

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031154**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.11.30

(21) Номер заявки
201101281

(22) Дата подачи заявки
2010.03.02

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)

(54) НОВЫЙ ПРЕПАРАТ, ПРОТИВОДЕЙСТВУЮЩИЙ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВОМ

(31) **PCT/GB2009/000592**

(32) **2009.03.04**

(33) **GB**

(43) **2012.02.28**

(86) **PCT/GB2010/000374**

(87) **WO 2010/100414 2010.09.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМПЛИКЮРЕ АБ (СН)

(72) Изобретатель:
**Бреденберг Сюзанне, Дальгрэн Анна,
Сэгстрём Андерс, Энгквист Хакан
(SE)**

(74) Представитель:
Агуреев А.П. (RU)

(56) EP-A-0265061

PRICE R. R. ET AL.: "In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, TAYLOR AND FRANCIS, BASINGSTOKE, GB, vol. 18, no. 6, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 713-722, XP009070645 ISSN: 0265-2048 abstract page 717, line 12 - line 19 page 721, line 6 - line 11

LEVIS S. R. ET AL.: "Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 253, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 145-157, XP002489430 ISSN: 0378-5173 cited in the application page 146, right-hand column - page 147, left-hand column point 2.3.; page 150, left-hand column, line 10 - line 12

US-A1-2006165787

(57) Фармацевтический препарат с замедленным высвобождением, содержащий твердую непрерывную сеть, включающую наполнитель с высокой механической прочностью, при этом данная сеть также содержит поры, в которых диспергирована смесь действующего вещества и пленкообразующего средства, и которые (поры) образуются во время получения композиции. Композиции по настоящему изобретению находят применение, в частности, в качестве противодействующих злоупотреблению препаратов, содержащих опиоидные анальгетики, которые могут использоваться при лечении хронической боли.

B1**031154****031154 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым, исключаящим возможность злоупотребления, фармацевтическим композициям, которые обеспечивают контролируемое высвобождение действующих веществ, таких как опиоидные анальгетики, в желудочно-кишечном тракте. Настоящее изобретение также касается способов получения таких фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники

Перечисление или рассмотрение ранее опубликованного документа в данном описании необязательно должно пониматься как подтверждение того факта, что данный документ является частью предшествующего уровня техники или является общеизвестным фактом.

Опиоиды широко используются в медицине в качестве анальгетиков, например, при лечении пациентов с сильной болью, хронической болью, или для снятия боли после операций. Действительно, в настоящее время признается, что не существует более эффективных терапевтических средств для снятия острой боли.

Термин "опиоид" обычно используют для описания лекарственного средства, которое активирует опиоидные рецепторы, находящиеся в мозге, спинном мозге и кишечнике. Существует три класса опиоидов:

- (a) природные алкалоиды опия. Они включают морфин и кодеин;
- (b) соединения, схожие по химической структуре с природными алкалоидами опия. Эти так называемые полусинтетические средства получают посредством химической модификации алкалоидов опия, и они включают такие представители, как диаморфин (героин), оксикодон и гидрокодон; и
- (c) полностью синтетические соединения, такие как фентанил и метадон. Такие соединения могут полностью отличаться по своей химической структуре от природных соединений.

Из трех основных классов опиоидных рецепторов (μ , κ и δ), анальгетические и седативные свойства опиоидов, в основном, являются следствием агонизма в отношении μ рецептора.

Опиоидные анальгетики используют при лечении сильной хронической боли на терминальных стадиях рака, часто в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а также острой боли (например, при восстановлении после операций). Также растет их применение в снятии хронической боли, не связанной с раковыми заболеваниями.

Для оптимального снятия хронической боли необходимо круглосуточное воздействие. Поэтому раковым больным, которым требуются опиоиды, обычно дают опиаты с замедленным высвобождением (морфин с замедленным высвобождением, оксикодон или кетобемидон, или трансдермальный фентанил). Фармацевтические препараты, которые способны обеспечивать замедленное высвобождение действующих веществ, позволяют обеспечивать пациенту базовое обезболивание с минимальным ежедневным количеством доз. В свою очередь, это способствует соблюдению больным схемы лечения и снижает воздействие на образ жизни пациента и, следовательно, на качество жизни.

Трансдермальные системы доставки фентанила включают пластыри (например, DURAGESIC®) которые наносят на кожу для доставки сильнодействующего опиоидного анальгетика, который медленно всасывается через кожу в кровеносную систему. Можно снимать боль на срок до трех дней с момента одного нанесения пластыря.

Однако такие пластыри не обеспечивают постоянный уровень содержания опиоида в плазме на протяжении всего периода использования. Данный недостаток является неизбежным последствием того факта, что трансдермальное применение фентанила приводит к депонированию фентанила в кожной ткани. Концентрации фентанила в плазме крови постепенно повышаются после первого применения пластыря, обычно между 12 и 24 ч, после чего достигается точка насыщения, а затем всасывание действующего вещества остается относительно постоянным, с некоторыми колебаниями, на протяжении оставшегося 72-часового периода применения.

Кроме того, во-первых, при создании препаратов с замедленным высвобождением, содержащих чрезвычайно сильнодействующие лекарственные средства, такие как опиоиды, необходимо исключить риск "залпового всасывания" ввиду риска тяжелых и, в некоторых случаях, летальных побочных эффектов. Во-вторых, извечной проблемой сильнодействующих опиоидных анальгетиков, таких как фентанил, является злоупотребление наркоманами. Наркоманы обычно злоупотребляют фармацевтическими препаратами посредством одного или более из следующих способов: (a) экстракция большого количества действующего вещества из препарата с помощью кислоты и/или спирта в раствор, который затем вводят внутривенно. С большинством коммерчески доступных в настоящее время фармацевтических препаратов это можно осуществлять относительно легко, что делает их небезопасными или "злоупотребляемыми";

- (b) нагревание (и затем курение);
- (c) измельчение таблетки (и затем втягивание через нос); и/или
- (d) в случае с пластырем, приготовление чая (и затем питье).

Таким образом, существует очевидная острая клиническая потребность в эффективном фармацевтическом препарате, который способен лечить, например, сильную боль посредством замедленного вы-

свобождения действующих веществ (таких как опиоидные анальгетики), в то же время способном минимизировать возможность залпового всасывания и/или злоупотребления наркоманами.

Одним из предложенных решений данной проблемы является заключение действующего вещества в полимерную матрицу (смотри, например, US2003/0118641 и US2005/0163856), что обеспечивает замедленное высвобождение действующего вещества. Однако данное решение не является полным, так как наркоман может высвободить действующее вещество из полимерной матрицы посредством смешивания с растворителем (либо до употребления, либо растворитель может вводиться инъекционно вместе с полимерной матрицей/действующим веществом), или путем разрушения полимерной матрицы.

Керамические материалы находят все более широкое применение в сфере медицины ввиду их долговечности и достаточной устойчивости к разрушительному воздействию биологических жидкостей.

Например, хирурги используют биокерамические материалы для восстановления и замещения человеческих бедренных суставов, коленей и других частей тела. Керамические материалы также используются для замены пораженных сердечных клапанов. При использовании внутри организма человека в качестве имплантов или даже в качестве покрытий для металлических частей, керамические материалы могут стимулировать рост костей, способствовать образованию тканей и обеспечивать защиту от иммунной системы. Стоматологические применения включают использование керамических материалов в зубных протезах и скобах.

Керамические материалы также известны в качестве потенциальных наполнителей или носителей в фармацевтических препаратах с контролируемым высвобождением. Смотри, например, EP 947 489 A, US 5,318,779, WO 2008/118096, Lasserre and Bajpai, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 15, 1 (1998), Byrne and Deasy, *Journal of Microencapsulation*, 22, 423 (2005) и Levis and Deasy, *Int. J. Pharm.*, 253, 145 (2003).

В частности, в статье Rimoli et al, *J. Biomed. Mater. Res.*, 87A, 156 (2008), патентной заявке США 2006/0165787 и международных патентных заявках WO 2006/096544, WO 2006/017336 и WO 2008/142572 описаны различные керамические вещества для контролируемого высвобождения действующих веществ, при этом последние два документа полностью или частично относятся к опиоидным анальгетикам, при этом противодействие к их злоупотреблению обеспечивается за счет механической прочности керамических структур.

Используемые в данных документах способы обычно включают заключение действующих веществ в предварительно сформированные пористые керамические материалы, включающие, например, пористый галлиазит, каолин, оксид титана, оксид циркония, оксид скандия, оксид церия и оксид иттрия. В связи с этим, загрузка действующего вещества обычно включает пропитку, экструзию-сферонизацию и/или криогранулирование. Известно, что введение лекарственного средства в предварительно сформированную пористую керамическую структуру является затруднительным. Действительно, в случае опиоидов считается, что данный способ введения действующего вещества не обеспечивает необходимые дозировки для эффективного терапевтического снятия боли в течение продолжительного периода времени, поскольку введение действующего вещества в предварительно сформированные поры является затруднительным.

Согласно WO 2008/142572 лекарственные средства вводят во время формирования керамического носителя с использованием химически связанных керамических материалов, таких как алюминат кальция или силикат кальция. Несмотря на то, что это приводит к введению большего количества лекарственного средства, чем это обычно происходит для предварительно сформированных керамических материалов, механическая прочность и химическая устойчивость описанных в WO 2008/142572 керамических структур является относительно ограниченной, особенно в кислых условиях.

Кроме того, несмотря на то, что описанные в вышеуказанных документах препараты могут также включать, например, гидрофобные полимеры, применяемые способы включают предварительную или последующую обработку пористых керамических материалов данными веществами до или после (по необходимости) объединения керамической структуры с действующим веществом, которое заключено внутри пористой матрицы керамического материала.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, содержащая твердую, непрерывную, пористую сеть, при этом данная сеть содержит:

(а) (предпочтительно неорганический) наполнитель, имеющий высокую механическую прочность;

и

(б) поры или пустоты между участками указанного наполнителя в сети, в которых диспергирована смесь действующего вещества и пленкообразующего средства, характеризующиеся тем, что поры, содержащие указанную смесь действующего вещества и пленкообразующего средства, образуются во время производства композиции. Композиции, обладающие этими признаками, далее в тексте в общем называют "композициями по настоящему изобретению".

Термин "замедленное высвобождение" используется в тексте синонимично термину "контролируемое высвобождение", и понимается специалистом как включающий композиции, которые обеспечивают и/или адаптированы для обеспечения "замедленного", "продолжительного" и/или "продленного" высво-

бождения лекарственного средства (при котором лекарство высвобождается со значительно меньшей скоростью для обеспечения терапевтического воздействия на протяжении требуемого периода).

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиции по настоящему изобретению обеспечивают высвобождение действующего вещества в значительной степени равномерное и/или практически непрерывное на протяжении длительного периода времени. В одном варианте осуществления, практически постоянная скорость высвобождения может варьироваться на протяжении интервала между приемом от около 6 часов до около 2 дней. Непрерывное высвобождение также можно определять как композицию, способную поддерживать устойчивую концентрацию в биологической жидкости, не отклоняющуюся более чем примерно на 20% (например, примерно на 10%), относительно среднего значения на протяжении интервала между приемами. Скорость высвобождения может поддерживаться на протяжении длительного периода времени, примерно соответствующему периоду времени между изначальным пероральным введением композиции по настоящему изобретению и выведением материала носителя из организма, такому как, например, от около 5 до около 24 (например, около 15) часов.

Активные ингредиенты, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, предпочтительно включают вещества из различных фармакологических классов, например, антибактериальные средства, антигистамины и противоотечные средства, противовоспалительные средства, противопаразитарные средства, противовирусные средства, местные анестетики, противогрибковые средства, противоамебные средства или противотрихомонадные средства, анальгетики, успокаивающие средства, антикоагулянты, противоартритные средства, противоастматические средства, антикоагулянты, противосудорожные средства, антидепрессанты, противодиабетические средства, противоглаукомные средства, противомаларийные средства, противомикробные средства, противоопухолевые средства, средства против ожирения, антипсихотические средства, противогипертонические средства, средства от аутоиммунных заболеваний, средства от импотенции, средства от болезни Паркинсона, средства от болезни Альцгеймера, жаропонижающие средства, антихолинергичные средства, противоязвенные средства, средства для снижения уровня глюкозы в крови, бронхолитические средства, средства для центральной нервной системы, сердечнососудистые средства, усилители когнитивных функций, контрацептивы, средства для снижения холестерина, средства от дислипидемии, цитостатики, диуретики, обеззараживающие средства, H₂ блокаторы, ингибиторы протонного насоса, гормональные средства, противогормональные средства, снотворные средства, инотропные средства, мышечные релаксанты, стимуляторы мышц, антидепрессанты, седативные средства, симпатомиметики, сосудорасширяющие средства, сосудосуживающие средства, транквилизаторы, электролитические добавки, витамины, средства, способствующие выведению мочевой кислоты, сердечные гликозиды, ингибиторы мембранного эффлюкса, ингибиторы транспортных белков мембраны, отхаркивающие средства, слабительные средства, контрастные вещества, радиофармацевтические средства, средства для визуализации, пептиды, ферменты, факторы роста, вакцины, неорганические микроэлементы.

Активные ингредиенты, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, предпочтительно включают любые вещества, которые потенциально имеют риск злоупотребления, такие как вещества, используемые при лечении острой или хронической боли, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), беспокойства и нарушений сна, а также гормоны роста (например, эритропоэтин), анаболические стероиды и т.д. Специалист легко может найти полный список потенциально злоупотребляемых веществ, например, смотри список действующих веществ по следующей интернет ссылке: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>.

Неопиоидные лекарственные вещества, которые можно упомянуть особо, включают психостимуляторы, такие как модафинил, амфетамин, декстроамфетамин, метамфетамин и гидроксиамфетамин, и, более предпочтительно, метилфенидат; бензодиазепины, такие как бромазепам, камазепам, хлордiazепоксид, клотиазепам, клоксазепам, делоразепам, эстазолам, флудиазепам, флуразепам, галазепам, галоксазепам, кетазолам, лорметазепам, медазепам, ниметазепам, нордiazепам, оксазолам, пиназепам, празепам, темазепам, тетразепам, и, более предпочтительно, алпразолам, клоназепам, diaзепам, флунитразепам, лоразепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам и триазолам; и другие, небензодиазепиновые седативные средства (например, гипнотические средства короткого действия), такие как залеплон, золпидем, зопиклон и эсзопиклон.

Композиции по настоящему изобретению также могут найти применение в приготовлении препаратов фармацевтических средств, в случае которых измельчение таблетки может вызвать риск для пациента, или может увеличить риск побочных эффектов и/или неприятного вкуса. То есть те активные ингредиенты, для которых желательно отсутствие одного или более из следующего:

- i) разжевывание таблетки перед проглатыванием;
- ii) случайное разрушение при прохождении через желудочно-кишечный тракт;
- iii) высвобождение лекарственного содержимого как следствие сопутствующего употребления, например, алкогольных напитков, которое может нарушить функцию контролируемого высвобождения препарата в форме таблетки; и/или
- iv) разрушение *ex vivo*, т.е. измельчение в целях последующего злоупотребления (см. ниже), или для легкости последующего проглатывания, что может привести к нарушению действия заключенного в

препарат лекарственного средства.

Такие лекарственные средства хорошо известны специалисту, но их также можно найти, например, по интернет ссылке <http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf>. Такие лекарственные средства включают средства, используемые при лечении различных нарушений, при которых предпочтительны препараты с замедленным высвобождением, включая лекарственные средства, используемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (гипертония, сердечная недостаточность), диабета, астмы, расстройств ЦНС и мочеполовых заболеваний, а также антибиотики.

Однако предпочтительные фармацевтически действующие вещества, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, включают опиоидные анальгетики. Специалисту понятно, что термин "опиоидный анальгетик" включает любое вещество, природное или синтетическое, с опиоидными или морфиноподобными свойствами и/или связывающееся с опиоидными рецепторами, в частности с μ -опиоидным рецептором, обладающее по меньшей мере частичным агонистическим действием, и, таким образом, способное к оказанию анальгетического действия. Проблемы потенциального разрушения препарата и извлечения лекарственного средства наркоманами особенно актуальны в случае опиоидов.

Примеры опиоидных анальгетиков включают производные опия и опиаты, включая природные фернантрыны в составе опия (такие как морфин, кодеин, тебаин и продукты присоединения к ним по реакции Дильса-Альдера) и полусинтетические производные опийных соединений (такие как диаморфин, гидроморфон, оксиморфон, гидрокодон, оксикодон, эторфин, никоморфин, гидрокодеин, дигидрокодеин, метопон, норморфин и N-(2-фенилэтил)норморфин). Другие примеры опиоидных анальгетиков включают полностью синтетические соединения с опиоидными или морфиноподобными свойствами, включая производные морфина (такие как рацеморфан, леворфанол, декстрометорфан, левавторфан, циклорфан, буторфанол и налбуфин); производные бензоморфана (такие как циклазоцин, пентазоцин и феназоцин); фенилпиперидины (такие как петидин (меперидин), фентанил, алфентанил, суфентанил, ремифентанил, кетобемидон, карфентанил, анилеридин, пиминодин, этогептазин, альфапродин, бетакпродин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР), дифеноксилат и лоперамид), фенилгептамины или соединения с «открытой цепью» (такие как метадон, изометадон, пропоксифен и левометадил ацетат гидрохлорид (LAAM)); производные дифенилпропиламина (такие как декстроморамид, пиритрамид, безитрамид и дестропропоксифен); смешанные агонисты/антагонисты (такие как бупренорфин, налорфин и оксилорфан) и другие опиоиды (такие как тилидин, трамадол и дезоцин). Другие примеры опиоидных анальгетиков включают аллилпродин, бензилморфин, клонитазен, дезоморфин, диампромид, дигидроморфин, дименоксадол, димефетанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, эптазоцин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, гидроксипетидин, левофенацилморфан, лофентанил, мептазинол, метазоцин, мирфин, нарцеин, норпипанон, папвертум, фенадоксон, феноморфан, фенотеридин и пропирам.

Более предпочтительные опиоидные анальгетики включают бупренорфин, алфентанил, суфентанил, ремифентанил и, особенно, фентанил.

Перечисленные выше активные ингредиенты (действующие вещества) могут входить в состав композиций по настоящему изобретению в любых частных комбинациях.

Действующие вещества также можно использовать в форме соли или в любой другой подходящей форме, такой как, например, их комплекс, сольват или пролекарство, или в любой физической форме, как, например, в аморфном состоянии, в виде кристаллического или частично кристаллического вещества, в виде со-кристаллов, или в полиморфной форме, или, при необходимости, в любой стереоизомерной форме, включая любую энантиомерную, диастереоизомерную или рацемическую форму, или комбинацию любых из вышеперечисленных.

Примеры фармацевтически приемлемых солей действующих веществ включают соли, образующиеся при добавлении кислоты, и соли, образующиеся при добавлении основания. Такие соли можно получать традиционными способами, например, взаимодействием действующего вещества в форме свободной кислоты или свободного основания с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, при желании в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с помощью стандартных методик (например, в вакууме, лиофилизацией или фильтрованием). Соли также можно получать обменом противоиона действующего вещества в форме соли на другой противоион, например, с помощью подходящей ионообменной смолы.

Примеры фармацевтически приемлемых солей, образующихся при добавлении кислоты, включают соли, полученные с участием неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты; из органических кислот, таких как винная, уксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная, арилсульфоновая кислоты; и из металлов, таких как натрий, магний, или, предпочтительно, калий и кальций.

Применяемый (предпочтительно неорганический) наполнитель можно подобрать таким образом, чтобы он был инертным в плане следующих характеристик:

(а) кислотоустойчивость, свойство, необходимое для наполнителя при прохождении через желудок

после перорального введения. В данном отношении, описанные в данном тексте наполнители демонстрируют незначительную степень (например, менее 1%) химического разложения или разрушения в водной кислой среде (при значениях pH между около 0,1 и около 4,0) при температурах выше комнатной (например, до около 50°C);

(b) общая физико-химическая устойчивость при обычных условиях хранения, включая температуры между около -80°C и около +50°C (предпочтительно между около 0 и около 40°C, и более предпочтительно при комнатных температурах, таких как от около 15 до около 30°C), давление между около 0,1 и около 2 бар (предпочтительно при атмосферном давлении), относительная влажность между около 5 и около 95% (предпочтительно от около 10 до около 75%), и/или воздействие до около 460 люкс УФ/видимого света, на протяжении длительных периодов времени (т.е. шести месяцев и более). При таких условиях, описанные в настоящем тексте наполнители могут химически разрушаться/разлагаться менее чем примерно на 5%, например менее чем примерно на 1%, как описано выше;

(c) особенно важна в случае, когда применяемое действующее вещество представляет собой опиоидный анальгетик, общая физико-химическая устойчивость при кислых, щелочных и/или спиртовых (например, в этаноле) условиях при комнатной температуре и/или при повышенных температурах (например, до около 100°C), которая может приводить к разложению менее чем примерно на 15%, таким образом предотвращая возможность намеренного *ex vivo* извлечения лекарственного средства для преднамеренного злоупотребления (например, посредством извлечения с помощью кислоты или спирта, с последующей инъекцией, или нагревание композиции по настоящему изобретению и затем вдыхание наркоманом паров или выделяющегося дыма); и

(d) снова, особенно важна в случае, когда используемое действующее вещество представляет собой опиоидный анальгетик, общая физическая устойчивость, например, высокая механическая прочность, уменьшающая возможность механического измельчения или размалывания в целях извлечения действующего вещества, как описано выше в пункте (c), или непосредственного вдыхания наркоманом полученного порошка.

В связи с приведенным выше пунктом (d), предпочтительно, чтобы наполнитель демонстрировал прочность при сжатии выше около 10 МПа, такую как, например, 50 МПа, (предпочтительно выше около 100 МПа, например, около 400 МПа) на микроуровне и уровне нано-структур, которая достаточно высока, чтобы противостоять разрушению материала на микроструктурном уровне, т.е. менее около 200 мкм.

В этой связи, под (предпочтительно неорганическим) наполнителем "с высокой механической прочностью" мы также понимаем, что структура данного наполнителя сохраняет общую целостность (например, форму, размер, пористость и т.д.) при прикладывании силы около 1 кгс/см² (9 ньютон/см²), такой как около 5 кгс/см² (45 ньютон/см²), такой как около 7,5 кгс/см², например около 10,0 кгс/см², предпочтительно около 15 кгс/см², более предпочтительно около 20 кгс/см², например около 50 кгс/см², особенно около 100 кгс/см² или даже около 125 кгс/см² (1125 ньютон/см²) при использовании обычных методик испытания механической прочности, известных квалифицированному специалисту (например, с помощью так называемого "испытания на сжатие" или "испытания на раскалывание", с помощью подходящего инструмента, такого как выпускаемый фирмой Instron ("Instron Test", в котором опытный образец деформируют, регистрируют деформацию при различных нагрузках, вычисляют напряжение при сжатии и деформацию, и изображают в виде диаграммы напряжений, которую используют для определения предела упругости, предела пропорциональности, точку начала текучести, устойчивости к деформации и (для некоторых веществ) прочности на сжатие). Когда структура наполнителя является дисперсной, по меньшей мере около 40% (например по меньшей мере около 50%, как например по меньшей мере около 60%, предпочтительно по меньшей мере около 75%, и более предпочтительно по меньшей мере около 90%) частиц (первичных или вторичных частиц) сохраняют целостность при данных условиях.

Наполнитель с высокой механической прочностью предпочтительно является неорганическим, но также может включать инертный полимерный материал, такой как полиакрилаты или их сополимер, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиэтилен, полипропилен, поливинилхлориды, поликарбонат, полистирол и тому подобные.

Предпочтительно, наполнитель с высокой механической прочностью имеет в своей основе один или более керамических материалов.

Термин "керамический материал" понимается как включающий соединения, образованные металлическими и неметаллическими элементами, часто оксидами, нитридами и карбидами, которые получают и/или обрабатывают посредством процесса затвердевания в том или ином виде, который обычно включает воздействие тепла. В данном отношении, глинистые вещества, цемент и стекло включены в определение керамических материалов (Callister, "Material Science and Engineering, An Introduction" John Wiley & Sons, 7th edition (2007)).

Предпочтительно, используемый керамический материал имеет в своей основе алюминат, такой как алюминат кальция или, более предпочтительно, силикат, такой как силикат алюминия. Однако он также может представлять собой оксид и/или двойной оксид, и/или нитрид и/или карбид любого из следующих элементов: кремний, алюминий, углерод, бор, титан, цирконий, тантал, скандий, церий, иттрий или их комбинации.

Предпочтительные материалы включают силикат алюминия и/или гидрат силиката алюминия (кристаллический или аморфный). Неограничивающие примеры включают каолин, диккит, галлоизит, накрит, цеолит, иллит или их комбинации, предпочтительно галлоизит. Размер частиц керамического материала (например, силиката алюминия) может быть менее около 500 мкм, предпочтительно менее около 100 мкм, и в частности менее около 20 мкм, согласно данным измерения среднего объема частиц методом лазерной дифракцией (например, анализатор гранулометрического состава Mastersizer фирмы Malvern). Зерна могут быть любой формы (например, сферические, круглые, игловидные, пластинчатые и т.д.).

Керамические материалы могут включать химически связанные керамические материалы (негидратированные, частично гидратированные или полностью гидратированные керамические материалы, или их комбинации). Предпочтительные химические композиции включают композиции, основанные на химически связанных керамических материалах, которые при гидратации поглощают определенное количество воды. Предпочтительные доступные системы представляют собой системы, основанные на алюминатах и силикатах, как CA_2 , CA , CA_3 и $C12A_7$, и C_2S и C_3S в кристаллическом или аморфном состоянии ($C = CaO$, $A = Al_2O_3$, $SiO_2 = S$, согласно общепринятой терминологии в области вяжущих средств). Фазы алюмината кальция и/или силиката кальция можно использовать в качестве отдельных фаз или смесей фаз. Вышеуказанные фазы, все в негидратированной форме, служат в качестве связующей фазы (цемента) в материале носителя при гидрировании.

Размер зерен порошка любого керамического предшественника может быть менее около 100 мкм, предпочтительно между около 1 мкм и около 20 мкм. Это способствует гидратации. Такие материалы-предшественники можно преобразовывать в нано-размерную микроструктуру при гидратации. Данная реакция включает растворение материала-предшественника и повторное последовательное осаждение нано-размерных гидратов в воде (растворе) и повторную обработку оставшегося негидратированного материала-предшественника. Данная реакция предпочтительно продолжается, на выбор, до полного превращения всех материалов-предшественников и/или до достижения степени пористости, определяющей частичной гидратацией с использованием времени, температуры, а также в H_2O и/или условиях высокой влажности.

Альтернативно, неорганический наполнитель с высокой механической прочностью может иметь в своей основе один или более геополимерных материалов.

Термин "геополимер", как понятно специалистам в данной области техники, включает или означает любой материал, выбранный из класса синтетических или природных алюмосиликатных материалов, который можно получать взаимодействием алюмосиликатного предшественника (предпочтительно в форме порошка) с водной щелочной жидкостью (например, раствором), предпочтительно в присутствии источника силикагеля.

Термин "источник силикагеля" понимается как включающий любую форму диоксида кремния, такую как SiO_2 , включая силикат. Специалисту очевидно, что силикагель можно получать в нескольких формах, включая стекло, кристалл, гель, аэрогель, белую сажу (или пирогенный кремнезем) и коллоидную окись кремния (например, Aerosil).

Подходящие алюмосиликатные материалы-предшественники обычно (но не обязательно) имеют кристаллическую природу, включают каолин, диккит, галлоизит, накрит, цеолиты, иллит, предпочтительно дегидроксилированный цеолит, галлоизит или каолин и, более предпочтительно, метакаолин (т.е. дегидроксилированный каолин). Дегидроксилирование (например, каолина) предпочтительно осуществляют с помощью кальцинирования (т.е. нагревания) гидроксидированного алюмосиликата при температурах выше $400^\circ C$. Например, метакаолин можно получать как описано у Stevenson и Sagoe-Crentsil в J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005) и Zoulgami et al в Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002), и/или как описано в настоящем тексте ниже. Дегидроксилированный алюмосиликат также можно получать конденсацией источника кремния и пара, содержащего источник оксида алюминия (например, Al_2O_3).

При выпуске в форме порошка, размер зерна алюмосиликатного предшественника составляет меньше около 500 мкм, предпочтительно меньше около 100 мкм, более предпочтительно меньше около 30 мкм.

При получении геополимерных веществ, такие предшественники можно растворять в водном щелочном растворе, например, со значением pH по меньшей мере около 12, как например по меньшей мере около 13. Подходящие источники гидроксид-ионов включают сильные неорганические основания, такие как гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов (например, Ba, Mg или, более предпочтительно, Ca или, особенно Na или K, или их комбинации) (например, гидроксид натрия). Молярное соотношение катиона металла и воды может варьироваться между около 1:100 и около 10:1, предпочтительно между около 1:20 и около 1:2.

Источник кремния (например, силикат, такой как SiO_2) предпочтительно добавляют в реакционную смесь какими-либо способами. Например, водная щелочная жидкость может включать SiO_2 , образуя то, что часто называют растворимым стеклом, т.е. раствор силиката натрия. В таких случаях, соотношение SiO_2 и воды в жидкости предпочтительно составляет до около 2:1, более предпочтительно до около 1:1, и

наиболее предпочтительно до около 1:2. Жидкость на водной основе также может при желании содержать алюминат натрия.

Силикат (и/или оксид алюминия) альтернативно можно добавлять к необязательно измельченному до порошка алюмосиликатному предшественнику, предпочтительно в виде тонкой пыли кремнезема (микросиликагель; AEROSIL® силикагель). Количество, которое можно добавлять, предпочтительно составляет до около 30 вес.%, более предпочтительно до около 5 вес.% алюмосиликатного предшественника.

Присутствие свободных гидроксид-ионов в промежуточной щелочной смеси вызывает растворение атомов алюминия и кремния из материала(-ов) исходного вещества. Затем могут формироваться геополимерные материалы посредством оседания (отверждения или схватывания) полученной смеси, во время этого процесса атомы алюминия и кремния из исходных материалов реорганизовываются с образованием твердого (и, по меньшей мере, главным образом) аморфного геополимерного вещества.

Отверждение может проходить при комнатной температуре, при повышенной температуре или при пониженной температуре, например, примерно при температуре окружающей среды или около неё (например, между около 20°C и около 90°C, например около 40°C). Схватывание также может проходить при любом составе атмосферы, влажности или давлении (например, под вакуумом или другим способом). Полученная неорганическая полимерная сеть в целом представляет собой высококоординированный 3-мерный алюмосиликатный гель, с отрицательными зарядами на тетраэдрических Al^{3+} сайтах, уравновешенных противоположно заряженными катионами щелочного металла.

В этой связи, наполнитель на основе геополимеров, имеющий высокую механическую прочность, можно получать смешиванием порошка, содержащего алюмосиликатный предшественник, и водной жидкости (например, раствора), содержащей воду, источника гидроксид-ионов, как описано в данном тексте ранее, и источника кремния (например, силикат), до образования пасты. Соотношение между жидкостью и порошком предпочтительно составляет между около 0,2 и около 20 (вес./вес.), более предпочтительно между около 0,3 и около 10 (вес./вес.). Силикат кальция и алюминат кальция также можно добавлять к алюмосиликатному предшественнику.

По настоящему изобретению, поры в сети в композициях по настоящему изобретению, которые диспергируют смесь действующего вещества пленкообразующего средства, образуются во время производства композиции, и они, таким образом, являются в основном "вторичными порами". В этой связи, несмотря на то, что первичные частицы (предпочтительно неорганического) наполнителя с высокой механической прочностью могут быть пористыми сами по себе (и, таким образом, содержат "первичные" поры), данная сеть включает, в основном, вторичные поры (или пустоты), которые образуются во время образования более крупных, вторичных частиц, в основном состоящих из наполнителя.

Такие вторичные поры могут, например, образовываться с помощью химических взаимодействий (например, "связыванием") между поверхностями первичных частиц (предпочтительно неорганических) наполнителей, таких как керамические материалы, и могут, например, являться результатом воздействия одного или более химических реагентов, которые вызывают физическое и/или химическое превращение (такое как частичное растворение) поверхностей, и последующее физическое и/или химическое связывание поверхностей (которые могут сами быть результатом какого-либо другого физико-химического процесса, такого как высушивание, отверждение и т.д.), в результате чего образуются указанные поры/пустоты. Такие химические реагенты можно смешивать с действующим веществом и/или пленкообразующим средством во время получения композиции по настоящему изобретению. Однако такие вторичные поры необязательно формируются таким образом, и связывание первичных частиц наполнителя также может быть физическим и/или механическим, или они могут образовываться во время получения трехмерной, химически связанной керамической сети, как описано в настоящем тексте ранее, в присутствии смеси активного ингредиента и пленкообразующего агента.

Таким образом, описана фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, содержащая твердую, непрерывную трехмерную сеть, содержащую частицы (предпочтительно неорганического) наполнителя с высокой механической прочностью, при этом данные частицы связаны друг с другом с образованием вторичных пор или пустот, и, предпочтительно, полученную заранее, предпочтительно гомогенную (как описано далее в настоящем тексте) смесь действующего вещества и пленкообразующего средства, и где данная смесь расположена в указанных пустотах.

Смеси действующего вещества и пленкообразующего агента также могут быть диспергированы между частицами (любого размера) (предпочтительно неорганических) наполнителей с высокой механической прочностью, и, таким образом, размещаются между внешними поверхностями и (возможно, но не принципиально) внутри указанных частиц.

Однако вторичные частицы наполнителя могут состоять, в основном, из данного наполнителя. Под термином "состоять в основном" из данного наполнителя, авторы понимают, что частицы содержат по меньшей мере около 40%, например около 55%, например около 75%, и особенно около 95% по весу наполнителя. Кроме того, в данном термине также понимается, что по меньшей мере около 40%, например около 55%, например около 75%, и особенно около 80%, например около 90%, например по меньшей мере около 95% (например около 98%) по весу смеси действующего вещества и пленкообразующего

средства расположены внутри (вторичных) пор, что является отличительным признаком описанной сети.

Авторы обнаружили преимущество, состоящее в том, что получение композиции по настоящему изобретению заявленным способом может придавать свойства контролируемого высвобождения, как описано ранее в настоящем тексте. Пленкообразующее средство (агент) может также повышать механическую прочность композиций по настоящему изобретению, давая им преимущество. Оба указанных признака обуславливают преимущества, связанные с предотвращением залпового всасывания и возможного злоупотребления лекарственным средством путем *ex vivo* извлечения действующего вещества, когда последнее содержит опиоидный анальгетик.

Смешивание действующего вещества и пленкообразующего средства можно осуществлять до или во время диспергирования в наполнителе, так что большая часть (т.е. более около 50%, например более около 75%) данных компонентов добавляют к наполнителю практически одновременно, а не отдельно, так что происходит практически однородное смешивание/перемешивание описанных выше компонентов. Наиболее предпочтительно, для обеспечения однородного распределения, достигается в значительной степени однородное содержание (т.е. изменения не более чем около $\pm 50\%$, например около $\pm 40\%$, предпочтительно около $\pm 30\%$, более предпочтительно около $\pm 20\%$ и особенно около $\pm 10\%$) действующего вещества в пленкообразующем средстве, и/или не существует определенного участка в пленкообразующем средстве, имеющего значительно более высокую концентрацию действующего вещества.

При использовании в настоящем тексте, термин "пленкообразующий агент" (средство) относится к веществу, которое способно образовывать пленку над другим веществом (которое может находиться в дисперсной форме), или в нем, или покрытие поверх него.

Предпочтительно пленкообразующее средство представляет собой материал, способный обеспечить покрытие с замедленным высвобождением, контролируемым высвобождением или, предпочтительно, с высвобождением в кишечнике (т.е. материал кишечнорастворимого покрытия). Вещества, которые способны образовывать кишечнорастворимое покрытие, являются, таким образом, веществами, которые можно использовать в пероральных фармацевтических препаратах в качестве барьера для предотвращения или минимизации высвобождения действующего вещества до достижения данными препаратами тонкой кишки.

Поэтому предпочтительно пленкообразующее средство представляет собой полимер. Примеры полимеров, которые можно использовать в качестве пленкообразующих средств, включают (но не ограничиваются только ими): алкилцеллюлозные полимеры (например, этилцеллюлозные полимеры), и акриловые полимеры (например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, метилметакрилат, сополимеры, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, сополимеры метилметакрилата, сополимеры метакрилата, сополимер метакриловой кислоты, сополимер аминоалкилметакрилата, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую) кислоту, сополимер алкиламида метакриловой кислоты, поли(метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту) (ангидрид), метилметакрилат, полиметакрилат, сополимер метилметакрилата, поли(метилметакрилат), сополимер поли(метилметакрилата), полиакриламид, сополимер аминоалкилметакрилата, поли(ангидрид метакриловой кислоты), и сополимеры глицидилметакрилата). Полимер также может представлять собой смесь полимеров. Обычно молекулярный вес (средневесовой и/или среднечисловой) полимера составляет от 1000 до 10000000, от 10000 до 1000000, предпочтительно от 50000 до 500000 г/моль, по данным гель-проникающей хроматографии.

Предпочтительные полимеры включают полимеры алкилцеллюлозы и акриловые полимеры, описанные в настоящем тексте.

Предпочтительно пленкообразующее средство содержит полимер, который имеет анионогенный характер и/или является слабокислым (например, который имеет pH менее 7, и предпочтительно менее 5).

Наиболее предпочтительный полимер включает полимер, продающийся под торговой маркой Kollicoat®. Kollicoat® содержит сополимер, полученный из метакриловой кислоты и этилакрилата. Kollicoat® MAE 30 DP (BASF) представляет собой сополимер метакриловой кислоты / этилакрилата (1:1), и доступен в виде водной дисперсии или порошка. Примеры других полимеров включают полимеры, продающиеся под торговой маркой Eudragit®, которые представляют собой нейтральные метакриловые полимеры с кислотными или щелочными группами.

Композиции по настоящему изобретению также могут содержать вещество, способствующее гранулированию. Вещество, способствующее гранулированию, можно определить как материал, который способен контролировать распределение гранулирующей жидкости во влажной порошковой массе во время гранулирования и изменять реологические свойства смеси. Подходящие вещества, способствующие гранулированию, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксизтилцеллюлозу (HEC) и, предпочтительно, микрористаллическую целлюлозу. При наличии, вещество, способствующее гранулированию, предпочтительно применяют в количестве между 0,5 и 50% по весу из расчета на общий вес препарата в форме таблетки. Предпочтительный диапазон составляет от 1 до 20%, например от

около 2,0 до около 12% (например, около 10%) по весу.

Композиции по настоящему изобретению можно получать различными общепринятыми методиками, и с использованием стандартного оборудования, известного специалистам в данной области техники, включая смешивание действующего вещества, пленкообразующего средства и (предпочтительно неорганического) наполнителя с высокой механической прочностью.

Для смешивания компонентов композиций по настоящему изобретению можно использовать стандартное оборудование для смешивания. Время смешивания варьируется в зависимости от используемого оборудования, и квалифицированный специалист без затруднений определит обычными методами подходящее время смешивания для конкретной комбинации ингредиента (ингредиентов).

Действующее вещество и пленкообразующее средство (или действующее вещество, диспергированное в пленкообразующем средстве) можно смешивать с наполнителем (например, керамическим) различными методами, такими как добавление посредством золь-гель процесса, в виде раствора, взвеси, пасты или теста. После введения в неорганический наполнитель смеси, включающей действующее вещество и пленкообразующее средство, может следовать какое-либо "отверждение" для образования пор, которые являются существенным признаком композиции по настоящему изобретению, и в которых находится смесь действующего вещества и пленкообразующего средства. Сеть пор, содержащая наполнитель, образуется во время данного процесса.

Предпочтительный способ формирования композиций по настоящему изобретению включает смешивание неорганического наполнителя с высокой механической прочностью (например, керамического материала) и действующего вещества, и последующее добавление пленкообразующего средства вместе с жидкостью, или в жидкости, такой как водный растворитель (например, вода), с получением влажного гранулята.

Методики влажной грануляции хорошо известны специалистам в данной области техники и включают любую методику, включающую собирание вместе смеси сухих частиц порошков с использованием гранулирующей жидкости, при этом данная жидкость содержит летучий инертный растворитель, такой как вода, при желании в присутствии вещества, способствующего гранулированию.

Продукт, полученный вышеуказанным способом, можно затем обрабатывать следующим образом:

(I) экструзия гранулята (в тех случаях, когда имеет место гранулирование);

(II) сферонизация (просеивание мокрой массы через сито с образованием гранул);

(III) высушивание; и/или

(IV) (при необходимости) схватывание посредством нагревания, во всех случаях с использованием общепринятых методик.

В процессе образования композиций по настоящему изобретению, содержащих геополимеры, заранее полученный геополимер можно вводить в реакцию с алюмосиликатным предшественником и водной щелочной жидкостью (например, раствором), предпочтительно в присутствии источника кремния (как описано в настоящем тексте ранее), также в присутствии действующего вещества и пленкообразующего средства (или действующего вещества, рассеянного в пленкообразующем средстве), как описано в настоящем тексте ранее. Для композиций по настоящему изобретению, содержащих геополимеры, отверждение можно проводить, оставляя полученную смесь затвердевать в любой необходимой форме, например блоки, драже, гранулы или порошок. Для этой цели смесь можно переносить в формы и оставлять застывать в виде драже/гранул, или альтернативно (например, предпочтительно) драже/гранулы можно получать с помощью подходящей методики экструзии-сферонизации. В данном случае, формованную пасту (порошок или жидкую смесь) можно экструдировать через головку экструдера. Размер отверстий головки экструдера может составлять от около 10 мкм до около 30 мм, предпочтительно от около 100 мкм до около 1 мм. Полученный экструдат затем можно помещать в сферонизатор, который обычно представляет собой вертикальный полый цилиндр с горизонтальным вращающимся диском внутри. При вращении диска, экструдат разбивается на отрезки одинаковой длины и постепенно преобразуется в сферические гранулы, которые затем можно оставлять затвердевать, как описано выше.

В описанных выше способах, пленкообразующее средство предпочтительно добавляют в виде водной дисперсии. Кроме того, первичные частицы ингредиентов (например, опиоидного анальгетика) можно обрабатывать перед гранулированием такими методами, как дробление, сухой помол, влажный помол, осаждение и т.д.

Во всех случаях, подходящие размеры драже/гранул находятся в диапазоне от около 0,05 мм до около 3,0 мм (например, около 2,0 мм, например около 1,7 мм), и предпочтительно от около 0,1 мм (например, около 0,2 мм) до около 1,6 мм (например, около 1,5 мм), как например около 1,0 мм.

Композиции по настоящему изобретению также могут содержать один или более обычно используемых фармацевтических наполнителей. Подходящие наполнители включают неактивные вещества, которые обычно используют в медицине в качестве носителя для действующих веществ. Подходящие наполнители также включают используемые в фармацевтике в качестве разбавителя для фармацевтических композиций, в которых содержатся чрезвычайно сильнодействующие вещества, для возможности удобного и точного дозирования. Альтернативно, наполнители также можно использовать в способах получения композиций по настоящему изобретению для удобства работы с действующим веществом.

В связи с этим фармацевтически приемлемые носители включают частицы наполнителя, под которыми мы понимаем частицы, которые не принимают химического участия в процессе, во время которого получают композицию по настоящему изобретению. Такие частицы наполнителя можно добавлять в качестве балласта и/или они могут обеспечивать композицию функциональными свойствами. Неограничивающие примеры включают: диоксид циркония и сульфат бария для повышения рентгеноконтрастности, которые можно добавлять к небольшим частицам (например, молотым) композиции по настоящему изобретению (включающей действующее вещество). Количество добавляемых частиц наполнителя может достигать около 80 вес.%, предпочтительно до около 40 вес.% (предпочтительно неорганического) наполнителя с высокой механической прочностью.

Композиции по настоящему изобретению также могут содержать частицы:

- (i) инертных наполнителей, таких как перечисленные выше в тексте;
- (ii) наполнителей (таких как пористые керамические материалы или геополимеры), в которые было предварительно загружено действующее вещество (например, для контролируемого высвобождения); и/или
- (iii) композиций по настоящему изобретению (т.е. небольших частиц), соединенные вместе как часть более крупной сети, содержащей соответствующий наполнитель.

Композиции по настоящему изобретению альтернативно можно размалывать до мелкодисперсного порошка, предпочтительно с размером зерна порошка менее около 100 мкм, и более предпочтительно менее около 20 мкм. Размалывание при желании осуществляют с использованием шаровых мельниц, планетарных шаровых мельниц, струйных мельниц или их комбинаций.

Композиции по настоящему изобретению также могут содержать объемобразующие средства, порообразователи, диспергирующие средства или желирующие средства для контроля реологии и пористости. Общее количество таких наполнителей ограничено величиной около 20 вес.% от общего веса композиции по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры таких наполнителей включают поликарбоновые кислоты, целлюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, крахмал, нитрилотриуксусную кислоту (NTA), полиакриловые кислоты, PEG, сорбит, маннит, глицерин, фармацевтически приемлемые масла (включая растительные масла (оливковое масло, маисовое масло, кукурузное масло, арахисовое масло, подсолнечное масло, льняное масло, пальмовое масло, касторовое масло, соевое масло и т.д.), эфирные масла (например, масло энотеры), омега-3 жиры (например, рыбий жир), парафиновое масло, жиры, полученные из животного сырья, силиконовые масла, и т.д.), а также их комбинации.

Дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители включают углеводороды и неорганические соли, такие как хлорид натрия, фосфаты кальция и карбонат кальция.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно вводят перорально в желудочно-кишечный тракт, и они могут обеспечивать контролируемое высвобождение действующего вещества в желудке и/или, предпочтительно, кишечнике.

В связи с этим, композиции по настоящему изобретению можно вводить в различные виды фармацевтических препаратов, предназначенных для перорального введения, с помощью стандартных методик (смотри, например, Lachman et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3rd edition (1986) и "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19th edition (1995)).

Фармацевтические препараты, содержащие композиции по настоящему изобретению, содержат фармакологически эффективное количество действующего вещества. Под термином "фармакологически эффективное количество" авторы понимают количество действующего вещества, которое способно оказывать требуемое терапевтическое воздействие на пациента, подвергающегося лечению, при введении отдельно или в комбинации с другим действующим веществом. Такое воздействие может быть объективным (т.е. измеряемым по какому-либо тесту или маркеру) или субъективным (т.е. пациент ощущает некое воздействие).

Более предпочтительные композиции по настоящему изобретению можно приспособить (например, как описано в настоящем тексте) для обеспечения достаточной дозы лекарственного средства на протяжении интервала дозирования (безотносительно количества доз за единицу времени) для достижения желаемого терапевтического воздействия.

Количества действующих веществ, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, могут, таким образом, определяться лечащим врачом или квалифицированным специалистом в данной области техники, в соответствии с показаниями для конкретного пациента. Количества могут варьироваться в зависимости от способа введения, типа и тяжести состояния, которое необходимо вылечить, а также от возраста, пола, функции почек, функции печени и реакции конкретного пациента, которого необходимо вылечить.

Подходящие дозировки действующего вещества в одной единице для перорального приема (например, в одной таблетке) могут составлять менее 1 г, предпочтительно менее 100 мг и более 1 мкг.

Когда композиции по настоящему изобретению содержат опиоидные анальгетики, подходящие фармакологически эффективные количества таких опиоидных анальгетиков включают количества, способные обеспечивать (например, контролируемое) облегчение боли при пероральном введении. Так, об-

щее количество опиоидного анальгетика, которое можно использовать в композиции по настоящему изобретению, зависит от характера используемого соответствующего действующего вещества, но может находиться в диапазоне от около 0,0005%, например от около 0,1% (например, около 1%, например около 2%) до около 20%, как например до около 10%, например до около 7 вес.% из расчета на общий вес композиции. Количество действующего вещества можно также выражать в виде количества в дозированной лекарственной форме. В таком случае, количество присутствующего опиоидного анальгетика может быть достаточным для обеспечения такой дозы на одну дозированную лекарственную форму, которая составляет между около 1 мкг (например, около 5 мкг) и около 50 мг (например, около 15 мг, как например около 10 мг).

Вышеуказанные дозировки являются примерами усредненных значений; могут быть, разумеется, индивидуальные случаи, когда предпочтительна более высокая или более низкая дозировка, и такие случаи находятся в рамках объема настоящего изобретения.

Композиции по настоящему изобретению, содержащие опиоидные анальгетики, пригодны для лечения боли, особенно сильной и/или хронической боли. В дополнительном аспекте настоящего изобретения, описан способ лечения боли, который включает введение композиции по настоящему изобретению пациенту, страдающему от такого состояния или подверженному такому состоянию.

Во избежание недопонимания, под термином "лечение" авторы понимают терапевтическое лечение, а также симптоматическое лечение, профилактику или диагностику состояния.

Композиции по настоящему изобретению обладают тем преимуществом, что они предотвращают и/или снижают риск залпового всасывания (т.е. непреднамеренного высвобождения), или, что так же важно, преднамеренного *ex vivo* извлечения, большей части (например, более чем около 50%, как например около 60%, например около 70% и, в частности, около 80%) дозы действующего вещества (веществ), которое изначально находится в составе композиции по настоящему изобретению, или *in vivo* (т.е., когда после введения пациенту композиции по настоящему изобретению), или *ex vivo* (т.е., в другой среде вне организма), на протяжении периода времени, за которое возможно возникновение нежелательных последствий, таких как побочные фармакологические эффекты (например, когда такое высвобождение осуществляется *in vivo* в непреднамеренном смысле), или возможность злоупотребления действующим веществом (например, когда такое высвобождение осуществляется *ex vivo* пациентом преднамеренно). Такое залповое всасывание дозы может иметь место, например, или *in vivo*, или *ex vivo* в течение около 3 ч, например в течение около 2 ч, например в течение около 1 ч, и, в частности, в течение около 30 мин.

Композиции по настоящему изобретению обладают тем преимуществом, что они обеспечивают улучшенные свойства контролируемого высвобождения с минимальным риском тяжелых/летальных побочных эффектов (т.е. снижение возможности залпового всасывания и/или злоупотребления, когда используемое действующее вещество является злоупотребляемым, таким как опиоид, бензодиазепин и т.д.). Композиции по настоящему изобретению могут защищать от намеренного механического повреждения, например, традиционными способами, такими как дробление, растирание в ступке, разрушение молотком и т.д. за счет высокого уровня прочности при сжатии на микроуровне материала. Такая защита может обеспечиваться непосредственно композицией по настоящему изобретению, и, особенно, когда данные композиции используют совместно с носителем или наполнителем, который также обладает высокой механической прочностью.

Композиции по настоящему изобретению также могут иметь преимущество, заключающееся в том, что их можно получать с использованием отработанных фармацевтических способов получения, и в них могут использоваться материалы, которые одобрены для использования в пищевых или фармацевтических продуктах или имеют аналогичный статус регулирующих органов.

Композиции по настоящему изобретению также могут иметь преимущество, заключающееся в их более высокой эффективности, меньшей токсичности, более длительного срока воздействия, большей мощности, меньшем количестве побочных эффектов, более легкой всасываемости, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль, и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства, по сравнению с фармацевтическими композициями, ранее известными в данной области техники, при использовании в лечении боли или каким-либо другим образом.

При любом употреблении слова "около" в настоящем тексте в контексте размерности (например, чисел, температур, давлений (прикладываемой силы), относительной влажности, размеров и весов, размера частиц или зерен, размеров пор, временных периодов и т.д.), количеств (например, относительных количеств (например, чисел или процентных значений) частиц, конкретных ингредиентов в составе композиции или компонента композиции, и абсолютных количеств, таких как дозы действующих веществ, количества частиц и т.д.), отклонений (от постоянных величин, степени распада и т.д.), следует понимать, что такие переменные приближительны и, таким образом, могут отклоняться на $\pm 10\%$, например, $\pm 5\%$ и, предпочтительно, $\pm 2\%$ (например, $\pm 1\%$) от чисел, указанных в настоящем тексте.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими далее фигурами, в которых

на фиг. 1 изображена кривая высвобождения фентанилового основания в фосфатном буфере (pH 6,8) из керамических гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat

MAE 30 DP или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 2 изображена кривая высвобождения фентанилового основания в этаноле (48%) из керамических драже, изготовленных из алюмината кальция, с применением или Kollicoat MAE 30 DP, или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 3 изображена кривая высвобождения фентанилового основания в 0,1 М HCl (pH 1) из керамических гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE 30 DP или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 4 изображена кривая высвобождения тартрата золпидема в фосфатном буфере (pH 6,8) из керамических гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE30DP, Eudragit FS30D или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 5 изображена кривая высвобождения тартрагга золпидема в этаноле (48%) из керамических гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE30DP, Eudragit FS30D или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 6 изображена кривая высвобождения фентанилового основания в фосфатном буфере (pH 6,8) из размолотых керамических гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE 30 DP или воды в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 7 и 8 изображены кривые высвобождения тартрата золпидема при повышенных температурах в фосфатном буфере (pH 6,8) из гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE 30 DP (фиг. 7) или воды (фиг. 8) в качестве гранулирующей жидкости;

на фиг. 9 приведены средние значения из фиг. 7 (нижняя кривая) и 8 (верхняя кривая), соответственно;

на фиг. 10 изображены кривые высвобождения при 37°C тартрата золпидема в фосфатном буфере (pH 6,8) из гранул, изготовленных из силиката алюминия (галлоизит), с применением Kollicoat MAE 30 DP (нижняя кривая) или воды (верхняя кривая) в качестве гранулирующей жидкости.

Общая методология

Гранулы изготавливали посредством экструзии и сферонизации.

Сухие наполнители, включая керамические материалы (силикат алюминия (Halloysite, Premium); China Clays, Новая Зеландия) или алюминат кальция (Doxa AB, Швеция)), вещество, способствующее гранулированию (микрокристаллическая целлюлоза; Avicel® PH101; FMC, USA) и действующее вещество (фентанил в виде свободного основания; Johnson Matthey, Macfarlan Smith, Великобритания) или золпидем тартрат (Cambrex, США)) смешивали в течение 30 мин в барабанном смесителе.

Затем к полученной сухой смеси добавляли Kollicoat® MAE 30 DP (BASF, Германия), Eudragit FS 30D (Evonik Degussa GmbH, Германия) или воду в качестве гранулирующей жидкости при непрерывном перемешивании в высокоскоростном смесителе.

Влажную массу затем экструдировали при постоянной скорости в небольшие овальные куски (экструдаты). После этого экструдаты сферонизировали в сферонизаторе до получения округлых сфер. Гранулы высушивали в печи при 65°C в течение 1-3 ч.

Кривые высвобождения замеряли в соответствии с методом растворения в аппарате с лопастными мешалками <711> Фармакопей США. Скорость вращения лопастей составляла 50 об/мин, использовали различные среды (фосфатный буфер pH 6,8, 0,1 М HCl раствор или этанол (48%)) объемом 200 мл при 37°C. Образцы отбирали через 15, 30, 60, 120, 180, 240 и 300 минут и определяли количество действующего вещества посредством Высокоэффективной Жидкостной Хроматографии (ВЭЖХ).

Пример 1. Получали 60-граммовую порцию гранул (как во всех описанных ниже Примерах, в соответствии с описанной выше общей методологией) с использованием 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), применяя 0,8 г фентанила в виде свободного основания в качестве действующего вещества, 12 г микрокристаллической целлюлозы в качестве вещества, способствующего гранулированию, и 64 г Kollicoat MAE 30 DP в качестве гранулирующей жидкости. Полученные гранулы также размалывали вручную в ступке до меньшего размера, чем исходные гранулы.

Пример 2 (сравнительный пример). Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8 г фентанила в виде свободного основания, 12 г микрокристаллической целлюлозы и 33 г очищенной воды в качестве гранулирующей жидкости.

Пример 3. Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 47,2 г алюмината кальция, 0,8 г фентанила в виде свободного основания, 12 г микрокристаллической целлюлозы и 34 г Kollicoat MAE 30 DP.

Пример 4 (сравнительный пример). Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 38,2 г алюмината кальция, 0,8 г фентанила в виде свободного основания, 21 г микрокристаллической целлюлозы и 33 г очищенной воды.

Пример 5. Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8 г золпидема тартрата в качестве действующего вещества, 12 г микрокристаллической целлюлозы и 84 г Kollicoat MAE30EDP.

Пример 6 (сравнительный пример).

Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8 г золпидема тартрата, 12 г микрокристаллической целлюлозы и 44 г очищенной воды.

Пример 7. Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8 г золпидема тартрата, 12 г микрокристаллической целлюлозы и 87 г Eudragit FS30D.

Пример 8 (сравнительный пример). Получали 60-граммовую порцию гранул с использованием 38,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8 г фентанила в виде свободного основания, 21 г микрокристаллической целлюлозы и 41 г очищенной воды. Полученные гранулы также размалывали вручную в ступке до меньшего размера, чем исходные гранулы. Кривые высвобождения для препаратов из примеров 1-8.

На фиг. 1 изображена кривая высвобождения действующего вещества из гранул, полученных в примерах 1 и 2, в фосфатном буфере (pH 6,8). Высвобождение фентанила осуществлялось медленнее из гранул, в которых Kollicoat использовали в качестве гранулирующей жидкости, по сравнению с водой.

На фиг. 2 изображена кривая высвобождения действующего вещества из гранул, полученных в примерах 3 и 4, в 48%-ном этаноле. Высвобождение лекарственного средства в этаноле осуществлялось значительно быстрее из гранул, полученных с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости, по сравнению с гранулами, полученными с использованием Kollicoat.

На фиг. 3 изображена кривая высвобождения действующего вещества из гранул, полученных в Примерах 1, 2, 3 и 4, в 0,1 М HCl (pH 1). Высвобождение лекарственного средства в 0,1 М HCl осуществлялось значительно быстрее из гранул, полученных с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости, по сравнению с гранулами, полученными с использованием Kollicoat.

На фиг. 4 и 5 изображена кривая высвобождения действующего вещества из гранул, полученных в примерах 5, 6 и 7, в фосфатном буфере (pH 6,8) (фиг. 4) и 48%-ном этаноле (фиг. 5). Приведенные фигуры показывают, что высвобождение лекарственного средства из данных гранул осуществлялось медленнее в двух средах при использовании Kollicoat MAE30DP и Eudragit FS30D в качестве гранулирующей жидкости, по сравнению с водой.

На фиг. 6 изображена кривая высвобождения действующего вещества из размолотых гранул, полученных в примерах 1 и 8, в фосфатном буфере (pH 6,8) и 48%-ном этаноле. Приведенные фигуры показывают, что высвобождение лекарственного средства из данных гранул осуществлялось медленно как в буфере, так и в этаноле.

Пример 9. Целью данного эксперимента было оценить высвобождение из драже в теплой среде, буфере с pH 6,8.

Получали две порции гранул, одну в соответствии с настоящим изобретением (а; 75 г), и одну не в соответствии с настоящим изобретением (b; 27,7 г), как описано в разделе общей методологии выше, содержащие:

(а) 47,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8008 г золпидема тартрата в качестве действующего вещества, 12,0 г микрокристаллической целлюлозы и 84,4 г Kollicoat MAE30DP; и

(b) 38,2 г силиката алюминия (галлоизит), 0,8002 г золпидема тартрата в качестве действующего вещества, 21,0 г микрокристаллической целлюлозы и 43,87 г воды.

Около 150 мг образцов гранул помещали в стакан объемом 250 мл, содержащий 200 мл предварительно подогретого фосфатного буфера с pH 6,8. Стакан помещали на горячую мешалку, и во время эксперимента включали магнитную мешалку. Температуру фосфатного буфера измеряли через 0, 10 и 30 мин, и отбирали из пробирки образцы через 10 и 30 мин, соответственно, после чего анализировали хроматографически методом ВЭЖХ.

Значения температур занесены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Образец	Количество гранул (мг)	Темп (°C) (0 мин)	Темп (°C) (10 мин)	Темп (°C) (30 мин)
(а)				
Порция 1	151,6	79,3	80,5	76,6
Порция 2	155,5	64,6	58,5	51,7
Порция 3	150,4	64,0	87,0	78,1
Порция 4	151,8	59,0	48,7	39,8
(b)				
Порция 1	150,7	67,5	73,8	77,3
Порция 2	153,8	62,3	53,1	50,1
Порция 3	151,5	73,0	76,8	77,0
Порция 4	152,9	68,0	56,8	43,9

На фиг. 7 изображена кривая высвобождения золпидема из гранул, полученных в примере 9, в фосфатном буфере (pH 6,8), из каждой из порций гранул от 1 до 4 (а) (полученных в соответствии с настоящим изобретением).

На фиг. 8 изображена кривая высвобождения золпидема из гранул, полученных в примере 9, в фосфатном буфере (pH 6,8), из каждой из порций гранул от 1 до 4 (b) (полученных не в соответствии с настоящим изобретением).

На фиг. 9 приведены средние значения фиг. 7 (нижняя кривая) и 8 (верхняя кривая), соответственно.

На фиг. 10 изображена кривая высвобождения золпидема из гранул, полученных в примере 9, в фосфатном буфере (рН 6,8) при температуре около 37°C из гранул (а) (нижняя кривая) и (b) (верхняя кривая), соответственно.

В сумме из приведенных фигур понятно, что высвобождение лекарственного средства из гранул, полученных в соответствии с настоящим изобретением, осуществляется намного медленнее во всех случаях.

Описанные выше примеры показывают, что при использовании пленкообразующего средства в качестве составной части гранулирующей жидкости можно добиться замедленного высвобождения действующего вещества в буфере, этаноле и при низком значении рН. Кроме того, размалывание меньше влияет на кривую высвобождения, по сравнению с гранулами, которые были получены с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический препарат с замедленным высвобождением для противодействия злоупотреблению лекарством, содержащий твердый пористый непрерывный каркас неорганического наполнителя, на основе одного или более химически связанных керамических материалов или одного или более геополимеров, причем этот твердый пористый непрерывный каркас сохраняет общую целостность при прикладывании силы около 1 кгс/см², причем этот каркас образует вторичные поры, в которых диспергирована смесь фармацевтически действующего вещества и пленкообразующего средства, причем вторичные поры образованы путем физического и/или химического связывания поверхностей частиц неорганического наполнителя в присутствии указанной смеси, а пленкообразующее средство представляет собой кишечнорастворимое покрытие.

2. Препарат по п.1, в котором используемое действующее вещество представляет собой опиоидный анальгетик.

3. Препарат по п.2, в котором опиоидный анальгетик представляет собой производное морфина, производное бензоморфина, фенилпиперидин, фенилгептамин, соединение с открытой цепью, производное дифенилпропиламина, смешанный агонист/антагонист или другой синтетический опиоид.

4. Препарат по п.2 или 3, в котором опиоидный анальгетик выбран из морфина, кодеина, тебаина или его продукта присоединения по реакции Дильса-Альдера, диаморфина, гидроморфона, оксиморфона, гидрокодона, оксикодона, эторфина, никоморфина, гидрокодеина, дигидрокодеина, метопона, норморфина, N-(2-фенилэтил)норморфина, рацеморфана, леворфанола, декстрометорфана, леваллорфана, циклорфана, буторфанола, налбуфина, циклазоцина, пентазоцина, феназоцина, петицина (меперидина), фентанила, алфентанила, суфентанила, ремифентанила, кетобемидона, сарфентанила, анилеридина, пиминодина, этогептазина, альфа-продина, бета-продина, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, дифеноксилата, лоперамида, метадона, изометадона, пропоксифена, левометадил ацетат гидрохлорида, декстроморамида, пиритрамида, безитрамида, декстпропоксифена, бупренорфина, налорфина, оксилорфана, тилидина, трамадола, аллилпродина, бензилморфина, клонитазена, дезоморфина, диампромида, дигидроморфина, дименоксадола, димефептанола, диметилтиамбутена, диоксафетил бутирата, дипипанона, эптазоцина, этилметилтиамбутена, этилморфина, этонитазена, гидроксипетицина, левофенацил-морфана, лофентанила, мептазинола, метазоцина, мирофина, нарцеина, норпипанона, папвертума, фенадоксона, феноморфана, фенотеридина, пропирама и дезоцина.

5. Препарат по п.4, в котором опиоидный анальгетик выбран из бупренорфина, алфентанила, суфентанила, ремифентанила и фентанила.

6. Препарат по п.5, в котором опиоидный анальгетик представляет собой фентанил.

7. Препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором наполнитель имеет в своей основе один или более керамических материалов.

8. Препарат по п.7, в котором керамический материал представляет собой алюминат кальция или силикат алюминия.

9. Препарат по п.7, в котором керамический материал представляет собой галлоизит.

10. Препарат по любому из пп.1-6, в котором наполнитель имеет в своей основе одно или более геополимерных веществ.

11. Препарат по любому из предшествующих пунктов, в котором размер зерна наполнителя составляет менее около 20 мкм.

12. Препарат по п.1, в котором пленкообразующее средство представляет собой сополимер, полученный из метакриловой кислоты и этилакрилата, или нейтральный метакриловый полимер.

13. Препарат по любому из предшествующих пунктов, который дополнительно содержит вещество, способствующее гранулированию.

14. Препарат по п.13, в котором вещество, способствующее гранулированию, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

15. Препарат по п.1, в котором вторичные поры образованы путем высушивания, отвердевания или схватывания неорганического каркаса в присутствии смеси действующего вещества и пленкообразующего вещества.

16. Препарат по п.7, в котором вторичные поры образованы путем отвердевания или высушивания одного или более керамических материалов в присутствии смеси действующего вещества и пленкообразующего вещества.

17. Препарат по п.10, в котором вторичные поры образованы путем отвердевания, высушивания или схватывания одного или более геополимерных веществ или любых их предшественников в присутствии смеси действующего вещества и пленкообразующего вещества.

18. Препарат по любому из пп.1-17 для использования в медицине.

19. Препарат по любому из пп.2-17 для использования в лечении боли.

20. Способ приготовления препарата по п.1, который включает (i) смешивание предшественника неорганического наполнителя и фармацевтически действующего вещества, причем указанный предшественник неорганического наполнителя выбран из группы, состоящей из алюмината, силиката, геополимерного материала и их комбинации, и затем добавление пленкообразующего средства вместе с жидкостью или в составе жидкости с получением сырого гранулята, содержащего частицы этого неорганического наполнителя, и (ii) с последующим физическим и/или химическим связыванием поверхностей этих частиц неорганического наполнителя и получением непрерывного пористого каркаса, имеющего вторичные поры, в которых диспергирована смесь фармацевтически действующего вещества и пленкообразующего средства, в котором указанный непрерывный пористый каркас неорганического наполнителя сохраняет общую целостность при прикладывании силы около 1 кгс/см^2 .

21. Способ по п.20, который дополнительно включает:

(I) экструзию гранулята;

(II) сферонизацию;

(III) высушивание и/или

(IV) схватывание.

22. Способ приготовления препарата по п.1, включающий взаимодействие предшественника алюмосиликатного вещества и водной щелочной жидкости в присутствии действующего вещества и пленкообразующего вещества и необязательно в присутствии источника кремния с получением смеси для схватывания.

23. Способ по п.22, который дополнительно включает:

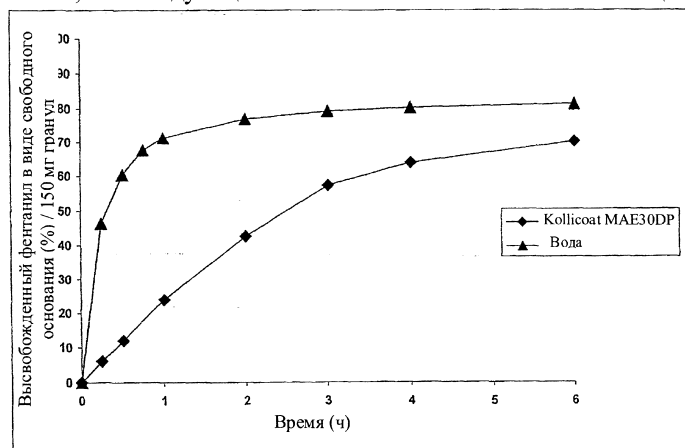
(I) экструзию и/или

(II) сферонизацию смеси перед ее схватыванием.

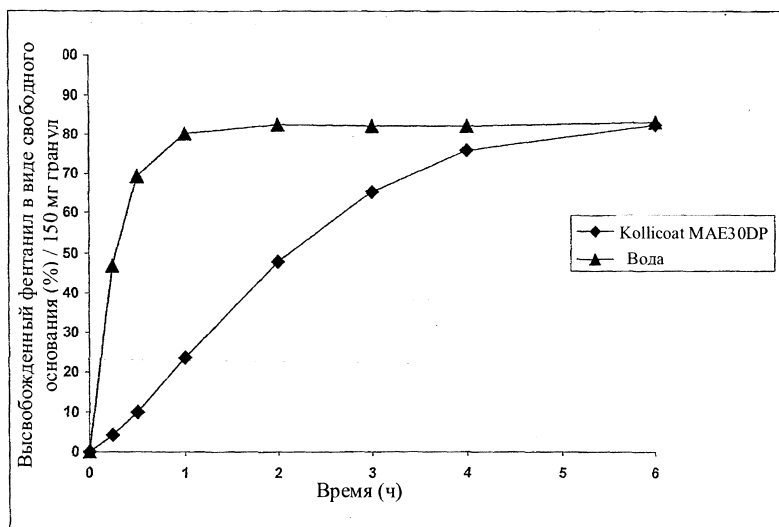
24. Применение препарата по любому из пп.2-17 для производства лекарственного средства для лечения боли.

25. Способ лечения боли, который включает введение препарата по любому из пп.2-17 пациенту, страдающему от такого состояния или подверженному такому состоянию.

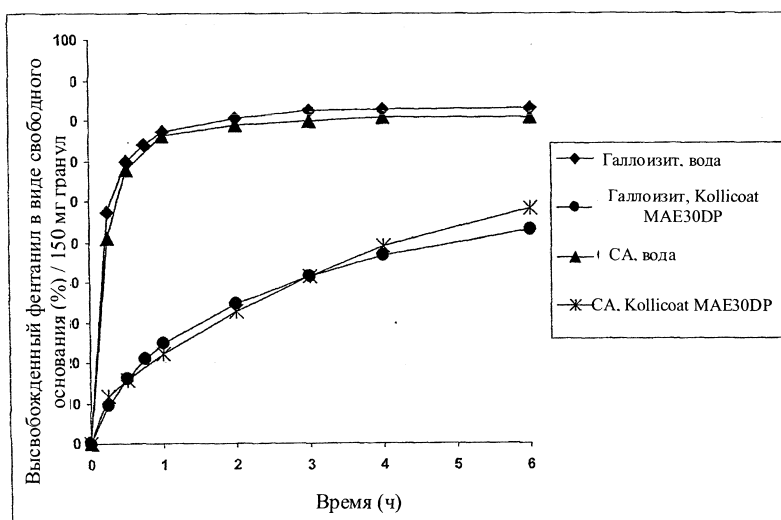
26. Способ приготовления фармацевтического препарата с замедленным высвобождением для противодействия злоупотреблению лекарством, определенного в п.1, включающий взаимодействие алюмосиликатного материала предшественника и водной щелочной жидкости в присутствии фармацевтически действующего ингредиента и кишечнорастворимого материала покрытия, при необходимости в присутствии источника кремнезема, с последующим обеспечением схватывания этой целевой смеси.



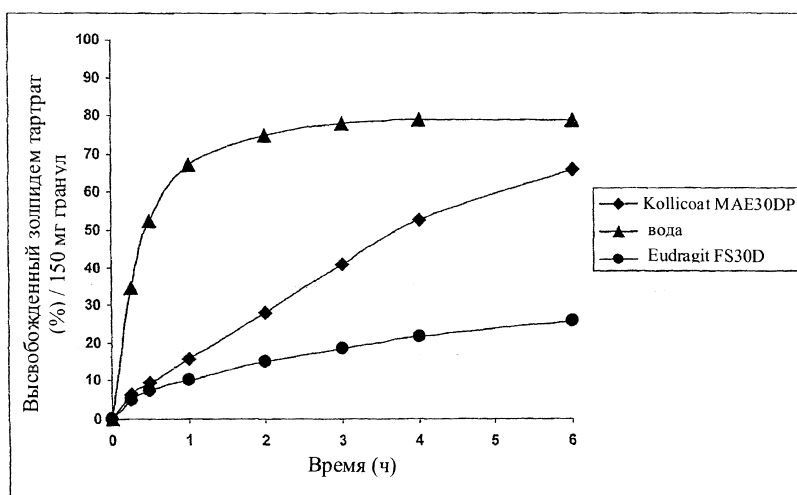
Фиг. 1



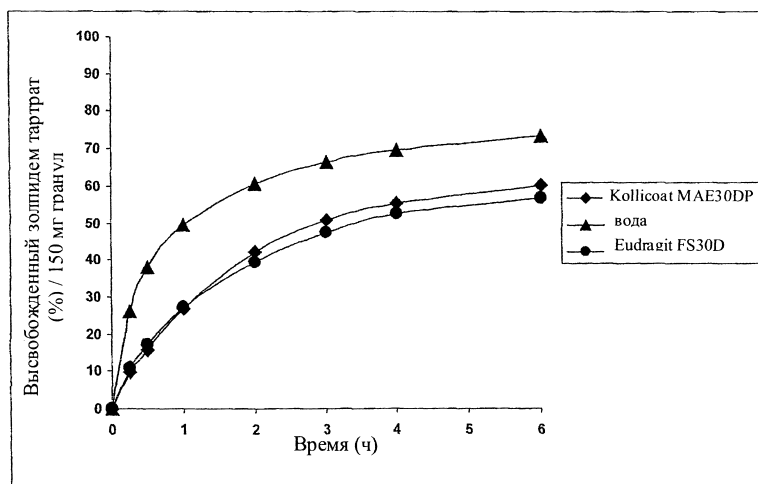
Фиг. 2



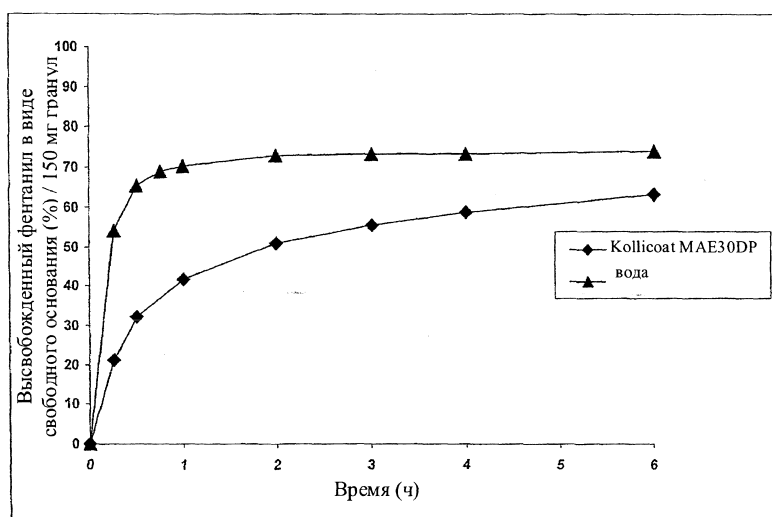
Фиг. 3



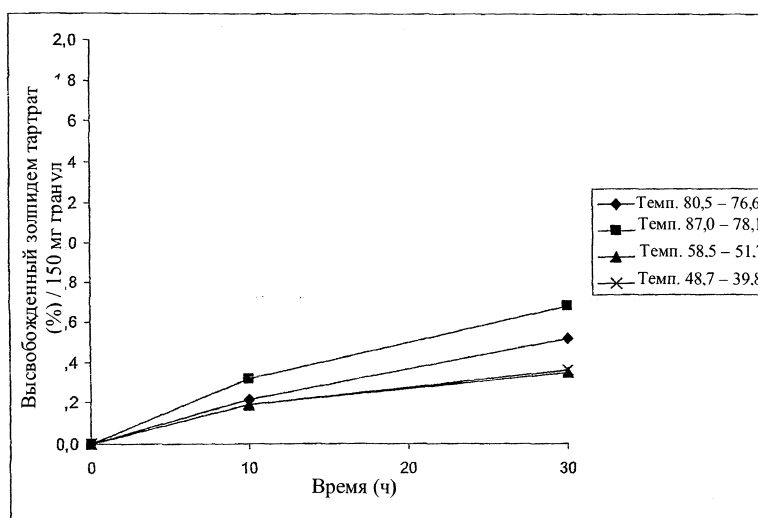
Фиг. 4



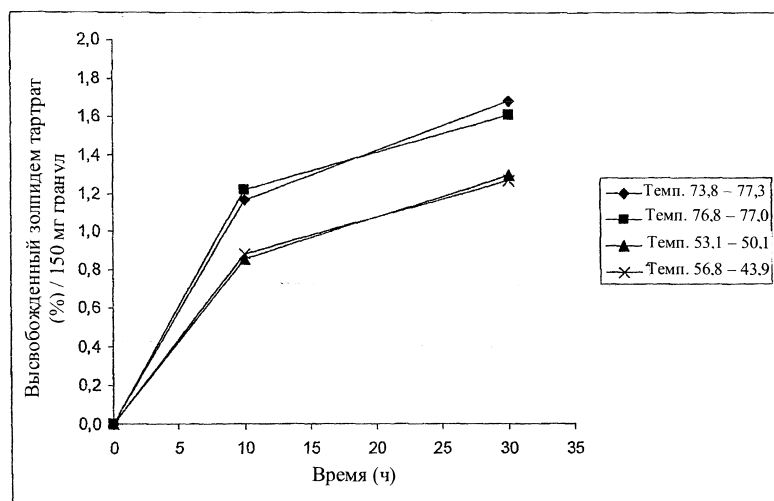
Фиг. 5



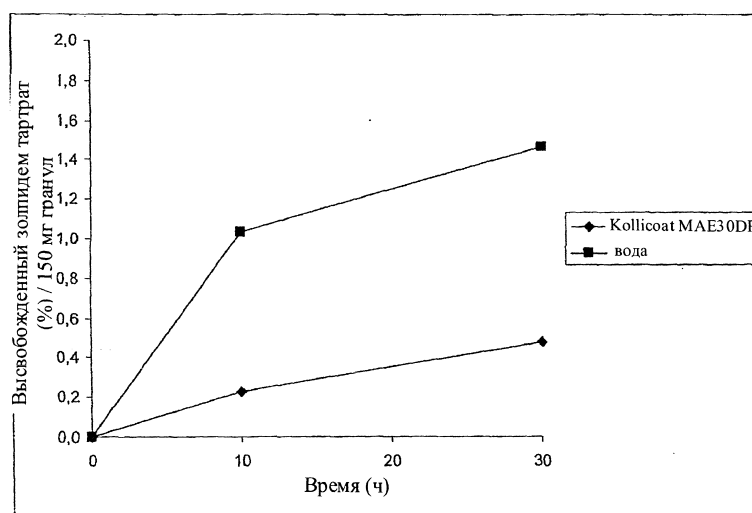
Фиг. 6



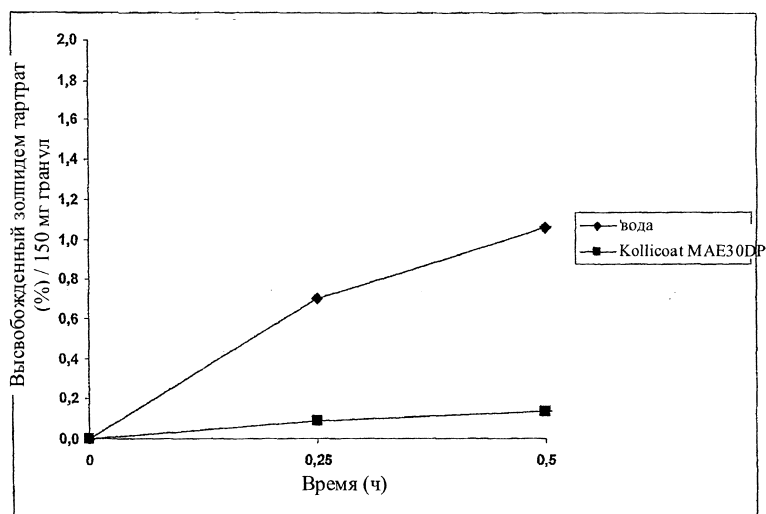
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

