 0)

## 4.4 Устойчивость к злоупотреблению

[0143] Способность композиции по настоящему изобретению сдерживать попытки

получить инъекционную форму активного ингредиента исследовали путем добавления содержимого капсулы Композиции 5 (20 мг битартрата гидрокодона) и Композиции 6 (50 мг битартрата гидрокодона) в несколько относительно небольших объемов воды (1, 2 и 5 мл, соответственно). Используемые объемы были выбраны в соответствии с объемами шприцев, которые, как правило, могут быть использованы для попытки злоупотребления композицией этого типа. Образцы встряхивали в течение 10 минут и наблюдения проводили в условиях окружающей среды и после того, как образцы помещали в кипящую воду на 5 минут. Четко видимая вязкая масса образовывалась в каждом случае, например, см. Фиг. 5А (Композиция 5, условия окружающей среды). При исследовании каждого из трех объемов гелеобразователь поглощал весь объем воды, не оставляя супернатанта над вязким материалом.

[0144] Полученный материал не поддавался фильтрации, таким образом, не удалось получить фильтрат, который можно было бы использовать в тесте на возможность инъекции. Попытка заполнить шприц материалом, полученным при смешивании композиции с 1 мл воды (используя иглу 18 размера), оказалась неудачной (см. Фиг. 5В). Вязкость материала была такова, что не удалось заполнить им шприц.

[0145] Разделение активного ингредиента в малых объемах подходящего растворителя потенциально может облегчить попытку непосредственного введения экстракта путем инъекции. Результаты этого Примера иллюстрируют сдерживающий злоупотребление эффект композиции по настоящему изобретению.

#### Пример 5

[0146] В данном Примере исследуются свойства композиций по настоящему изобретению и сравнительных композиций предшествующего уровня техники при смешивании с относительно большим объемом воды. Цель теста - имитация попытки извлечения активного ингредиента из соответствующих дозированных форм.

[0147] Использовали следующую методику:

- Одну капсулу композиции битартрата гидрокодона по настоящему изобретению (Композиции 5 и 6) или одну таблетку оксикодона (см. примечание [1] ниже), воду (100 или 200 мл) и магнитную мешалку помещали в стеклянную колбу с навинчивающейся крышкой.

- Волоконно-оптический датчик pION, модель Spectra Rainbow Dynamic (Pion, Inc - Биллерика, штат Массачусетс, США) для определения концентрации активного ингредиента пропускали через крышку и обеспечивали контакт с водой. В случаях, для битартрата гидрокодона и оксикодона, концентрацию лекарственного вещества определяли при 270-290 нм (20 мм длина пути, вторая производная).

- Включали мешалку и запускали таймер.

- Концентрацию активного ингредиента определяли в различные моменты времени.

- Фотографии колбы и содержимого выполняли в моменты времени  $t=0$  и  $t=60$  мин.

[1] В качестве оксикодона для сравнения использовали таблетки Охусонтин<sup>®</sup> 30 мг и 80 мг. Согласно вкладышу каждая таблетка Охусонтин<sup>®</sup>, помимо гидрохлорида оксикодона, содержит следующие неактивные ингредиенты: аммонийно-метакрилатный сополимер, гипромеллоза, лактоза, стеарат магния, полиэтиленгликоль 400, повидон, гидроксид натрия, сорбиновая кислота, стеариловый спирт, тальк, диоксид титана и триацетин. Таблетки 30 мг содержат: полисорбат 80, красный оксид железа, желтый оксид железа и черный оксид железа. Таблетки 80 мг содержат: FD&C синий № 2, гидроксипропилцеллюлозу и желтый оксид железа. (Охусонтин<sup>®</sup> - зарегистрированный товарный знак Purdue Pharma LP)

[0148] Фиг. 6 и 7 иллюстрируют свойства композиций битартрата гидрокодона по настоящему изобретению (Композиция 5, дозировка 20 мг и Композиция 6, дозировка 50 мг; на Фиг. 6 и 7, соответственно) при смешивании с водой (100 мл или 200 мл) и перемешивании в течение 60 минут.

5 [0149] Содержимое капсулы Композиции 5 высыпали и добавляли (без изменения) в 100 мл воды при перемешивании. Как показано на Фиг. 6А, наблюдали быстрое помутнение воды. Повышение вязкости жидкой фазы явно наблюдалось. Через один час (Фиг. 6В) весь объем воды стал мутным и почти непрозрачным. Супернатант не образовывался, и визуально весь объем выглядел однородным. Эксперимент повторяли  
10 с n=3 капсулами, наблюдая каждый раз сходные результаты.

[0150] Аналогичные свойства наблюдали, когда Композицию 6 по настоящему изобретению добавляли к 100 или 200 мл воды, как показано на Фиг. 7А (t=0) и 7В (t=60 мин). Эксперимент также повторяли с n=3 капсулами, наблюдая каждый раз сходные результаты.

15 [0151] На Фиг. 8 (сравнительный пример) показано, что происходило, когда таблетку оксикодона (Композиция 7: Охусонтин, 30 мг - Фиг. 8А; Композиция 8: Охусонтин, 80 мг - Фиг. 8В), содержащую гелеобразователь, добавляли к воде (100 мл) и перемешивали в течение 30 минут.

[0152] Чтобы имитировать действия потенциального злоупотребляющего лица,  
20 таблетки Охусонтин<sup>®</sup> разрезали на шесть приблизительно равных по размеру частей, чтобы открыть внутреннюю часть дозированной формы. При добавлении частей таблетки в воду наблюдали некоторое гелеобразование на открытых поверхностях и некоторое помутнение воды. Спустя один час части таблетки все еще были отчетливо  
25 видны на дне колбы. Жидкость над частями таблетки можно было легко взять для анализа, и изменения вязкости не наблюдали. Эксперимент повторяли с n=3 таблетками Охусонтин<sup>®</sup>, наблюдая каждый раз сходные результаты.

[0153] Свойства, качественно сходные с наблюдаемыми для таблеток Охусонтин<sup>®</sup>, наблюдали для минитаблеток экструдированных гранул битартрата гидрокодона на  
30 основе полиэтиленоксида.

[0154] Использование волоконно-оптического датчика позволило отслеживать высвобождение активного ингредиента, без необходимости извлечения пробы исследуемого материала, в течение периода времени, на протяжении которого сделали фотографии (Фиг. 6А, 6В, 7А, 7В). Сравнительные свойства композиций согласно  
35 изобретению, приведенные на Фиг. 6 и 7, и композиций предшествующего уровня техники, приведенные на Фиг. 8, проиллюстрированы данными в Таблице 5.1 и на Фиг. 9.

Композиция	Количество лекарственного средства в растворе (мг)	Процент на этикетке (% (мас./мас.))
5	4,6	23,0
6	11,8	23,6
7*	19,9	66,2
8*	41,7	52,1

40  
45 **Таблица 5.1.** Количество лекарственного средства, извлеченного из композиций по настоящему изобретению и двух сравнительных композиций. (\* Сравнительные композиции)

[0155] Данные, приведенные в таблице 5.1 и на Фиг. 9, указывают на то, что

значительно больше активного ингредиента высвобождалось из сравнительных композиций (7 и 8). Высвобождение из композиций по настоящему изобретению соответствует 20% активного ингредиента в IR-компоненте каждой композиции. Тем не менее, следует отметить, что хотя эта фракция гидрокодона была высвобождена из 5 композиции, высокая вязкость и однородная природа геля, образовавшегося во всем объеме используемой воды, означают, что выделить активный ингредиент из геля будет очень сложно или даже невозможно.

#### Общие выводы из примеров

[0156] Компонент гелеобразователя композиций по настоящему изобретению не 10 оказывает отрицательного влияния на высвобождение *in vitro* или *in vivo* фармацевтически активного ингредиента из композиции (неповрежденной и не подвергнутой вмешательству). В частности, присутствие содержащих гелеобразователь шариков не оказывает никакого отрицательного влияния на биодоступность активного ингредиента.

[0157] В композициях по настоящему изобретению желирование происходит при 15 добавлении в воду, даже при отсутствии попыток вмешательства в структуру, т.е. композиция ведет себя одинаково при добавлении содержащих гелеобразователь шариков в воду в неизменном или измельченном виде. При смешивании с относительно небольшим объемом воды образуется вязкая масса, которой невозможно заполнить 20 шприц. Это пресекает попытки ввести все содержимое композиции путем инъекции.

[0158] С другой стороны, попытка извлечения активного ингредиента путем 25 смешивания композиции с относительно большим объемом воды (для растворения лекарственного средства и отделения его от остальных компонентов путем декантации и/или фильтрования), приводит к образованию однородной диспергированной вязкой массы, захватывающей растворенное лекарственное средство и неповрежденные шарики.

#### (57) Формула изобретения

1. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество шариков, 30 обеспечивающих немедленное высвобождение битартрата гидрокодона, которые по существу не содержат полиэтиленоксид, множество шариков, обеспечивающих контролируемое высвобождение битартрата гидрокодона, которые по существу не содержат полиэтиленоксид, и множество шариков, содержащих гелеобразователь, указанные шарики, содержащие гелеобразователь, содержат полиэтиленоксид, повидон и проницаемое или полупроницаемое покрытие, выбранное из группы, состоящей из 35 аммонийно-метакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и их смеси.

2. Композиция по п. 1, в которой шарики, обеспечивающие немедленное высвобождение, содержат от 1 до 75% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции, а шарики с контролируемым высвобождением - от 25 до 99% мас./мас. от общего количества битартрата гидрокодона в композиции.

3. Применение композиции по любому из пп. 1, 2 для лечения боли.

4. Способ получения пероральной дозированной формы, содержащей: 40 множество шариков, обеспечивающих немедленное высвобождение, содержащих опиоид, и множество содержащих гелеобразователь шариков, содержащих полиэтиленоксид и полимер проницаемого или полупроницаемого покрытия, причем указанный способ включает следующие этапы, в которых:

а) отдельно готовят раствор, содержащий опиоид, который представляет собой гидрокодон или его фармацевтически приемлемые соли,

б) наносят раствор этапа (а) на сахарные гранулы для получения множества шариков,

обеспечивающих немедленное высвобождение указанного опиоида,

с) отдельно готовят раствор связующего вещества путем растворения последнего в смеси растворителей, содержащей спирт и воду,

5 d) наносят раствор связующего вещества и порошка полиэтиленоксида на сахарные гранулы для получения сахарных гранул со слоем полиэтиленоксида,

е) отдельно готовят смесь полимера покрытия путем смешивания проницаемого или полупроницаемого полимера в смеси растворителей, содержащей спирт, ацетон и воду,

10 f) наносят смесь полимера покрытия на сахарные гранулы со слоем полиэтиленоксида этапа (d) и получают множество сахарных гранул со слоем полиэтиленоксида и полимерным покрытием, и

g) смешивают шарики, обеспечивающие немедленное высвобождение, с сахарными гранулами со слоем полиэтиленоксида и полимерным покрытием в различных пропорциях и получают дозированную форму.

15

20

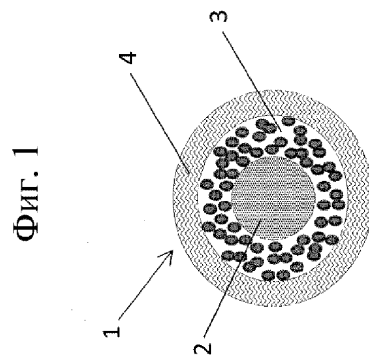
25

30

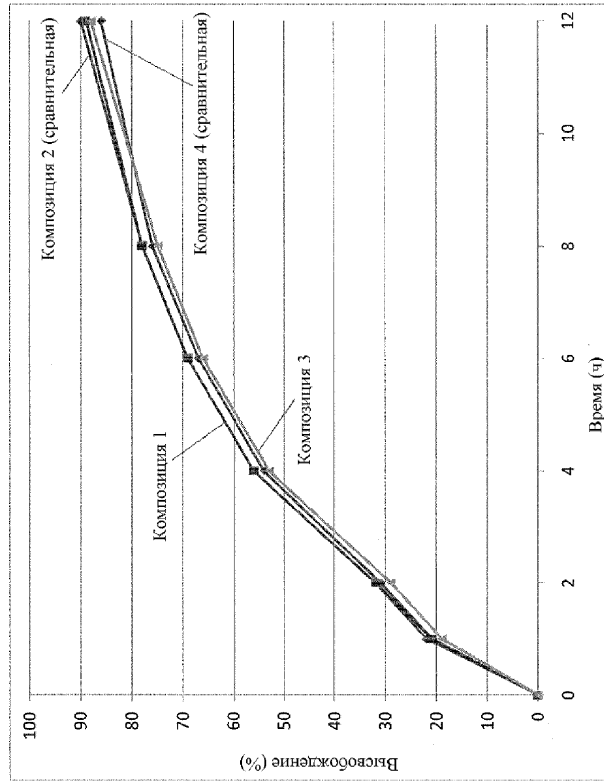
35

40

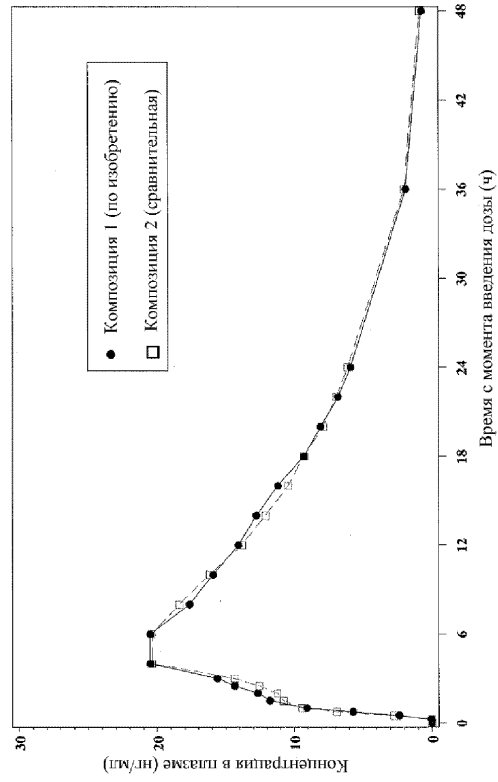
45



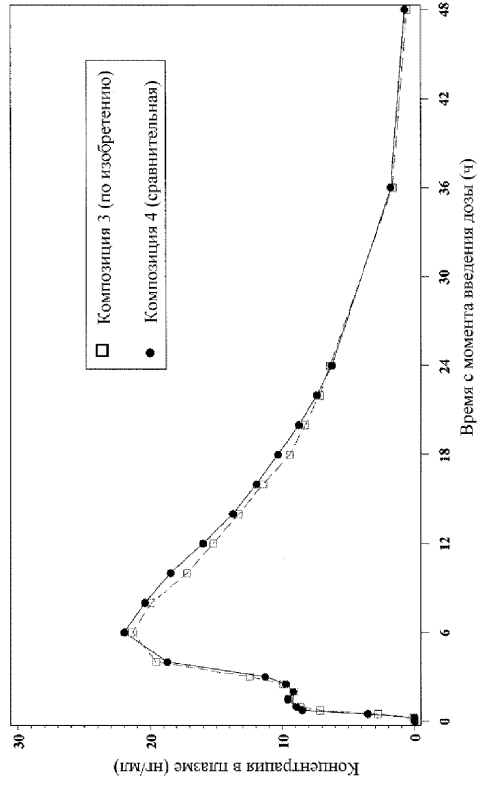
Фиг. 2



Фиг. 3



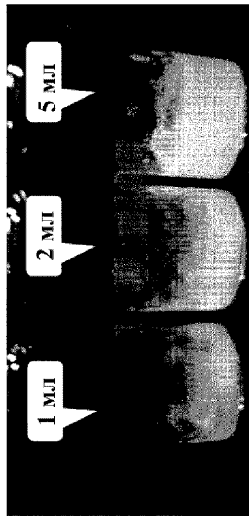
Фиг. 4



Фиг. 5

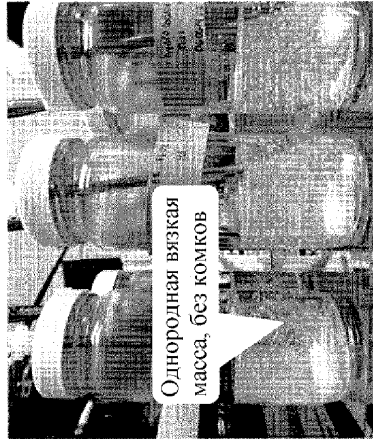


B



A

Фиг. 6



A

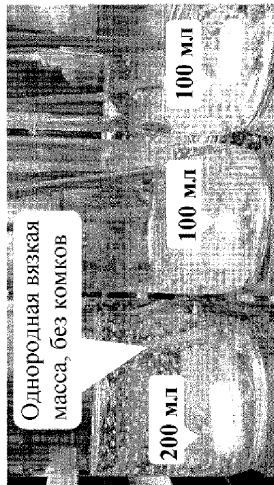


B

Фиг. 7



В

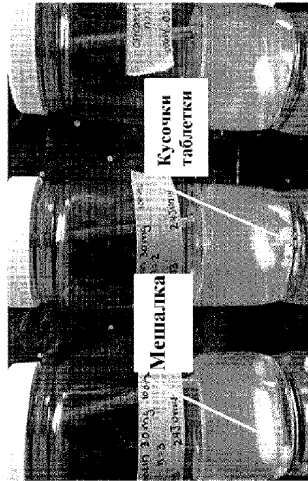


А



В

Фиг. 8



А

Фиг. 9

