



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011121010/15, 17.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.09.2008 US 61/098,089;

07.07.2009 US 61/223,497

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2012 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 27.07.2014 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Bodmeier R. Et al "Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and ketoprofen", Journal of controlled released, DOI: 10.1016/0168-3659(89)-90059-X, 21.02.1989. US 2005/0096388, 5.05.2005. US 4,148,871, 11.10.1977. Нил М. Дж. "Наглядная фармакология": Пер. с англ. / Под ред. М.А. (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 25.05.2011

(86) Заявка РСТ:
IB 2009/006917 (17.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/032128 (25.03.2010)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, 3-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк."

(72) Автор(ы):

МАХОНИС Меридит Ли (US)

(73) Патентообладатель(и):

ПУРДЬЮ ФАРМА Эл.Пи. (US)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИ-(ЭПСИЛОН-КАПРОЛАКТОН)**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтике, а именно к фармацевтическим лекарственным формам, содержащим поли-ε-капролактон, и способам их получения, применению и способам лечения с их использованием. Использование

матрицы из поли-ε-капролактона позволяет обеспечивать свойства, сдерживающие от злоупотребления (такие, как устойчивость к измельчению и размалыванию). 5 н и 27 з.п. ф-лы, 14 ил., 14 пр., 14 табл.

(56) (продолжение):

Демидовой. - М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. Осипова Н.А. и др. "Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания", Московский научно-исследовательский институт им. П.А.Герцена, 24.11.2004. Dowse, R et al. In vitro-in vivo evaluation of a sustained release phenylpropanolamine oral dosage form. South African Pharmaceutical Journal, 49 . pp. 485-487. ISSN 0038-2258, 1982. WO 2006/019364, 2006.02.23, реферат. WO 2004/098567, 2004.11.18, реферат. EA 004502 B1, 29.04.2004. RU 2001104535 A1, 20.01.2003. WO 2007/003278 A1, 11.01.2007. US 5,716,565, 10.02.1998. Saez-Fernandez E. et al "Drug delivery systems based on poly-(ϵ -caprolactone) for cancer treatment", Ars Pharm, 2009, Vol. 50 N2

R U 2 5 2 3 8 9 6 C 2

R U 2 5 2 3 8 9 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 523 896**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011121010/15, 17.09.2009

(24) Effective date for property rights:
17.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:
18.09.2008 US 61/098,089;
07.07.2009 US 61/223,497

(43) Application published: 27.11.2012 Bull. № 33

(45) Date of publication: 27.07.2014 Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: 25.05.2011

(86) PCT application:
IB 2009/006917 (17.09.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/032128 (25.03.2010)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, 3-j ehtazh,
"Goulingz Internehshnl Ink."

(72) Inventor(s):

MAKhONIS Meridit Li (US)

(73) Proprietor(s):

PURD'Ju FARMA Ehl.Pi. (US)

(54) **PHARMACEUTICAL DRUG FORMS, CONTAINING POLY-(EPSILON-CAPROLACTONE)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceuticals, namely to pharmaceutical drug forms, containing poly-ε-caprolactone, and methods of obtaining them, an application and methods of treatment with their applica-

tion.

EFFECT: application of a poly-ε-caprolactone matrix makes it possible to provide properties, constraining from abuse (such as resistance to crushing or grinding).

32 cl, 14 dwg, 14 ex, 14 tbl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, например к фармацевтическим лекарственным формам, содержащим поли-ε-капролактон, и к способам их получения, применению и способам лечения с их использованием.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Оральные лекарственные формы пролонгированного действия обеспечивают специфическое высвобождение лекарственного вещества в течение длительного времени. Большие интервалы введения, например один или два раза в день, приводят к меньшему проявлению побочных эффектов и к лучшей переносимости лекарства пациентами.

Фармацевтические продукты и, в особенности, лекарственные формы пролонгированного действия, которые обычно содержат большее количество активного агента в единичной дозе, все чаще становятся объектом злоупотребления. Например, конкретная доза агониста опиоидного средства может быть более активной, когда ее вводят парентерально по сравнению с такой же дозой лекарства, введенной перорально. Некоторые составы могут быть самостоятельно изменены с целью получения агониста опиоида для незаконного применения.

Составы с контролируемым высвобождением на основе агониста опиоида наркоманы иногда измельчают, или размалывают, и/или подвергают экстракции при помощи растворителей (например, этанола) с целью получения опиоида, содержащегося в этих составах, с немедленным высвобождением опиоида после орального или парентерального введения.

Лекарственные формы на основе агониста опиоида с пролонгируемым высвобождением, которые могут высвободить часть опиоида под действием этанола, могут обеспечить более быстрое получение дозы пациентом, если вместе с лекарственной формой он использует спирт.

В уровне техники продолжает существовать необходимость в создании оральных лекарственных форм пролонгированного действия. В особенности продолжает существовать необходимость в таких лекарственных формах, которые нельзя применять незаконно и которые являются безопасными при одновременном использовании алкоголя.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель некоторых вариантов данного изобретения состоит в создании лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей поли-ε-капролактон.

Другой целью настоящего изобретения является создание твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, которая защищена от несанкционированного вмешательства и устойчива к измельчению.

Еще одна цель данного изобретения заключается в создании твердой лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, которая устойчива к измельчению, устойчива к размалыванию и к экстракции при помощи спирта.

Еще одна цель данного изобретения заключается в создании указанных выше лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, содержащих опиоидный анальгетик.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, при этом по меньшей мере один поли-ε-капролактон имеет примерный среднечисловой молекулярный вес, равный по меньшей мере 10000.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, при этом поли-ε-капролактон содержится в количестве, равном по меньшей мере примерно 50% вес. в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения это изобретение охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, при этом это множество частиц имеет диаметр в интервале от примерно 0,1 мм до примерно 3 мм.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, и дополнительно содержащую по меньшей мере один полиэтиленоксид с высоким молекулярным весом.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, описанную в предыдущих параграфах, при этом активный агент представляет собой опиоидный анальгетик, выбранный из группы, состоящей из кодеина, морфина, оксикодона, гидрокодона, гидроморфона или оксиморфона или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов и смесей любых из указанных выше веществ.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, при этом лекарственная форма характеризуется тем, что высвобождает *in vitro* активный агент со скоростями, измеренными методом USP Basket при скорости вращения, равной 100 об/мин, при температуре 37°C с 900 мл воспроизводимого желудочного сока и равными от 25% вес. до 65% (вес) активного агента, высвободившегося через 4 ч, и от 55% вес. до 95% вес. активного агента, высвободившегося через 6 ч. Эти лекарственные формы содержат, в частности, гидрохлорид оксикодона, гидрохлорид оксиморфона, сульфат морфина или гидрохлорид оксиморфона.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно охватывает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую полученный в расплаве состав матрицы в виде множества частиц с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, включающий по меньшей мере один поли-

ε-капролактон и по меньшей мере один активный агент, при этом лекарственная форма характеризуется тем, что высвобождает *in vitro* активный агент со скоростями, измеренными методом USP Basket при скорости вращения, равной 100 об / мин, при температуре 37°C с 900 мл воспроизводимого желудочного сока и равными от 10% до 30% (вес) активного агента, высвободившегося через 2 ч, и от 40% до 75% (вес) активного агента, высвободившегося через 8 ч, и не менее 80% (вес) активного агента, высвободившегося через 22 ч.

Далее, данное изобретение относится к способу лечения, при осуществлении которого лекарственная форма, содержащая опиоидный анальгетик, вводится для лечения боли пациенту, нуждающемуся в этом.

Далее, настоящее изобретение охватывает применение поли-(ε-капролактона) в качестве материала, образующего матрицу, при изготовлении твердой лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей активный агент, выбранный из опиоидов, для придания твердой лекарственной форме с пролонгированным высвобождением стойкости к измельчению.

Далее, настоящее изобретение охватывает способ получения твердой лекарственной формы с пролонгированным высвобождением.

Данное изобретение относится также к твердой лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, полученной способом, описанным в данной заявке.

Настоящее изобретение относится также к твердой лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, предпочтительно представляющей собой оральную лекарственную форму.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением предназначена для применения в качестве суппозитория.

Термин "пролонгированное высвобождение" используется в данной заявке для описания продуктов, которые получены таким образом, чтобы сделать лекарство доступным в течение длительного времени после приема внутрь, что позволяет уменьшить частоту дозирования по сравнению с лекарством, используемым в виде обычной лекарственной формы (например, в виде раствора или лекарственной формы с немедленным высвобождением).

Термин "немедленное высвобождение" используется в данной заявке для описания продуктов, которые получены таким образом, чтобы лекарство растворялось в желудочном соке без значительной задержки или абсорбции лекарства.

Термин "твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением" для целей данного изобретения относится к форме введения, содержащей стандартную лекарственную форму активного агента в форме с пролонгированным высвобождением, такой как "состав матрицы с пролонгированным высвобождением", и, возможно, другие адъюванты и добавки, обычные в данной области, такие как защитное покрытие или капсулы и т.п., и, возможно, любые другие компоненты, используемые в лекарственных формах.

Если иное не указано, термин "твердая лекарственная оральная форма с пролонгированным высвобождением" относится к указанной лекарственной форме в целом виде, то есть до любого вмешательства. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением может быть, например, в виде таблетки, содержащей состав матрицы с пролонгированным высвобождением или в виде капсулы, содержащей состав матрицы с пролонгированным высвобождением в виде множества

частиц. "Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением" может содержать часть активного агента в такой форме, а другая часть активного агента может содержаться в форме с немедленным высвобождением, например, в виде слоя с немедленным высвобождением активного агента, окружающего лекарственную форму, или компонента с немедленным высвобождением, включенного в лекарственную форму.

Термин "состав матрицы с пролонгированным высвобождением" для целей данного изобретения относится к твердому сформованному составу, содержащему по меньшей мере один активный агент и по меньшей мере один компонент с пролонгированным высвобождением, например поли-ε-капролактон. Композиция может необязательно содержать более двух этих соединений, а именно другие активные агенты и дополнительные замедлители и/или другие обычные адъюванты и добавки.

Термин "поли-ε-капролактон" для целей настоящего изобретения может сокращаться как PC1. Молекулярный вес "поли-ε-капролактона" в соответствии с данным изобретением относится к среднечисловому молекулярному весу. Считается, что "поли-ε-капролактон" имеет примерный среднечисловой молекулярный вес, равный 10000, когда вязкость составляет 400-1000 мПа при температуре 25°C. Примерный среднечисловой молекулярный вес поли-ε-капролактона равен 37000, когда индекс текучести расплава, измеренный при температуре 160°C и давлении 2,16 кг, составляет 40 г/10 мин. Поли-ε-капролактон имеет примерный среднечисловой молекулярный вес, равный 42500, когда индекс текучести расплава, измеренный при температуре 80°C и давлении 44 ф/дюйм², составляет 1,8 г/10 мин. Поли-ε-капролактон имеет примерный среднечисловой молекулярный вес, равный 80000, когда индекс текучести расплава, измеренный при температуре 80°C и давлении 44 ф/дюйм², составляет 1,0 г/10 мин.

Термин "полиэтиленоксид" для целей данного изобретения может сокращаться как РЕО. Предпочтительно, когда он имеет молекулярный вес, равный по меньшей мере 25000, и более предпочтительно имеет молекулярный вес, равный по меньшей мере 100000. Соединения с меньшим молекулярным весом обычно называют полиэтиленгликолями.

В международной заявке WO 2008/023261, включенной в данную заявку в качестве ссылки, описаны лекарственные формы, полученные с РЕО.

Термин "полиэтиленоксид с высоким молекулярным весом" согласно данному изобретению относится к полимеру с примерным молекулярным весом, равным по меньшей мере 1000000. Согласно данному изобретению эта величина основана на реологических измерениях. Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 1000000, когда 2%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №1, при скорости вращения 10 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 400 мПа с (сП) до 800 мПа с (сП). Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 2000000, когда 2%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №3, при скорости вращения 10 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 200 мПа с (сП) до 4000 мПа с (сП). Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 4000000, когда 1%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №2, при скорости вращения 2 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 1650 мПа с (сП) до 5500 мПа с (сП). Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 5000000, когда 1%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда,

модель RVF, со шпинделем №2, при скорости вращения 2 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 5500 мПа с (сП) до 7500 мПа с (сП). Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 7000000, когда 1%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №1, при скорости вращения 10 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 7500 мПа с (сП) до 10000 мПа с (сП). Полиэтиленоксид имеет примерный молекулярный вес, равный 8000000, когда 1%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №1, при скорости вращения 10 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 10000 мПа с (сП) до 15000 мПа с (сП). Что касается полиэтиленоксидов с меньшим молекулярным весом, то считается, что в этом случае примерный молекулярный вес полиэтиленоксида равен 100000, когда 5%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №1, при скорости вращения 50 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 30 мПа с (сП) до 50 мПа с (сП) и имеет примерный молекулярный вес полиэтиленоксида 900000, когда 5%-ный (вес) водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость, измеренную при помощи вискозиметра Брукфильда, модель RVF, со шпинделем №2, при скорости вращения 2 об/мин и при температуре 25°C, в пределах от 8800 мПа с (сП) до 17600 мПа с (сП).

Термин "полиэтиленоксид с низким молекулярным весом" согласно данному изобретению относится к полимеру с примерным молекулярным весом менее 1000000, при этом эта величина определяется на основе реологических измерений.

Термин "полученный в расплаве" для целей данного изобретения относится к процессу, при осуществлении которого образуется и формируется по меньшей мере частично расплавленная масса. Этот термин включает расплав, полученный экструзией, литьем или инжекционным формованием.

Термин "экструзия" для целей данного изобретения относится к процессу, при осуществлении которого материал перемешивают и по меньшей мере частично расплавляют и продавливают через головку экструдера при контролируемых условиях.

Термин "литье" для целей данного изобретения относится к процессу, при осуществлении которого расплавленный материал выливают в форму желаемой конфигурации или на ее поверхность.

Термин "инжекционное формование" для целей данного изобретения относится к процессу, при осуществлении которого расплавленный материал впрыскивают в форму под давлением.

Термин "прямое прессование" для целей данного изобретения относится к процессу таблетирования, при котором таблетка или любая полученная сжатием форма изготавливается способом, включающим стадии сухого смешения веществ и сжатия сухой смеси с образованием лекарственной формы, например, с использованием диффузионной смеси и / способа конвекционного смешения (см, например, Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

В случае некоторых вариантов изобретения лекарственные формы рассматриваются как "стойкие к измельчению", когда соответствующая лекарственная форма после измельчения имеет скорость *in vitro* растворения, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл стимулированного желудочного сока при температуре 37°C и характеризующуюся количеством активного агента,

высвободившегося в течение одного часа растворения, которая отклоняется от соответствующей величины скорости растворения формы, измеренной в тех же условиях, до измельчения не более чем примерно на 20%.

В случае некоторых вариантов изобретения лекарственные формы рассматриваются как "стойкие к размалыванию", когда соответствующая лекарственная форма после измельчения имеет скорость *in vitro* растворения, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл стимулированного желудочного сока при температуре 37°C и характеризующуюся количеством активного агента, высвободившегося в течение одного часа растворения, которая отклоняется от соответствующей величины скорости растворения формы, измеренной в тех же условиях, до размалывания не более чем примерно на 20%.

В случае некоторых вариантов изобретения лекарственные формы рассматриваются как "стойкие к экстракции спиртом", когда соответствующая лекарственная форма после измельчения имеет скорость *in vitro* растворения, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл стимулированного желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре 37°C и характеризующуюся количеством активного агента, высвободившегося в течение одного часа растворения, которая отклоняется от соответствующей величины скорости растворения формы, измеренной в тех же условиях, но без этанола, не более чем примерно на 20%.

В случае некоторых вариантов изобретения лекарственные формы рассматриваются как "стойкие к размалыванию и к экстракции этанолом", когда соответствующая лекарственная форма после измельчения имеет скорость *in vitro* растворения, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл стимулированного желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре 37°C и характеризующуюся количеством активного агента, высвободившегося в течение одного часа растворения, которая отклоняется от соответствующей величины скорости растворения формы, измеренной в тех же условиях, но без этанола и размалывания, не более, чем на примерно 20%.

Термин "измельчение" относится к следующей процедуре:

Количество доз: 2.

Время измельчения: 15 с.

Устройство для измельчения: ИКА A11 Basic Impact Mill.

Измельчающая камера: из нержавеющей стали.

Объем камеры: 80 мл.

Мешалка: из нержавеющей стали.

Битер: из нержавеющей стали.

Вал ротора: из нержавеющей стали.

Скорость мотора без нагрузки: 28000 об/мин.

Скорость мотора с нагрузкой: 25000 об/мин.

Периферическая скорость без нагрузки: 76 об/мин.

Периферическая скорость с нагрузкой: 53 об/мин.

Мощность мотора на входе: 160 В.

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Только с целью демонстрации и независимо от определения стойкости к измельчению это измерение можно проводить с применением кофемолки. С целью демонстрации на Фигуре 14-3 показаны частицы согласно данному изобретению и таблетка после измельчения в кофемолке.

Термин "размалывание" относится к следующей процедуре:

Оборудование: стеклянная ступка объемом 8 унций с пестиком

Количество доз: 2.

Время размалывания: 20 вращений.

Термин "воспроизводимый желудочный сок" (SGF) относится к воспроизводимому
 5 желудочному соку, не содержащему ферментов, и/или не содержащему лаурилсульфата натрия (SIS), или содержащему 0,5% лаурилсульфата натрия, или содержащему 0,1% лаурилсульфата натрия. Термин "воспроизводимый желудочный сок, содержащий 40% этанола" относится к воспроизводимому желудочному соку, содержащему 40% этанола и не содержащему ферментов и лаурилсульфата натрия.

10 Для целей данного изобретения термин "активный агент" относится к фармацевтически активному веществу, которое включает, но без ограничения, опиоидные анальгетики.

Для целей данного изобретения термин "опиоидные анальгетики" включает отдельные соединения, выбранные из группы опиоидов, которые обеспечивают обезболивающий
 15 эффект, такие как один единственный агонист опиоида или комбинации агонистов опиоида, один единственный опиоид в смеси с агонистом - антагонистом опиоида или комбинация смешанных агонистов - антагонистов опиоида, или один единственный частичный агонист опиоида или комбинация частичных агонистов опиоида и комбинация агонистов опиоида, агонистов - антагонистов опиоида и частичных агонистов опиоида,
 20 смешанных с одним или более антагонистами опиоида, их стереоизомеры, простые эфиры, сложные эфиры, соли, гидраты, сольваты, комбинации указанных выше веществ и т.п.

Данное изобретение в особенности предусматривает применение опиоидного анальгетика в виде его любой фармацевтически приемлемой соли.

25 Фармацевтически приемлемые соли включают, но без ограничения, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.п.; соли органических кислот, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат и т.п.; сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и т.п.; соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и т.п.; соли металлов,
 30 такие как соль натрия, соль калия, соль цезия и т.п.; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и т.п.; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтаноламина, соль дициклогексиламина, соль N,N-дибензилэтилендиамина и т.п.

Опиоиды, применяемые в соответствии с данным изобретением, могут содержать
 35 один или более асимметричных центров и могут быть в виде энантиомеров, диастереоизомеров или других стереоизомерных форм. Настоящее изобретение охватывает также применение всех таких возможных форм, а также их рацемических форм и форм, полученных разрешением, и их композиций. Когда соединения, описанные в данной заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической
 40 асимметрии, они включают и E-, и Z-геометрические изомеры. Данное изобретение охватывает также все таутомеры.

Применяемый в данной заявке термин "стереоизомеры" является общим для всех изомеров отдельных молекул, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Этот термин включает энантиомеры и изомеры соединений, содержащих
 45 более одного хирального центра, которые не являются зеркальными отражениями друг друга (диастереомеры).

Применяемый в данной заявке термин "хиральный центр" относится к атому углерода, к которому присоединены четыре различных группы.

Термины "энантиомер" или "энантиомерный" относятся к молекуле, которая не накладывается на свое зеркальное отражение и, следовательно, является оптически активной, когда энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное отражение вращает плоскость поляризованного света в другом противоположном направлении.

Термин "рацемическая" относится к смеси равных частей энантиомеров, которая не является оптически активной.

Термин "разрешение" относится к разделению, или концентрации, или к истощению одной из двух энантиомерных форм молекулы.

Агонисты опиоидов, применяемые в соответствии с данным изобретением, включают, но без ограничения, альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, десоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетила бутират, дипипанон, эптазоцин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин; фентанил и его производные, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирфин, напцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых из указанных выше соединений и т.п.

Антагонисты опиоидов, применяемые в комбинации с агонистами опиоидов, описанными в данной заявке, представляют собой, например, налоксон, налтрексон и налмефен или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых из указанных выше соединений и т.п.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения можно применять, например, комбинацию гидрохлорида оксикодона и гидрохлорида налоксона в отношении 2:1.

Примерами величин отношений гидрохлорид оксикодона / гидрохлорид налоксона являются 5:2,5, 10:5, 20:10, 30:15, 40:20, 60:30, 80:40, 100:50 и 120:60.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения опиоидные анальгетики выбраны из кодеина, морфина, оксикодона, гидрокодона, гидроморфона или оксиморфона или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов, смесей любых из указанных выше соединений и т.п.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения опиоидный анальгетик представляет собой оксикодон, гидроморфон или оксиморфон или их соль, такую как, например, гидрохлорид. Лекарственная форма содержит от примерно 5 мг до примерно 500 мг гидрохлорида оксикодона, от примерно 1 мг до примерно 100 мг гидрохлорида гидроморфона или от примерно 5 мг до примерно 500 мг гидрохлорида оксиморфона. Если применяются другие соли, производные или формы, можно использовать эквивалентное количество любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но без ограничения, гидраты и сольваты или свободное основание.

Лекарственная форма может содержать 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг или 160 мг гидрохлорида оксикодона или эквивалентное количество любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но без ограничения, гидраты и сольваты или

свободное основание. Лекарственная форма может содержать 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг или 160 мг гидрохлорида оксиморфона или эквивалентное количество любой другой

фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но без ограничения, гидраты и сольваты или свободное основание. Лекарственная форма может содержать, например, 2 мг, 4 мг, 5 мг, 8 мг, 12 мг, 15 мг, 16 мг, 24 мг, 25 мг, 32 мг, 48 мг, 50 мг, 64 мг или 75 мг гидрохлорида гидроморфона или эквивалентное количество любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но без ограничения, гидраты и сольваты или свободное основание.

В заявке WO 2005/097801 A1, патенте США №7129248 B2 и в заявке США 2006/0173029 A1 описан способ получения гидрохлорида оксикодона, содержащего 14-гидроксикодеоинон в количестве менее 25 мг, предпочтительно менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д. или менее примерно 5 м.д., более предпочтительно менее примерно 2 м.д., менее примерно 1 м.д., менее примерно 0,5 м.д. или менее примерно 0,25 м.д.

Термин "миллионная доля, м.д." применяемый в данной заявке, означает "части на миллион". Что касается 14-гидроксикодеоина, то "м.д." означает количество частей 14-гидроксикодеоина на миллион в контрольном образце продукта. Количество 14-гидроксикодеоина можно определить любым методом, известным из уровня техники, предпочтительно методом ВЭЖХ с детектором, регистрирующим спектры в УФ-части спектра.

Согласно некоторым вариантам изобретения, когда активным агентом является гидрохлорид оксикодона, применяется гидрохлорид оксикодона, содержащий 14-гидроксикодеоин в количестве менее примерно 25 м.д., менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д., менее примерно 5 м.д., более предпочтительно менее примерно 2 м.д., менее примерно 1 м.д., менее примерно 0,5 м.д. или менее примерно 0,25 м.д.

Согласно некоторым вариантам в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены другие терапевтически активные агенты или в комбинации с опиоидами, или вместо них. Примеры таких терапевтически активных агентов включают антигистаминные средства (например, дименгидринат, дифенгидрамин, хлорфенирамин и дексхлорфенирамина малеат), нестероидные противовоспалительные средства (например, напроксен, диклофенак, индометацин, ибупрофен, сулиндак, ингибиторы Cox-2) и ацетаминофен, противорвотные средства (например, метоклопрамид, метилнатрексон), средства от эпилепсии (например, фенитоин, мепробамат и нитразепам), сосудорасширяющие средства (например, нифедипин, папаверин, дилтиазем и нитроглицерин), средства от кашля и отхаркивающие средства (например, фосфат кодеина), средства от астмы (например, теofilлин), антациды, противоспазматические средства (например, атропин, скополамин), средства от диабета (например, инсулин), диуретики (например, этакриновую кислоту, бензофлутиазид), антигипотензивные средства (например, пропранолол, клонидин), гипотензивные средства (например, клонидин, метилдопу), бронходилататоры (например, альбутерол), стероиды (например, гидрокортизон, триамцинолон, преднизон), антибиотики (например, тетрациклин), средства от геморроя, гипнотические средства, психотропные средства, противодиарейные средства, муколитики, седативные средства, противозастойные средства (например, псевдоэфедрин), слабительные средства, витамины, стимуляторы (включая средства, подавляющие аппетит, такие как фенилпропаноламин) и каннабиноиды, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения в качестве активных агентов могут быть применены ингибиторы COX-2 в комбинации с опиоидными анальгетиками или вместо опиоидных анальгетиков, например, применяют ингибиторы Cox -2, такие как мелоксикам (4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид), например, описанный в заявках США №№10/056 347 и 11/825938, которые включены в качестве ссылок, набуметон (4-(6-метокси-2-нафтио)-2-бутанон), например, описанный в заявке США №10/056348, которая включена в качестве ссылки, цефекоксид (4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид), описанный в заявке США №11/698394, которая включена в качестве ссылки, нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид), описанный в заявке США №10/057630, которая включена в качестве ссылки, и N-[3-(формиламино)-4-оксо-6-фенокси-4H-1-бензопиран-7-ил] метансульфонамид (Т-614), описанный в заявке США №10/057632, которая включена в качестве ссылки в данную заявку.

Данное изобретение направлено также на лекарственные формы, использующие в качестве активных агентов такие соединения, как, например, бензодиазепины, барбитураты или стимулянты, такие как амфетамины. Они могут комбинироваться с соответствующими антагонистами.

Термин "бензодиазепины" относится к бензодиазепинам и лекарствам, которые являются производными бензодиазепина, способными угнетать центральную нервную систему. Бензодиазепины включают, но без ограничения, алпразолам, бромазепам, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, галазепам, кетазолам, лоразепам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам, триазолам, метилфенидат, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и смеси. Антагонисты бензодиазепина, которые могут быть применены в соответствии с данным изобретением, включают, но без ограничения, флумазенил, а также его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Барбитураты относятся к седативно-гипнотическим лекарствам, полученным из барбитуровой кислоты (2,4,6-триоксогексагидропиримидина). Барбитураты включают, но без ограничения, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, буталбитал, метогексикал, мефобарбитал, метабарбитал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и смеси. Антагонисты барбитуратов, которые могут быть применены в соответствии с данным изобретением, включают, но без ограничения, амфетамины, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Стимулянты относятся к лекарствам, которые стимулируют центральную нервную систему. Стимулянты включают, но без ограничения, такие соединения как амфетамин, комплекс декстроамфетамина со смолой, декстроамфетамин, метамфетамин, метилфенидат, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и смеси. Антагонисты стимулянтов, которые могут быть применены в соответствии с данным изобретением, включают, но без ограничения, бензодиазепины, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, описанные в данной заявке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1-14-1 показаны профили растворения продуктов, полученных по примерам 1-14, которые приведены ниже.

Фигура 14-2 показывает мультичастицы продукта, полученного в примере 14: (а) в целом виде, (б) после измельчения и (в) после размалывания.

На Фигуре 14-3 показаны мультичастицы по примеру 14 после измельчения в

кофейной мельнице (а) и таблетка, полученная для сравнения, после измельчения в кофейной мельнице (б).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения оно относится к твердой лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, содержащей полученный в расплаве состав матрицы, состоящий из мультичастиц с пролонгированным высвобождением и содержащий по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) и по меньшей мере один активный агент.

Изобретатели установили, что поли-(ε-капролактон) является полимерным материалом, подходящим для формирования состава матрицы с пролонгированным высвобождением, который может обеспечить получение различных профилей высвобождения, когда он применяется в виде полученных в расплаве мультичастиц. Получение расплава в соответствии с данным изобретением можно проводить несколькими методами, включая экструзию, литье и инъекционное формование. Мультичастицы имеют диаметр, предпочтительно равный величине в пределах от примерно 0,1 мм до примерно 3 мм.

Не ограничиваясь какой-либо одной определенной теорией, следует отметить, что было обнаружено, что поли-(ε-капролактон), благодаря своим специфическим характеристикам, придает составу с пролонгированным высвобождением стойкость к измельчению и/или размалыванию, и мультичастицы, содержащие поли-(ε-капролактон), не образуют во время измельчения и/или размалывания отдельные частицы меньшего размера и в случае измельчения стремятся соединиться / расплавиться, образуя комковидную массу, а в случае размалывания могут деформироваться. Это видно на Фигурах 14-2 и 14-3.

Полагают, что высвобождение активного агента после измельчения или размалывания существенно не изменяется. В некоторых случаях высвобождение даже замедляется. При этом лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, содержащая указанные мультичастицы, становится менее удобной для злоупотребления.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 6000. В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 10000. В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 20000. В соответствии с некоторыми другими вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 25 000.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 37000. В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 42500.

В соответствии с некоторыми другими вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным по меньшей мере 80000. В соответствии с некоторыми

другими вариантами данного изобретения применяется по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом, равным величине между примерно 6000 и примерно 80000, между примерно 10000 и примерно 80000, или между примерно 20000 и примерно 80000, или между примерно 25000 и
 5 примерно 80000, или между примерно 37000 и примерно 80000, или между примерно 42500 и примерно 80000.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения состав матрицы с пролонгированным высвобождением содержит по меньшей мере два поли-(ε-капролактона) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом в пределах
 10 от примерно 6000 до примерно 25000, и от примерно 37000 до примерно 80000, и от примерно 10000 до примерно 25000, и от примерно 37000 до примерно 80000.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения общее содержание поли-(ε-капролактона) в составе матрицы с пролонгированным высвобождением равно по меньшей мере примерно 50 вес.%, или по меньшей мере примерно 60 вес.%, или по
 15 меньшей мере примерно 70 вес.%, или по меньшей мере примерно 80 вес.%, или по меньшей мере примерно 90 вес.%, или между примерно 50% и примерно 90%, или между примерно 60% и примерно 90%, или между примерно 70% и примерно 90%, или между примерно 80% и примерно 90% в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения состав матрицы с пролонгированным высвобождением содержит по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) с приблизительным среднечисловым молекулярным весом в пределах
 20 от примерно 37000 до примерно 80000, и его содержание составляет величину между примерно 50 вес.% и примерно 90 вес.% в расчете на состав матрицы с

25 пролонгированным высвобождением.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения состав матрицы с пролонгированным высвобождением содержит по меньшей мере один полиэтиленгликоль, и его содержание составляет величину между примерно 1 вес.% и
 30 примерно 20 вес.% или между примерно 1 вес.% и примерно 15 вес.% в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения состав матрицы с пролонгированным высвобождением содержит по меньшей мере один высокомолекулярный полиэтиленоксид с приблизительным молекулярным весом между
 35 примерно 1000000 и примерно 10000000, измеренным на основе реологических измерений.

Изобретатели впервые обнаружили, что комбинация поли-(ε-капролактона) с высокомолекулярным полиэтиленоксидом обеспечивает наличие стойкости к
 40 измельчению и/или размалыванию в сочетании со стойкостью к экстракции спиртом, что делает лекарственную форму менее привлекательной для незаконного использования и более безопасной в случае применения вместе с алкоголем. Высокомолекулярный полиэтиленоксид может содержаться в количестве между примерно 5 вес.% и примерно
 35 вес.%.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяют высокомолекулярный полиэтиленоксид с частицами 15/100 меш. Согласно некоторым
 45 вариантам его просеивают через сито размером 100 меш US.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения применяют активный агент, который представляет собой опиоидный анальгетик, в особенности выбранный из группы, включающей, но без ограничения, альфентанил, аллилпродин, альфапродин,

анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, десоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетила бутират, дипипанон, эптазоцин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, 5 дигидроэторфин, фентанил и его производные, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, напцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, 10 феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых из указанных выше соединений и т.п. Согласно некоторым вариантам данного изобретения опиоидные анальгетики выбраны из кодеина, морфина, оксикодона, гидрокодона, гидроморфона или 15 оксиморфона или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов, смесей любых из указанных выше соединений и т.п.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма может содержать от примерно 5 мг до примерно 500 мг гидрохлорида оксикодона и, в частности, содержит 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 20 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг или 160 мг гидрохлорида оксикодона. Согласно некоторым вариантам данного изобретения гидрохлорид оксикодона содержит 14-гидроксикодейнон в количестве менее примерно 25 м.д., менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д. или менее примерно 5 м.д. и даже менее примерно 1 м.д.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения опиоидный анальгетик 25 представляет собой гидрохлорид оксиморфона, и лекарственная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 500 мг гидрохлорид оксиморфона, в особенности содержит 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг или 160 мг гидрохлорида оксиморфона.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения опиоидный анальгетик 30 представляет собой гидрохлорид гидроморфона, и лекарственная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг гидрохлорида гидроморфона, в особенности 2 мг, 4 мг, 5 мг, 8 мг, 12 мг, 15 мг, 16 мг, 24 мг, 25 мг, 32 мг, 48 мг, 50 мг, 64 мг или 75 мг гидрохлорида гидроморфона

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма содержит 35 активный агент с немедленным высвобождением, в то время как тот же активный агент или разные активные агенты могут быть с пролонгированным высвобождением и с немедленным высвобождением.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма обеспечивает скорости *in vitro* высвобождения активного агента, измеренные методом 40 USP Basket при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре, равной 37°C, составляющие величины между примерно 12,5% и примерно 55% (вес) активного агента, высвободившегося через 1 ч, между примерно 25% и примерно 65% (вес) активного агента, высвободившегося через 2 ч, между примерно 45% и примерно 85% (вес) активного агента, высвободившегося через 4 ч и между 45 примерно 55% и примерно 95% (вес) активного агента, высвободившегося через 6 ч.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма обеспечивает скорости *in vitro* высвобождения активного агента, измеренные методом USP Basket при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при

температуре, равной 37°C, составляющие величины между примерно 10% и примерно 30% (вес) активного агента, высвободившегося через 2 ч, между примерно 40% и примерно 75% (вес) активного агента, высвободившегося через 8 ч и не менее примерно 80% (вес) активного агента, высвободившегося через 22 ч.

5 Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма обеспечивает скорости *in vitro* растворения активного агента, измеренные с применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре, равной 37°C, характеризующиеся количеством активного агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которые
10 отклоняются от соответствующей величины скорости *in vitro* растворения, измеренной с применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без этанола, при температуре, равной 37°C, не более чем примерно на 20% или не более чем примерно на 10%.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма
15 обеспечивает скорости *in vitro* растворения активного агента после измельчения, измеренные с применением USP Apparatus 1 (Basket) при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, при температуре, равной 37°C, характеризующиеся количеством активного агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которые по сравнению с соответствующей величиной скорости *in vitro* растворения, измеренной с
20 применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без измельчения формы, при температуре, равной 37°C, увеличиваются не более чем примерно на 20% или не более чем примерно на 10% или даже уменьшаются.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма
25 обеспечивает скорости *in vitro* растворения активного агента после размалывания, измеренные с применением USP Apparatus 1 (Basket) при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, при температуре, равной 37°C, характеризующиеся количеством активного агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которые по сравнению с соответствующей величиной скорости *in vitro* растворения, измеренной
30 с применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без размалывания формы, при температуре, равной 37°C, увеличиваются не более чем примерно на 20% или не более чем примерно на 10% или даже уменьшаются.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма
35 обеспечивает скорости *in vitro* растворения активного агента после измельчения, измеренные с применением USP Apparatus 1 (Basket) при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре, равной 37°C, характеризующиеся количеством активного агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которые по сравнению с соответствующей величиной скорости
40 *in vitro* растворения, измеренной с применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без этанола и без измельчения формы, при температуре, равной 37°C, отклоняются не более чем примерно на 20% или не более чем примерно на 10%.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения лекарственная форма
45 обеспечивает скорости *in vitro* растворения активного агента после размалывания, измеренные с применением USP Apparatus 1 (Basket) при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре, равной 37°C, характеризующиеся количеством активного агента, высвободившегося

через 1 ч растворения, которые по сравнению с соответствующей величиной скорости *in vitro* растворения, измеренной с применением USP Apparatus 1 при скорости 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без этанола и без размалывания формы, при температуре, равной 37°C, отклоняются не более чем примерно на 20% или не более чем примерно на 10%.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения, описанным в параграфах, приведенных выше, активный агент представляет собой гидрохлорид оксикодона, гидрохлорид оксиморфона или гидрохлорид гидроморфона

Согласно некоторым вариантам данного изобретения, описанным в данной заявке, лекарственные формы применяются в способе лечения боли у пациента, нуждающегося в этом, и используются для изготовления лекарственного средства для лечения боли.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения поли-(ε-капролактон) применяется в качестве материала, образующего матрицу, при изготовлении твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей активный агент, выбранный из опиоидов, для придания твердой оральной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением стойкости к измельчению и/или размалыванию.

Согласно одному из аспектов данного изобретения предусмотрен способ получения твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, включающий следующие стадии:

- расплавления и смешения поли-(ε-капролактона) с возможными другими ингредиентами, кроме активного агента, на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин с целью получения смеси;

- добавления активного агента к смеси на плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенной смеси;

- литья расплавленной смеси под давлением между двумя плитами из нержавеющей стали до толщины, равной примерно 2 мм, и охлаждения до комнатной температуры с получением листа; и

- гранулирования полученного листа путем нарезания гранул длиной примерно 2 мм и толщиной примерно 2 мм.

Согласно одному из аспектов данного изобретения предусмотрен способ получения твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, включающий следующие стадии:

- просеивания активного агента, поли-(ε-капролактона) и возможных других ингредиентов через сито #20 меш US;

- смешения просеянных материалов в течение примерно 10 мин при комнатной температуре;

- экструдирования просеянных и смешанных материалов в двухшнековом экструдере, снабженном головкой, с противовращением при температуре в рабочей зоне (бочке экструдера) в интервале от примерно 18°C до примерно 110°C с получением нитей, при этом используют:

- двухшнековый экструдер leistritz-ZSE 27 (с противовращением);

- охладитель Neslab Model CFT-150;

- точное питающее устройство;

- конвейер Dorner 8-foot;

- электронный таймер Grablab;

- охлаждения нитей до комнатной температуры;

- гранулирования полученных нитей с получением гранул.

При осуществлении этого способа полиэтиленоксид может быть просеян через сито #100 меш US.

Согласно еще одному аспекту данного изобретения твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением получена способом, описанным выше.

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с приведением примеров.

Однако следует иметь в виду, что следующее ниже описание только иллюстрирует изобретение, никоим образом его не ограничивая.

ПРИМЕР 1

Ниже в Таблице 1 приведен состав композиции, содержащей мультичастицы поли-(ε-капролактона).

Таблица 1		
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	2,4
Поли-(ε-капролактон), Мп ~42 500	61,0	12,2
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,2
Всего	74,0	14,8

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

3. Расплавление и смешение: к смеси PC11/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

4. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

5. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

6. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до простоя 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van KelVK 7010 (снабженный Baskets);
 Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750 D;
 Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 1 и в Таблице 1а.

Таблица 1а											
Среда для растворения	Полученный результат										
	Среднее количество высвоб. гидрохлорида налтрексона, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF/вес 0,1% SIS	3	4	5	6	7	8	10	11	13	17	21
SGFc 40% EtOH	7	11	15	18	20	23	27	30	34	41	47

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом подвергались размалыванию и соединялись / плавилась во время размалывания.

ПРИМЕР 2

Состав мультичастиц поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 2 ниже.

Таблица 2		
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	1,2
Поли-(ε-капролактон), Mn ~42500	48,4	4,84
Полиэтиленгликоль 3350 (Carbowax PEG 3350)	10,1	1,01
Бутилированный гидрокситолуол	1,8	0,18
Всего	72,3	7,23

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

3. Расплавление и смешение: полиэтиленгликоль (PEG) расплавляли и смешивали со смесью PC11 90°C до примерно 160 0 C) в течение примерно 3 мин.

4. Взвешивание: полученную смесь полимеров взвешивали для определения количества добавленного PEG на весах Sartorius.

5. Полимерную смесь расплавляли (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C). Медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

6. Литье: Расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

7. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

8. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до проставления 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van KelVK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель / циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультчастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 2 и в Таблице 2а.

Таблица 2а											
Среда для раств.	Полученные результаты										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGFc 0,1% S1S	17	26	34	41	47	53	63	72	80	94	97
SGFc 40% EtOH	28	43	54	63	69	75	82	87	89	92	94

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

5 Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка с пестиком объемом 8 унций;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

10 Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом подвергались размалыванию соединялись/плавились во время размалывания.

ПРИМЕР 3

Состав мультчастиц поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 3 ниже.

Таблица 3

15

Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	1,2
Поли-(ε-капролактон), Мп ~42500	51,0	5,1
Полиэтиленгликоль (Polyx WSR 301)	10,0	1,0
20 Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,1
Всего	74,0	7,4

Способ получения мультчастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

25

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

30

3. Расплавление и смешение: полиэтиленоксид (PEO 301) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/PEO/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения

35

5. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

6. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

40

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до простоя 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

45

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (8-позиционный переключатель камер и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 3 и в Таблице 3а.

Таблица 3а											
Среда для раств.	Полученные результаты										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF с 0,1% SIS	14	22	31	38	45	51	63	73	81	98	106
SGF с 40% EtOH	20	37	51	63	72	79	89	95	98	101	103

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом подвергались размалыванию и соединялись/плавилась во время размалывания.

ПРИМЕР 4

Состав мультичастиц поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 4.

Таблица 4		
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	1,2
Поли-(ε-капролактон), Mп ~42500	72,0	7,2
Полиэтиленгликоль (Polуох WSR 301)	35,0	3,5
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,1
Всего	120,0	12,0

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.

3. Расплавление и смешение: полиэтиленоксид (РЕО 301) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/РЕО/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

5. Литье: Расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя

6. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 4 и в Таблице 4а.

Таблица 4а											
Среда для раств.	Результаты растворения										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	25	45	61	73	82	87	93	96	97	99	99
SGF с 0,1% S1S	28	51	69	83	94	102	109	112	112	113	113
SGF с 40% EtOH	33	58	77	89	97	102	105	105	104	102	99
SGF с 40% EtOH, повтор	32	55	64	82	89	92	95	95	94	92	90

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битей из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом подвергались размалыванию, но не соединялись/не плавилась во время размалывания.

ПРИМЕР 5

Состав мультисистем поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 5 ниже.

Таблица 5			
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./дозу (%)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	10,00	1,2
Поли-(ε-капролактон), Мп ~42500	97,0	80,83	9,7
Полоксамер (lutro1 68)	10,0	8,33	1,0
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0.83	0,1
Всего	120,0	100,0	12,0

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.

3. Расплавление и смешение: полоксамер (lutro1 68) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/Полоксамер/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

5. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

6. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до прохождения 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 5 и в Таблице 5а.

Таблица 5а											
Среда для раств.	Полученные результаты										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	15	22	27	31	35	38	43	48	52	62	69
SGF с 40% EtOH	26	39	47	54	59	64	71	76	80	87	92

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битер из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 5а и в Таблице 5б.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были твердыми. Гранулы не соединялись/не расплавлялись во время измельчения.

Таблица 5б

Среда для раств.	Полученные результаты										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	40	52	60	65	69	73	78	82	85	90	94
SGF с 40% EtOH	63	77	84	89	91	93	95	96	97	96	95

ПРИМЕР 6

Состав композиции этих мультичастиц поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 6.

Таблица 6			
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./дозу (%)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	10,00	1,2
Поли-(ε-капролактон), M _n ~42500	61,0	50,83	6,1
Поли-(ε-капролактон), M _n ~10,000	36,0	30,00	3,6
Полиэтиленоксид (Polyoх WSR301)	10,0	8,33	1,0
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,83	0,1
Всего	120,0	100,0	12,0

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: низкомолекулярный поли-(ε-капролактон) (PC11), высокомолекулярный поликапролактон (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.

3. Расплавление и смешение: полиоксиэтиленоксид (PEO 301) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/PEO/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

5. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

6. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;
 Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;
 Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);
 Нагреватель / циркулятор Van Kel VK 750D;
 5 Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 6 и в Таблице 6а.

Таблица 6а											
Среда для раств.	Полученные результаты										
	Количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	10	16	21	25	29	33	39	44	49	60	69
SGF с 0,1% S1S	10	17	22	27	32	36	45	52	59	73	84
SGF с 40% EtOH	19	34	45	54	61	67	76	82	88	97	101.

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битер из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были твердыми и с трудом подвергались размалыванию. Во время измельчения дискретные частицы матрицы образовали однородную расплавленную массу.

ПРИМЕР 7

Состав композиции этих мультичастиц поли-(ε-капролактона) приведен в Таблице 7.

Таблица 7			
Ингредиент (Товарная марка)	Колич./дозу (мг)	Колич./дозу (%)	Колич./партию (г)
Налтрексон·HCL	12,0	9,9	1,2
Поли-(ε-капролактон), Мп ~42500	108,0	89,3	10,8
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,8	0,1
Всего	121,0	100,0	12,1

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

3. К полимерной смеси медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения однородного продукта.

4. Литье: Расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 3 мм.

5. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

6. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до простевия 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Compute, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультчастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 7 и в Таблице 7а.

Таблица 7а											
Среда для растворения	Результат растворения										
	Среднее количество высвобод. налтрексона-HCl, %										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF (n=6)	2	2	3	4	4	5	6	7	8	10	12
SGF с 40 % EtOH (n=2)	6	8	10	12	13	14	16	17	19	22	24

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битер из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

5 Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были твердыми и соединялись/расплавлялись во время измельчения.

ПРИМЕР 8

10 Состав этой композиции, содержащей мультичастицы поли-(ε-капролактона), приведен в Таблице 8.

Таблица 8			
Ингредиент (Товарная марка)	Колич./дозу (мг)	Колич./дозу (%)	Колич./партию (г)
Налтрексон·HCL	12,0	12,77	2,4
15 Поли-ε-капролактон), Мп ~42500	81,0	86,17	16,2
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	1,06	0,2
Всего	94,0	100,0	18,8

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

20 1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 3 мин.

25 3. К полимерной смеси медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения однородного продукта.

4. Литье: Расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

30 5. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

6. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

35 2. Время отбора образцов: каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока (SGF) с 0,5% лаурилсульфата (S1S), воспроизводимого желудочного сока (SGF) с 0,1% лаурилсульфата или воспроизводимого желудочного сока (SGF), содержащего 40% этанола (ЕЮН).

40 4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

45 Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;
 Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);
 Нагреватель / циркулятор Van Kel VK 750D;
 Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

- 5 Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 8 и в Таблице 8а.

Таблица 8а											
10	Среда для раство- рения	Результат растворения									
		Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)									
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	24 ч
	SGF с 0,1% S1S	4	6	7	8	10	11	13	15	17	27
	SGF с 0,5% S1S	5	7	9	11	13	14	17	20	22	34
	SGFc 40% EtOH	9	14	18	21	24	26	31	35	38	50

Процедура измельчения:

- 15 Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;
 Количество доз: 2;
 Продолжительность измельчения: 15 с;
 Камера для измельчения: из нержавеющей стали;
 Объем камеры: 80 мл
 20 Мешалка: битер из нержавеющей стали;
 Вал ротора: из нержавеющей стали;
 Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;
 Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;
 Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;
 25 Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;
 Мощность мотора на входе: 160 В;
 Мощность мотора на выходе: 100 В.
 Процедура размалывания
 Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;
 30 Количество доз: 2;
 Продолжительность размалывания: 20 вращений.
 Гранулы поли-(ε-капролактона) были твердыми и соединялись/расплавлялись во время измельчения.

ПРИМЕР 9

Таблица 9			
35	Ингредиент (товарный знак)	Колич./Дозу (мг)	Колич./дозу (%)
	Гидрохлорид налтрексона	12,0	10,00
	Поли-(ε-капролактон), Mn ~42500	82,0	68,33
	Полиэтиленгликоль (Polyoх WSR 301)	25,0	20,83
40	Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,83
	Всего	120,0	100,0

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.
- 45 2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.
3. Расплавление и смешение: полиэтиленоксид (РЕО 301) медленно добавляли в сосуд,

содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/PEO/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

5. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

6. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до проставления 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, Спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок / соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quartz Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультчастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 9 и в Таблице 9а.

Таблица 9а											
Среда для растворения	Результат растворения										
	Среднее количество высвобод. налтрексона-HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	14	26	39	49	57	64	76	84	90	96	97
SGF с 40% EtOH	23	42	57	69	78	85	91	93	93	92	90

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битей из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

5 Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

10 Гранулы поли-(ε-капролактона) размалывались с трудом и соединялись/плавилась во время измельчения.

ПРИМЕР 10

Состав этой композиции, содержащей мультичастицы поли-(ε-капролактона), приведен в Таблице 10.

15 Таблица 10

Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./дозу (%)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	10,00	1,2
Поли-(ε-капролактон), Мп ~42500	72,0	60,00	7,2
Полиэтиленоксид (Polyx WSR 303)	25,0	20,83	2,5
Полиэтиленгликоль 3350 (Carbowax Sentry 3350)	10,0	8,33	1,0
20 Бутилированный	1,0	0,83	0,1
гидрокситолуол			
Всего	120,0	100,0	12,0

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) включал следующие стадии:

25 1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Измельчение и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.

30 3. Измельчение и смешение: полиэтиленгликоль (PEG 3350) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ, и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

35 4. Полиэтиленоксид (PEO 301) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/PEG/ВНТ, и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

5. Гидрохлорид налтрексона медленно добавляли к смеси PC11/PEG/ВНТ и перемешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения гомогенного продукта.

40 6. Литье: Расплавленную смесь лекарства с полимером прессовали между двумя плитами из нержавеющей стали до получения листа толщиной примерно 2 мм.

7. Охлаждение: смесь лекарства с полимером охлаждали до комнатной температуры.

8. Гранулирование: лист лекарства с полимером разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

45 Метод растворения

1. Устройство типа USP I Basket, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Время отбора образцов: каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока, воспроизводимого

желудочного сока с 0,1% лаурилсульфата или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод: УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультчастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 10 и в Таблице 10а.

Таблица 10а												
Среда для растворения	Результат растворения											
	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)											
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч	
SGF	34	55	71	82	89	93	97	98	98	98	98	
SGF с 40% EtOH	38	60	77	87	94	98	101	102	102	102	100	

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка с пестиком объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) размалывались и трудом и соединялись/плавилась во время измельчения. Результаты растворения измельченных образцов показаны на Фигуре 10а и в Таблице 10б.

Таблица 10б	
	Результаты растворения измельченных частиц
Среда для раство-	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)

рения	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	32	53	67	77	84	89	95	98	99	99	99
SGF с 40% EtOH	35	52	64	72	79	84	92	97	100	106	108

ПРИМЕР 11

Состав этой композиции, содержащей мультичастицы поли-(ε-капролактона), приведен в Таблице 11.

Таблица 11			
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./ дозу (%)	Колич./партию (г)
Гидрохлорид налтрексона	12,0	10,00	1,2
Поли-(ε-капролактон), Мп ~10 000	82,0	68,33	8,2
Полиэтиленоксид (Polyx WSR301)	25,0	20,83	2,5
Бутилированный гидрокситолуол	1,0	0,83	0,1
Всего	120,0	100,0	12,0

Для получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) осуществляли следующие стадии:

1. Измельчение: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) измельчали в ступке с пестиком.

2. Расплавление и смешение: поли-(ε-капролактон) (PC11) и измельченный ВНТ расплавляли и смешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) в течение примерно 5 мин.

3. Расплавление и смешение: полиэтиленоксид (PEO 301) медленно добавляли в сосуд, содержащий расплавленную смесь PC11/ВНТ и смешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения однородной смеси.

4. Расплавление и смешение: к смеси PC11/PEO/ВНТ медленно добавляли гидрохлорид налтрексона и премешивали на горячей плите Thermodyne (интервал температуры от примерно 90°C до примерно 160°C) до получения однородной смеси.

5. Литье: расплавленную смесь лекарства с полимерами прессовали между двумя плитами до получения листа толщиной примерно 2 мм.

6. Охлаждение: смесь лекарства и полимеров охлаждали до комнатной температуры.

7. Гранулирование: лист лекарство/полимер разрезали на гранулы длиной примерно 2 мм и шириной примерно 2 мм.

Метод растворения

1. Аппарат - типа USP I, скорость 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Отбор образцов - каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда - 900 мл воспроизводимого желудочного сока или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола.

4. Аналитический метод - анализ УФ, УФ/видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ/видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Результаты определения растворения мультичастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 11 и в Таблице 11a.

Таблица 11a											
Среда растворения	Результат растворения										
	Среднее количество высвобод. налтрексона-HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	52	82	95	99	100	101	102	102	103	104	105
SGF с 40% EtOH	48	75	92	99	102	105	106	107	108	109	109

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были воскообразными и хрупкими. Они не соединялись/не плавилась во время измельчения.

ПРИМЕР 12

Состав мультичастиц поли-(ε-капролактона), полученных экструзией расплава, приведен в Таблице 12 ниже.

Таблица 12		
Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Колич./партию (г)
Налтрексон-HCL	12,0	200,00*
Поли-(ε-капролактон) Мп ~42500	97,0	1616,67
Полиэтиленоксид (Polyoх WRS 301)	10,0	166,67
Бутилированный гидрокситолуол (BHT), измельченный	1,0	16,67
Всего	120,0	2000,0
* Содержание воды и примесей не скорректировано		

Условия переработки во время отбора образцов указаны ниже.

Экструдер Leistritz ZSE 27;

Конфигурация шнека: противовращение;

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура (°C)	18	36	66	78	78	78	77	76	77	80	88	76

Вращающий момент (%): 97;

Давление при расплавлении, ф/дюйм²: 1930;

Скорость подачи (г/мин): 20;

Скорость вращения шнека (об/мин): 66;
 Диаметр отверстия головки (мм): 1,0 (8 отверстий). Оборудование:
 Двухшнековый экструдер leistritz-ZSE 27 с противовращением;
 Охлаждающее устройство Neslab Model CFT-150;
 5 Точный дозатор порошка;
 Конвейер Dornier, 8 футов;
 Электронный таймер Grablab.

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) экструзий расплава состоял из следующих стадий:

10 1. Просеивание: гидрохлорид налтрексона, поли-(ε-капролактон), полиэтиленоксид и ВНТ просеивали через сито #20 меш US.

2. Смешение: материалы, полученные на стадии 1, загружали в V-образный блендер объемом 8 кварт (1/2 поли-(ε-капролактона), гидрохлорид налтрексона, полиэтиленоксид, ВНТ и 1/2 поли-(ε-капролактона)) и перемешивали в течение 10 мин
 15 при комнатной температуре.

3. Экструзия: материалы со стадии 2 загружали в двухшнековый экструдер, снабженный головкой, и перерабатывали с получением нитей размером около 1 мм. Экструдер был с противовращением, температуры в рабочей зоне были в интервале от 18°C до 88°C.

20 4. Охлаждение: нити охлаждали на конвейере при комнатной температуре.

5. Гранулирование: охлажденные нити разрезали на гранулы длиной около 1 мм.

Метод растворения

1. Аппарат - типа USP I, 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Отбор образцов - каждую минуту до простоя 1440 мин.

25 3. Среда - 900 мл воспроизводимого желудочного сока или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола (EtOH).

4. Аналитический метод - анализ УФ, УФ / видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

30 5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ / видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок / соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

35 Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

40 Ультразвуковой аппарат Branson 8510. Результаты определения растворения микрочастиц поли-(ε-капролактона) показаны на Фигуре 12 и в Таблице 12а.

Таблица 12а											
Среда для раство- рения	Полученные результаты										
	Среднее количество высвобод. налтрексона-HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	19	32	44	54	63	69	80	87	92	98	99
SGF с 40% EtOH	42	67	83	92	98	101	104	104	104	103	102

Процедура измельчения:

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битер из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были воскообразными и хрупкими. Они не соединялись/плавилась во время измельчения.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом поддавались раздавливанию в ступке с пестиком. Они слипались/плавилась во время измельчения, но неполностью.

Результаты определения растворения размолотых (Фигура 12а и Таблица 12б) и измельченных (Фигура 12б и Таблица 12с) гранул поли-(ε-капролактона) показаны ниже.

Таблица 12б

Среда для растворения	Результат растворения размолот, поли-(ε-капролактона)										
	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	12	18	23	28	32	35	41	47	51	62	70
SGF с 40% EtOH	34	51	63	71	78	83	90	94	97	100	101

Таблица 12с

Среда для растворения	Результат растворения измельч. поли-(ε-капролактона)										
	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	38	58	72	81	87	91	96	98	98	99	99
SGF с 40% EtOH	69	90	97	99	100	100	100	99	99	97	95

ПРИМЕР 13

Состав мультичастиц поли-(ε-капролактона), полученных экструзией расплава, приведен в Таблице 13 ниже.

Таблица 13

Ингредиент (товарный знак)	Колич./дозу	Колич./партию
	(мг)	(г)
Налтрексон·HCL	12,0	150,0*
Поли-(ε-капролактон), M _n ~42500	97,0	1212,5
Полиэтиленоксид (Polyoх WRS 303)	7,0	87,5
Полиэтиленоксид (PEG 3350)	3,0	37,5
Бутирил. гидрокситолуол (ВНТ), измельченный	1,0	12,5
Всего	120,0	1500,0

* Содержание воды и примесей не скорректировано

Условия переработки во время отбора образцов указаны ниже. Экструдер Leistritz ZSE27; Конфигурация шнека: противовращение; Образец - нити длиной 1 мм

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура (°C)	46	54	75	90	90	90	94	96	92	89	90	88

Вращающий момент (%): 53;

Давление при расплавлении, ф/дюйм²: 890;

Скорость подачи (г/мин): 11;

Скорость вращения шнека (об/мин): 20;

Температура плавления: (°C): 93;

Диаметр отверстия головки (мм): 1,0 (8 отверстий).

Образец - нити длиной 1.5 мм

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура (°C)	45	53	74	90	89	91	93	89	90	90	89	89

Вращающий момент (%): 55;

Давление при расплавлении, ф/дюйм²: 870;

Скорость подачи (г/мин): 11;

Скорость вращения шнека (об/мин): 20;

Температура плавления: (°C): 93;

Диаметр отверстия головки (мм): 1,0 (8 отверстий).

Образец - нити длиной 2,0 мм

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура (°C)	48	60	87	95	97	103	110	103	93	95	80	81

Вращающий момент (%): 62;

Давление при расплавлении, ф/дюйм²: 370;

Скорость подачи (г/мин): 22;

Скорость вращения шнека (об/мин): 50;

Температура плавления: (°C): 89;

Диаметр отверстия головки (мм): 3,0 (10 отверстий).

Оборудование:

Двухшнековый экструдер Leistritz-ZSE 27 с противовращением;

Охлаждающее устройство Neslab Model CFT-150;

Точный дозатор порошка;

Конвейер Dorner, 8 футов;

Электронный таймер Grablab.

Способ получения мультичастиц поли-(ε-капролактона) экструзией расплава, включает следующие стадии:

1. Просеивание: гидрохлорид налтрексона, поли-(ε-капролактон), полиэтиленгликоль и ВНТ просеивали через сито #20 меш US. Полиэтиленоксид просеивали через сито #100 меш US.

2. Смешение: материалы, полученные на стадии 1, загружали в V-образный блендер объемом 8 кварт (1/2 поли-(ε-капролактона), гидрохлорид налтрексона, полиэтиленоксид, ВНТ и 1/2 поли-(ε-капролактона)) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре.

3. Экструзия: материалы, полученные на стадии 2, помещали в двухшнековый экструдер, снабженный головкой, и разрезали на нити. Экструдер был с

противовращением с температурами в рабочей зоне (бочке) экструдера в пределах от 18°C до 110°C.

4. Охлаждение: нити охлаждали на конвейере при комнатной температуре.

5. Гранулирование: охлажденные нити назрезали на гранулы длиной примерно 1,0 мм, 1,5 мм и 1,0 мм для образца #3, для образца #4 и образца #1, соответственно.

Метод растворения.

1. Аппарат - типа USP I, скорость 100 об/мин при температуре 37°C.

2. Отбор образцов - каждую минуту до прошествия 1440 мин.

3. Среда - 900 мл воспроизводимого желудочного сока или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола (EtOH).

4. Аналитический метод - анализ УФ, УФ/видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

15 Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ/видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

20 Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Computer, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

25 Процедура измельчения

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

30 Объем камеры: 80 мл

Мешалка: битер из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

35 Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м / с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

40 Гранулы поли-(ε-капролактона) были воскообразными и хрупкими. Они не соединялись/плавилась во время измельчения.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

45 Результаты

Ниже показаны результаты определения растворения гранул поли-(ε-капролактона) длиной 1,0 мм (Таблица 13-1а, Фигура 13-1), длиной 1,5 мм (Таблица 13-2а, Фигура 13-2) и длиной 2,0 мм (Таблица 13-3а, Фигура 13-3).

Гранулы поли-(ε-капролактона) длиной 1,0 мм, длиной 1,5 мм и длиной 2,0 мм было трудно размолоть в ступке с пестиком. Все образцы гранул соединялись/расплавлялись во время измельчения. Результаты растворения измельченных и размолотых гранул показаны ниже, гранул длиной 1,0 мм (Таблица 13-1в и с, Фигура 13-1), длиной 1,5 мм (Таблица 13-2в и с, Фигура 13-2) и длиной 2,0 мм (Таблица 13-3в и с, Фигура 13-3).

Таблица 13-1а											
Гранулы длиной 1,0 мм											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	20	33	46	56	65	72	82	89	94	100	102
SGF с 40% EtOH	41	65	80	89	94	98	101	101	101	100	99

Таблица 13-1б											
Гранулы длиной 1,0 мм измельченные											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	14	25	35	43	51	57	67	74	80	90	95

Таблица 13-1с											
Гранулы длиной 1,0 мм размолотые											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	14	24	33	41	48	54	64	71	77	87	93

Таблица 13-2а											
Гранулы длиной 1,5 мм											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	13	23	32	40	47	54	65	74	80	92	97
SGF с 40% EtOH	30	50	65	76	84	90	97	101	103	104	103

Таблица 13-2б											
Гранулы длиной 1,5 мм измельченные											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	7	13	18	23	27	31	38	44	48	59	67

Таблица 13-2с											
Гранулы длиной 1,5 мм размолотые											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	10	18	25	31	36	41	50	58	64	77	84

Таблица 13-3а											
Гранулы длиной 2,0 мм											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=2)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	11	16	21	26	30	34	41	48	53	68	78
SGF с 40% EtOH	22	36	46	55	62	69	78	85	90	97	99

Таблица 13-3б											
Гранулы длиной 2,0 мм измельченные											
Среда для растворения	Среднее количество высвобод. Налтрексона·HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	5	8	11	13	15	17	21	24	27	34	40

Таблица 13-3с											
Среда для раство- рения	Гранулы длиной 2,0 мм размолотые										
	Среднее количество высвобод. налтрексона-HCl, % (n=1)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	13	19	25	29	33	37	44	49	55	67	76

Далее в примерах применяли следующее оборудование: Весы Sartorius, Mettler; Микрометр Starett; Цифровой термометр Fluka; Пресс Carver, модель 4332.

Данное изобретение не ограничено конкретными вариантами, раскрытыми в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения, любые варианты, являющиеся их функциональными эквивалентами, также охвачены настоящим изобретением. В действительности, различные модификации данного изобретения в дополнение к вариантам, описанным в данной заявке, являются очевидными для специалиста в данной области и входят в объем изобретения, определяемый прилагаемой формулой изобретения.

Источники, указанные в данном описании, полностью включены в качестве ссылок в данную заявку.

ПРИМЕР 14

Состав полученных в расплаве мультчастиц/гранул поли-(ε-капролактона) приведен ниже в Таблице 14.

Таблица 14		
Ингредиент (Товарный знак)	Колич./дозу (мг)	Кол./порц. (г)
Оксикодон-HCl	20,0*	750,00*
Поли-(ε-капролактон) с M _n ~42500	101,1	3791,66
Полиэтиленоксид (Polyoх WRS 303)	7,8	291,66
Полиэтиленгликоль (PEG 3350)	3,3	125,00
Бутилированный гидрокситолуол (БНТ), измельчен- ный	1,1	41,66
Всего	133,3	5000,0
* Содержание воды и примесей не корректировалось		

Условия переработки при отборе образцов приведены ниже.

Экструдер: leistritz ZSE27

Конфигурация шнека: с противовращением

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура (°C)	14-18	35-50	65-75	90	90	90	90	90	90	90	89-91	85-90

Вращающий момент (%): 57-67;

Давление при расплавлении, ф/дюйм²: 230-270;

Скорость подачи (г/мин): 20-22;

Скорость вращения шнека (об/мин): 20;

Температура плавления: (°C): 93-96;

Диаметр отверстия головки (мм): 3,0 (10 отверстий);

Диаметр нити: 1.5 мм.

Оборудование:

Двухшнековый экструдер leistritz-ZSE 27 с противовращением;

Охлаждающее устройство Neslab Model CFT-150;

Точный дозатор порошка;

Конвейер Dorner, 8 футов;

Электронный таймер Grablab.

Лазерный микрометр;

Гранулятор Randcastle.

Способ получения мультичастиц / гранул поли-(ε-капролактона) экструзией расплава, включает следующие стадии:

1. Просеивание: гидрохлорид налтрексона, поли-(ε-капролактон) и ВНТ просеивали через сито #20 меш US. Полиэтиленгликоль просеивали через сито #60 меш US. Полиэтиленоксид просеивали через сито #100 меш US.

2. Смешение: материалы, полученные на стадии 1, загружали в V-образный блендер объемом 16 кварт (1/2 поли-(ε-капролактона), гидрохлорид налтрексона, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль, ВНТ и 1/2 поли-(ε-капролактона)) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре.

3. Экструзия: материалы, полученные на стадии 2, помещали в двухшнековый экструдер, снабженный головкой, и разрезали на нити. Экструдер был с противовращением с температурами в рабочей зоне (бочке) экструдера в пределах от 14°C до 90°C.

4. Охлаждение: нити охлаждали на конвейере при комнатной температуре.

5. Гранулирование: охлажденные нити разрезали на гранулы длиной примерно 1.5 мм. Метод растворения I

1. Аппарат - типа USP 1,100 об/мин при температуре 37°C.

2. Отбор образцов - каждую минуту до простоя 1440 мин.

3. Среда - 900 мл воспроизводимого желудочного сока или 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола (EtOH).

4. Аналитический метод - анализ УФ, УФ/видимая часть спектра, спектрофотометр с потоком через ячейки (длина волны 230 нм). Перистальтический насос (скорость потока примерно 5 мл/мин).

5. Оборудование:

Спектрофотометр Perkin-Elmer lambda 20 УФ/видимая часть спектра (переключатель камер 8-позиционный и распределяющий коллектор для растворения с серией трубок/соединителей);

Перистальтический насос Gilson Minipuls 3;

Ячейки Hellma 10 mm Quarts Flow Cells;

Компьютерная программа Perkin-Elmer UV Winlab/Microsoft Window 95 и Excel;

Компьютер Hewlett-Packard Pavilion Compute, модель 8240;

Сосуд для растворения Van Kel VK 7010 (снабженный Baskets);

Нагреватель/циркулятор Van Kel VK 750D;

Ультразвуковой аппарат Branson 8510.

Процедура измельчения

Оборудование: мельница IKA A11 Basic Impact;

Количество доз: около 2;

Продолжительность измельчения: 15 с;

Камера для измельчения: из нержавеющей стали;

Объем камеры: 80 мл

Мешалка: бiter из нержавеющей стали;

Вал ротора: из нержавеющей стали;

Скорость вращения мотора, без нагрузки: 28000 об/мин;

Скорость вращения мотора, с нагрузкой: 25000 об/мин;

Периферическая скорость, без нагрузки: 76 м/с;

Периферическая скорость, с нагрузкой: 53 м/с;

Мощность мотора на входе: 160 В;

Мощность мотора на выходе: 100 В.

Гранулы поли-(ε-капролактона) были воскообразными и хрупкими. Они не соединялись/плавилась во время измельчения.

Процедура измельчения (в кофемолке)

Оборудование: Cuisinart Model DCG-12 BC (120 В, 60 Гц, 12 В);

Количество доз: примерно 2 дозы для гранул, 1 доза для таблетки (для сравнения).

Продолжительность измельчения: 60 с.

Процедура размалывания

Оборудование: ступка с пестиком объемом 8 унций с пестиком;

Количество доз: 2;

Продолжительность размалывания: 20 вращений.

Результаты растворения приведены ниже в Таблицах 14а-14-с.

Гранулы поли-(ε-капролактона) с трудом измельчались в ступке с пестиком. Все образцы гранул соединялись/плавилась во время измельчения. Результаты растворения целых гранул (Таблица 14-1а), измельченных гранул (Таблица 14-в) и размолотых гранул (Таблица 14-1с) показаны ниже. На Фигуре 14-2 показаны результаты для а) целых, б) измельченных и в) размолотых гранул. На Фигуре 14-3 показаны результаты для а) гранул, измельченных в кофемолке и б) таблетки для сравнения без поли-(ε-капролактона), измельченной в кофемолке. Композиция и способ получения таблетки для сравнения описаны в заявке WO 2008/023261, пример 14.5.

Таблица 14-1а											
Среда для растворения	Целые гранулы										
	Средняя величина, % (n=3)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	16.1	25.0	32.9	40.1	46.7	52.7	62.9	71.1	77.8	91.2	97.8
SGF с 40% EtOH	32.0	49.0	62.2	71.9	79.0	84.2	91.2	95.2	97.5	99.2	99.0

Таблица 14-1б											
Среда для растворения	Измельченные гранулы										
	Средняя величина, % (n=3)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	5.1	7.9	10.2	12.3	14.0	15.7	18.7	21.4	23.9	30.1	35.3
SGF с 40% EtOH	12.1	19.7	25.5	30.3	34.4	37.9	44.0	49.0	53.2	63.0	69.7

Таблица 14-1с											
Среда для растворения	Размолотые гранулы										
	Средняя величина, % (n=3)										
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч	18 ч	24 ч
SGF	13.7	21.0	26.5	31.2	35.1	39.2	45.7	51.3	56.1	67.3	75.7

Определение стабильности

Для определения стабильности гранулы длиной 1.5 мм помещали в атмосферу при 25°C/60% относительной влажности (RH) и при температуре 40°C/75% RH в герметичные сосуды из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с осушителем и без него.

Метод определения стабильности

Для анализа микрочастиц, описанных в примере, использовали следующий метод.

1. Растворитель для экстракции: смесь (1:2) ацетонитрила и воспроизводимого желудочного сока без ферментов (SGF).

2. Аналитический метод: высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) с обращенной фазой с применением колонки Waters At1antis dC 18 3,0×250 мм, 5 мкм, при

температуре 60°C и с использованием мобильной фазы, состоящей из ацетонитрила и буферного одноосновного фосфата калия при pH, равном 3,0, и УФ-детектирования при длине волны 280°C. Скорость потока была равна 1,0 мл/мин.

3. Оборудование: система Waters Alliance 2695 HP1C с детектором УФ-видимого абсорбированного света.

Метод определения продуктов разложения

Для определения продуктов разложения гидрохлорида оксикодона в мультичастицах, описанных в примере, применяли следующий метод. В продуктах разложения известным веществом была только N-окись оксикодона. Нороксиморфон, оксиморфон, 10-гидроксиоксикодон, 6-α-оксикодол, 7,8-гидро-8,14-дигидрооксикодонин и гидрокодон, которые являются известными примесями при осуществлении этого процесса, могут быть идентифицированы этим способом, но не принимались во внимание при определении всех продуктов разложения.

1. Растворитель для экстракции: смесь (1:2) ацетонитрила и воспроизводимого желудочного сока без ферментов (SGF).

2. Время отбора образцов - обычно через 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 18 ч и 24 ч.

3. Среда: 900 мл воспроизводимого желудочного сока без ферментов (SGF).

4. Аналитический метод: высокоэффективная жидкостная хроматография (HP1C) с обращенной фазой с применением колонки Waters Atlantis dC 18 3,0×250 мм, 5 мкм, при температуре 60°C и использованием мобильной фазы, состоящей из ацетонитрила и буферного одноосновного фосфата калия при pH, равном 3,0, и УФ-детектирования при длине волны 280°C. Скорость потока была равна 1,0 мл/мин.

Оборудование

Система Waters Alliance 2695 HP1C с модулем передачи и детектором УФ-видимого абсорбированного света;

Компьютерная программа: Waters Empower Software;

Ванна для растворения Hanson SR8 Plus.

Метод, примеси и метод определения (метод II) приведены в Таблицах 14-2 и 14-3, определение проводили через месяц при 25°C/60% относительной влажности (RH) с осушителем или без него.

Таблица 14-2

	Метод	На- чальн. Величи- на	Результаты определения и примеси							
			1 месяц, 25°C/60% RH		1 месяц, 40°C/75% RH		2 месяца, 25°C/60% RH		2 месяца, 40°C/75% RH	
			Без осуши- теля	С осуши- телем	Без осуши- теля	С осушите- лем	Без осуши- теля	С осушите- лем	Без осу- шителя	Сосушите- лем
Ср. кол., % оксикодона - HCL n=2)	Опред.	99,33	98,46	99,34	98,78	99,48	99,02	99,62	99,23	99,32
Общее сод. Продуктов разл. (n=1)	Продук. Азложе ПИЯ	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q	<10Q
< 10Q означает менее предела колич. Определения, равного 0,1%										

Таблица 14-3

	Результаты определения растворения (метод II)						
	Среднее количество, %						
	1 ч.	2 ч.	4 ч	8 ч.	12 ч.	18 ч.	24 ч.
Среда для растворения							
SGF (начальн., n=6)	17		42	66	81		
SGF (1 месяц, 25°C/60% RH без осушителя, n=3)	16	25	40	63	79	92	99
SGF (1 месяц, 25°C/60% RH с осушителем, n=3)	17	25	41	64	80	93	99
SGF (1 месяц, 40°C/75% RH с осушителем, n=3)	16	26	42	65	80	93	99
SGF (1 месяц, 40°C/75% RH с осушит., n=3)	16	25	41	63	79	92	98

SGF (2 месяца, 25°C/60% RH без осушителя, n=6)	17	25	41	64	79	92	99
SGF (2 месяца, 25°C/60% RH с осушителем, n=6)	17	26	41	65	80	94	100
SGF (2 месяца, 40°C/75% RH без осушителя, n=6)	16	25	40	63	78	91	98
SGF (2 месяца, 40°C/75% RH с осушителем, n=6)	17	26	42	65	81	94	100

Определение экстракции с применением небольшого объема

Проводили экстракцию оксикодона·HCl из гранул длиной 1,5 мм при комнатной температуре с применением безводного этанола.

Метод экстракции с применением небольшого объема

1. Растворитель для экстракции: 30 мл абсолютного безводного этанола;
2. Число доз: примерно 2;
3. Время встряхивания: 1 ч;
4. Растворитель для разбавления: абсолютный безводный этанол;
5. Анализ: спектрофотометр УФ / видимая часть спектра (длина волны 240 нм);
6. Оборудование: спектрофотометр Agilent 8453 с компьютерной программой

ChemStation;

Компьютер Hewlett-Packard Vectra/Windows XP;

Шейкер Burrel Model 75.

Результаты этого определения приведены в Таблице 14-4. В среднем было экстрагировано 5,6% оксикодона·HCl.

Формула изобретения

1. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, содержащая полученный в расплаве состав матрицы с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, содержащий по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) и по меньшей мере один активный агент, при этом активный агент представляет собой опиоидный анальгетик, и

отличающаяся тем, что по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) имеет среднечисловой молекулярный вес, равный по меньшей мере примерно 37000 и содержится в количестве, равном по меньшей мере примерно 50% от веса состава матрицы с пролонгированным высвобождением.

2. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что расплав получен методом экструзии, или получен методом литья, или получен методом инъекционного формования.

3. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1 или 2, отличающаяся тем, что по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) имеет среднечисловой молекулярный вес, равный величине между 37000 и 80000.

4. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере первый поли-(ε-капролактон) со среднечисловым молекулярным весом, равным величине между примерно 10000 и примерно 25000 и второй поли-(ε-капролактон) со среднечисловым молекулярным весом равным величине между примерно 37000 и примерно 80000.

5. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что поли-(ε-капролактон) содержится в количестве, равном по меньшей мере примерно 60% вес. в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением, или поли-(ε-капролактон) содержится в количестве, равном по меньшей мере величине между 50% вес. и примерно 90% вес. в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением.

6. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением

по п.1 или 2, отличающаяся тем, что по меньшей мере один поли-(ε-капролактон) имеет среднечисловой молекулярный вес, равный величине между примерно 37000 и примерно 80000, и содержится в количестве между примерно 50% вес. и примерно 90% вес. в расчете на состав матрицы с пролонгированным высвобождением.

5 7. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что мультичастицы имеют диаметр в пределах от примерно 0,1 мм до примерно 3 мм.

8. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что состав матрицы с пролонгированным
10 высвобождением дополнительно содержит по меньшей мере один полиэтиленгликоль, и этот полиэтиленгликоль содержится в количестве между примерно 1% вес. и примерно 20 вес.%.

9. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что состав матрицы с пролонгированным
15 высвобождением дополнительно содержит по меньшей мере один высокомолекулярный полиэтиленоксид, при этом высокомолекулярный полиэтиленоксид имеет молекулярный вес между примерно 1000000 и примерно 10000000, определенный на основании реологических измерений; и/или высокомолекулярный полиэтиленоксид содержится в количестве между примерно 5 вес.% и примерно 35 вес.%, и/или использован
20 высокомолекулярный полиэтиленоксид, просеянный через сито с размером, равным 1/10 или менее от среднего диаметра мультичастиц, полученного в расплаве состава с пролонгированным высвобождением или через сито размером 100 меш US или через более мелкое сито.

10. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по одному из пп.1-2, отличающаяся тем, что состав матрицы с пролонгированным
25 высвобождением дополнительно содержит по меньшей мере один полуксамер.

11. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по одному из пп.1-2, отличающаяся тем, что опиоидный анальгетик выбран из группы, которая включает альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, десоморфин,
30 декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетила бутират, дипипанон, эптазоцин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил и его производные, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон,
35 кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирфин, напцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен,
40 суфентанил, тилидин, трамадол, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых из указанных выше соединений.

12. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.11, отличающаяся тем, что опиоидный анальгетик выбран из группы, которая включает кодеин, морфин, оксикодон, гидрокодон, гидроморфон или оксиморфон, их
45 фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты и смеси любых из указанных выше соединений.

13. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.12, отличающаяся тем, что опиоидный анальгетик представляет собой гидрохлорид

оксикодона и лекарственная форма содержит от примерно 5 мг до примерно 500 мг гидрохлорида оксикодона, предпочтительно содержит 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, или 160 мг гидрохлорида оксикодона.

5 14. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.13, отличающаяся тем, что опиоидный анальгетик представляет собой гидрохлорид оксикодона, содержащий 14-гидроксикодейнон в количестве менее примерно 25 м.д., предпочтительно менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д., менее примерно 5 м.д. или менее примерно 1 м.д.

10 15. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.12, отличающаяся тем, что опиоидный анальгетик представляет собой гидрохлорид оксиморфона и лекарственная форма содержит от примерно 5 мг до примерно 500 мг гидрохлорида оксиморфона, предпочтительно содержит 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг или 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, или 160 мг гидрохлорида оксиморфона.

15 16. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.12, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг гидрохлорида гидроморфона, предпочтительно содержит 2 мг, 4 мг, 5 мг, 8 мг, 12 мг, 15 мг, 16 мг, 24 мг, 25 мг, 32 мг или 48 мг, 50 мг, 64 мг или 75 мг гидрохлорида гидроморфона.

20 17. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что она содержит активный агент в форме с немедленным высвобождением и одни и те же или разные активные агенты содержатся в формах с пролонгированным высвобождением и с немедленным высвобождением.

25 18. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма обеспечивает скорости *in vitro* высвобождения активного агента, измеренные методом USP Basket при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C, равные величине между примерно 12,5% вес. и примерно 30 55% вес. активного агента, высвободившегося через 1 ч, между примерно 25% вес. и примерно 65% вес. активного агента, высвободившегося через 2 ч, между примерно 45% вес. и примерно 85% вес. активного агента, высвободившегося через 4 ч и между примерно 55% вес. и примерно 95% вес. активного агента, высвободившегося через 6 ч.

35 19. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.18, отличающаяся тем, что активный агент представляет собой гидрохлорид оксикодона и/или активный агент представляет собой гидрохлорид гидроморфона, и/или активный агент представляет собой гидрохлорид оксиморфона.

40 20. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма обеспечивает скорости *in vitro* высвобождения активного агента, измеренные методом USP Basket при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C, равные величине между примерно 10,0% вес. и примерно 30 30% вес. активного агента, высвободившегося через 2 ч, между примерно 40% вес. и примерно 75% вес. активного агента, высвободившегося через 8 ч, и не менее примерно 45 80% вес. активного агента, высвободившегося через 22 ч, при этом активный агент предпочтительно представляет собой гидрохлорид гидроморфона.

21. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением

по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма обеспечивает скорость *in vitro* высвобождения активного агента, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре 37°C, равную количеству активного агента, высвободившегося
5 через 1 ч растворения, которое отклоняется не более чем на примерно 20%, предпочтительно не более чем примерно на 10%, от соответствующей величины скорости растворения, измеренной методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, не содержащего 40% этанола, при температуре 37°C.

10 22. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма после измельчения обеспечивает скорость *in vitro* высвобождения активного агента, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C, равную количеству активного агента, высвободившегося
15 через 1 ч растворения, которое отклоняется не более чем примерно на 20%, предпочтительно не более чем примерно на 10%, от соответствующей величины скорости растворения, измеренной методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C без измельчения формы.

20 23. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма после размалывания обеспечивает скорость *in vitro* высвобождения активного агента, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C, равную количеству активного агента, высвободившегося
25 через 1 ч растворения, которое отклоняется не более чем примерно на 20%, предпочтительно не более чем примерно на 10%, от соответствующей величины скорости растворения, измеренной методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока при температуре 37°C без размалывания формы.

30 24. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма после измельчения обеспечивает скорость *in vitro* высвобождения активного агента, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре 37°C, равную количеству активного
35 агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которое отклоняется не более чем примерно на 20%, предпочтительно не более чем примерно на 10%, от соответствующей величины скорости растворения, измеренной методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без этанола при температуре 37°C без измельчения формы.

40 25. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма после размалывания обеспечивает скорость *in vitro* высвобождения активного агента, измеренную методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока, содержащего 40% этанола, при температуре 37°C, равную количеству активного
45 агента, высвободившегося через 1 ч растворения, которое отклоняется не более чем примерно на 20%, предпочтительно не более чем примерно на 10%, от соответствующей величины скорости растворения, измеренной методом USP Basket 1 при скорости вращения 100 об/мин с 900 мл воспроизводимого желудочного сока без этанола при

температуре 37°C без размалывания формы.

26. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по пп.21-25, отличающаяся тем, что активный агент представляет собой гидрохлорид оксикодона и/или активный агент представляет собой гидрохлорид гидроморфона, и/или активный агент представляет собой гидрохлорид оксиморфона.

27. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из п.1 или 2, которая является устойчивой к измельчению и размалыванию и предпочтительно лекарственная форма является устойчивой к экстракции этанолом.

28. Способ лечения, при котором твердую оральную лекарственную форму с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-27 вводят для лечения боли пациенту, нуждающемуся в этом, при этом лекарственная форма содержит опиоидный анальгетик.

29. Применение поли-(ε-капролактона), имеющего среднечисловой молекулярный вес, равный по меньшей мере примерно 37000, в качестве материала, образующего матрицу, при получении твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, содержащей полученный в расплаве состав матрицы с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц, содержащий активный агент, выбранный из опиоидов, для придания твердой оральной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением стойкости к измельчению.

30. Способ получения твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-27, включающий стадии:

- плавления и смешения поли-(ε-капролактона) (PCL) и других возможных ингредиентов, за исключением активного агента, на плите Thermodyne Hot Plate (интервал температур 90°C-160°C) для получения смеси;

- добавления активного агента к смеси на плите Thermodyne Hot Plate (интервал температур 90°C-160°C) и перемешивания до получения гомогенного продукта с получением смеси;

- помещения расплавленной смеси на плиту из нержавеющей стали и прессования при помощи второй плиты из нержавеющей стали и охлаждения до комнатной температуры с получением листа заданной толщины; и

- гранулирования путем разрезания его на гранулы.

31. Способ получения твердой оральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-27, включающий стадии:

- просеивания активного агента, поли-(ε-капролактона) и других возможных ингредиентов через сито #20 меш US;

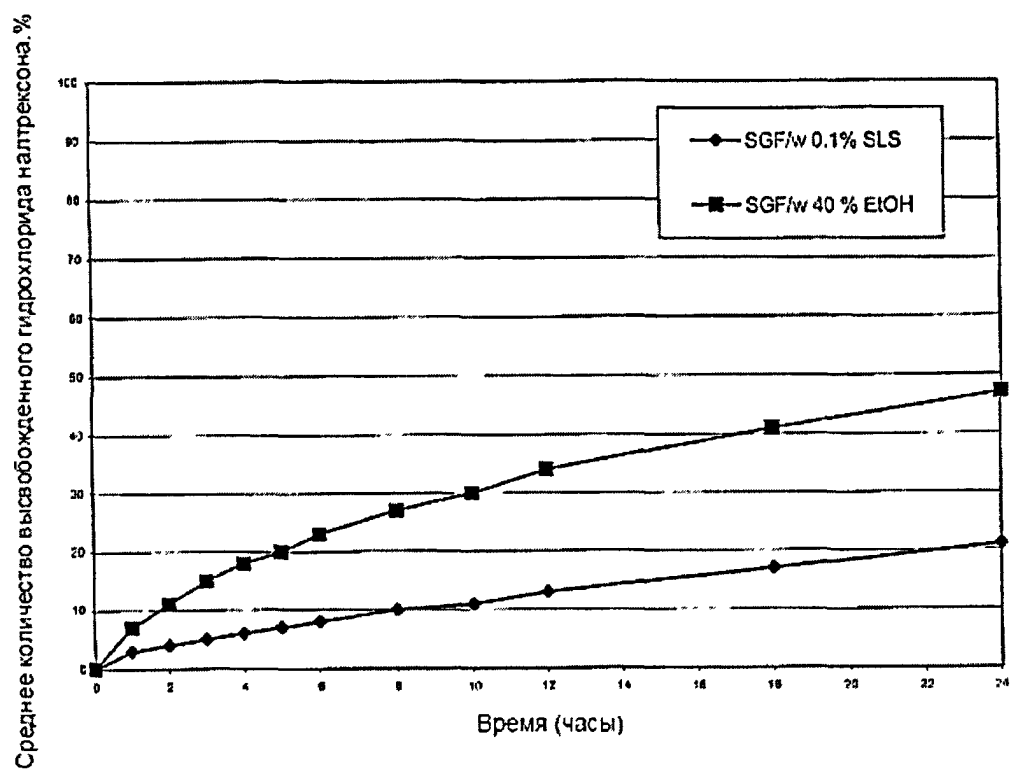
- смешения просеянных материалов при комнатной температуре;

- экструдирования просеянных и смешанных материалов в двухшнековом экструдере, снабженном головкой, с противовращением при температурах в рабочей зоне (бочке) в пределах от 18°C до 110°C с получением нитей;

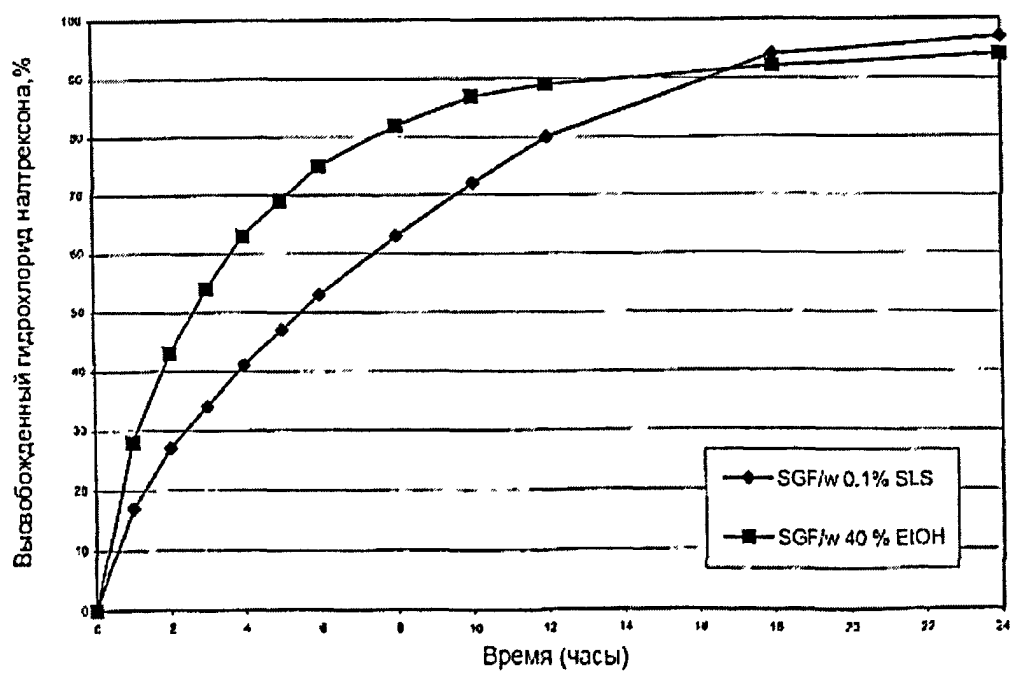
- охлаждения нитей до комнатной температуры; и

- гранулирования охлажденных нитей с получением гранул, при этом твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением предпочтительно содержит полиэтиленоксид, и указанный полиэтиленоксид просеян через сито #100 меш US или через более мелкое сито.

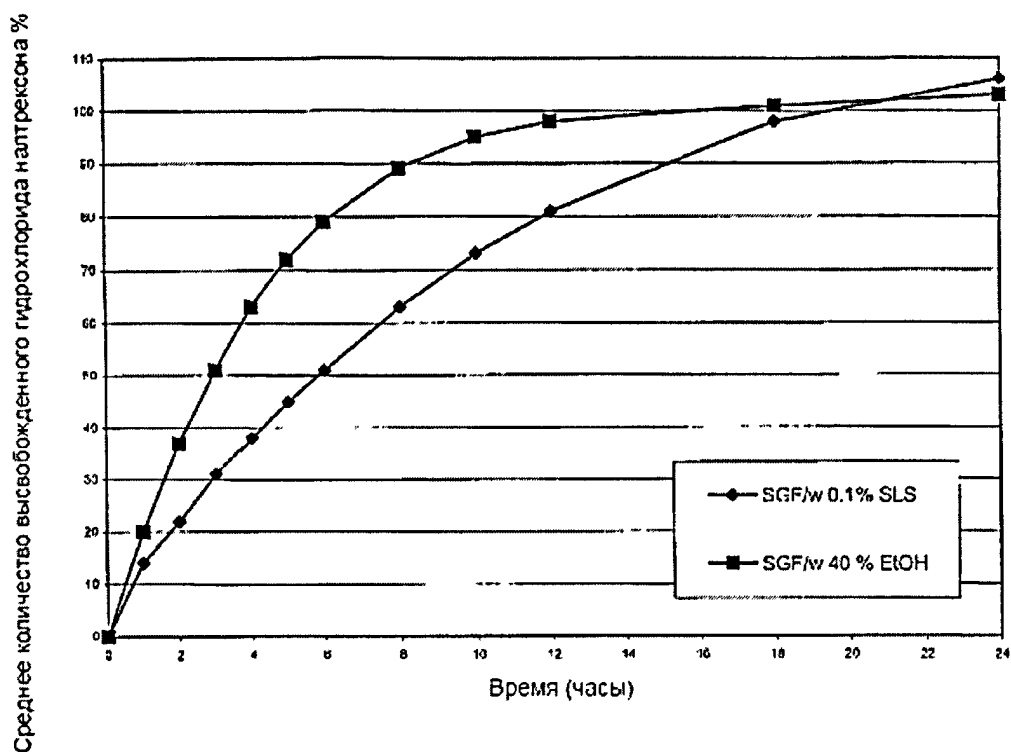
32. Твердая оральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, полученная способом по п.30 или 31.



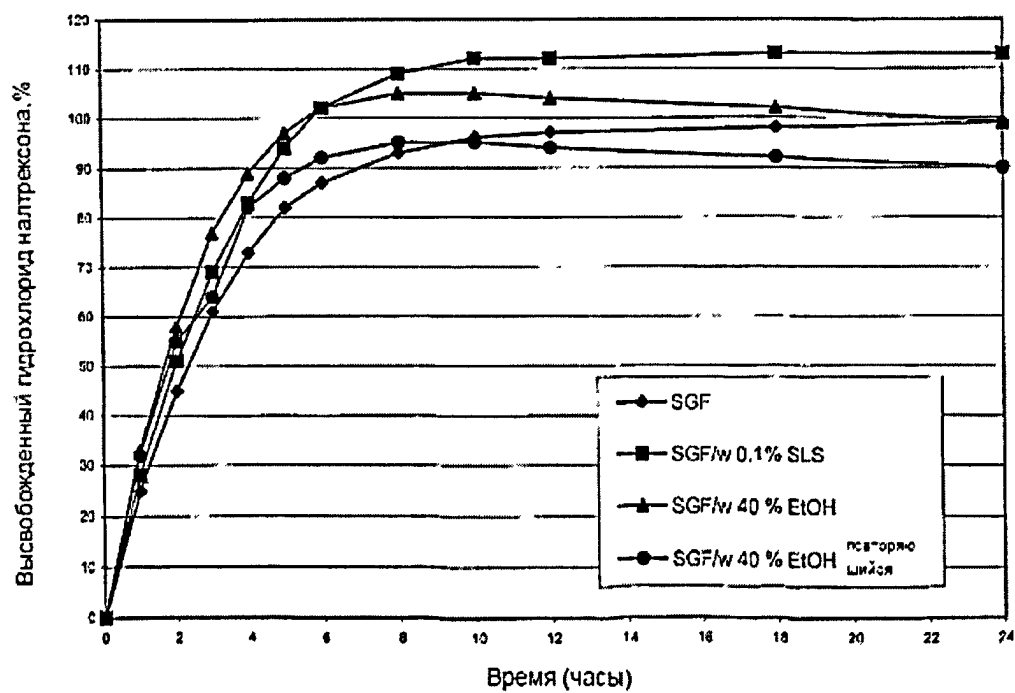
ФИГ.1



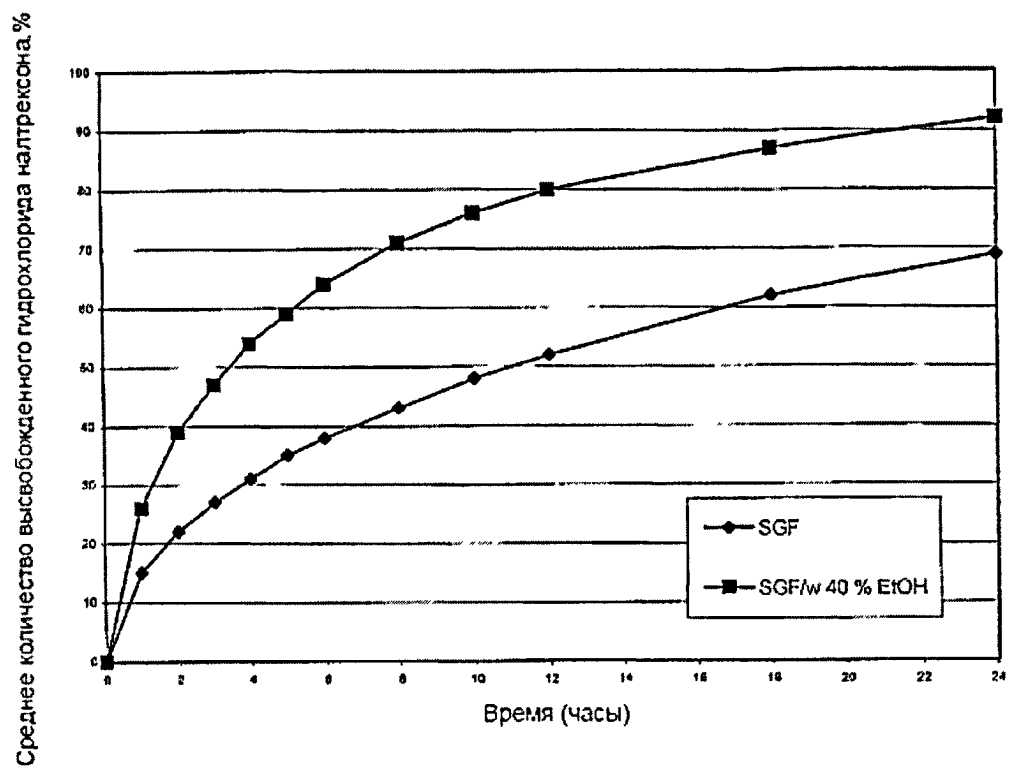
ФИГ. 2



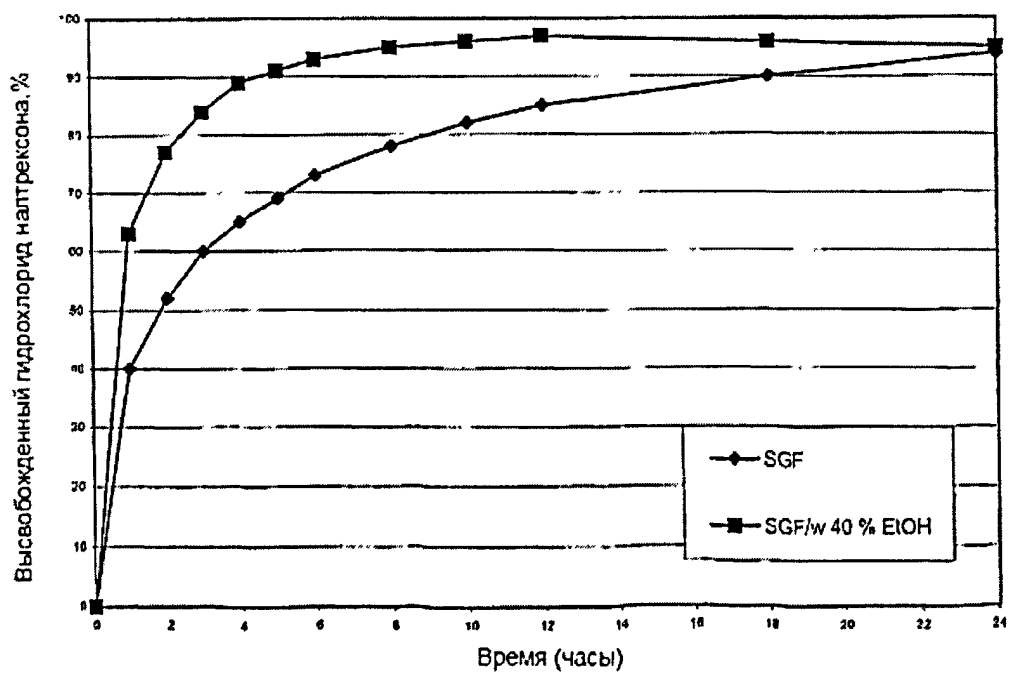
ФИГ.3



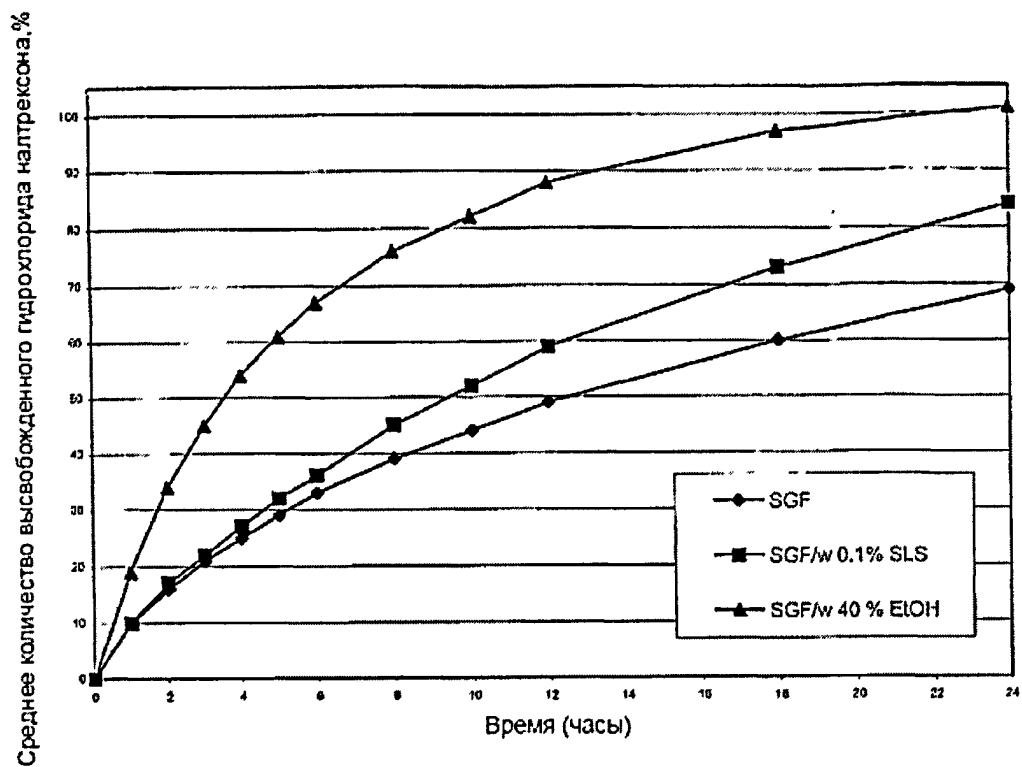
ФИГ.4



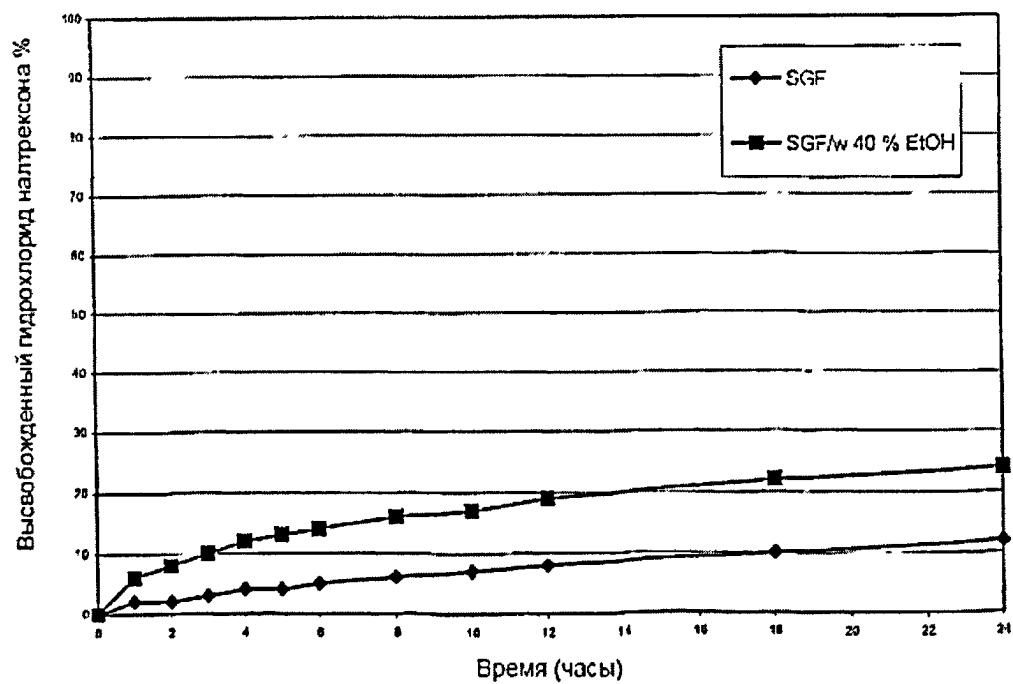
ФИГ. 5



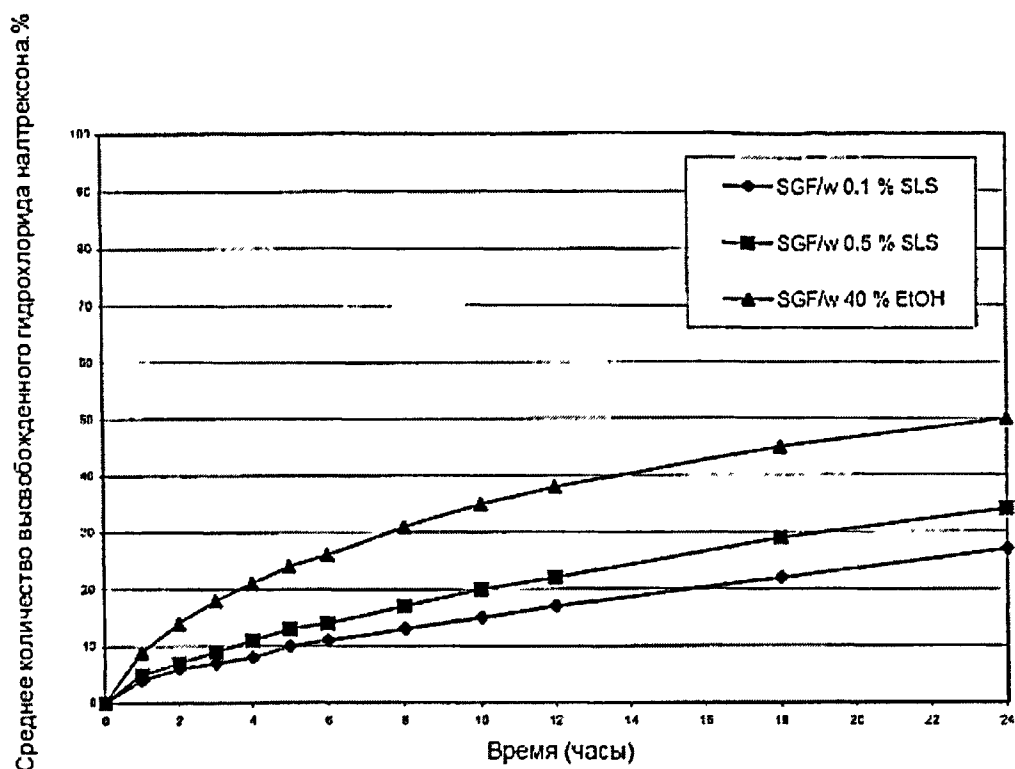
ФИГ. 5а



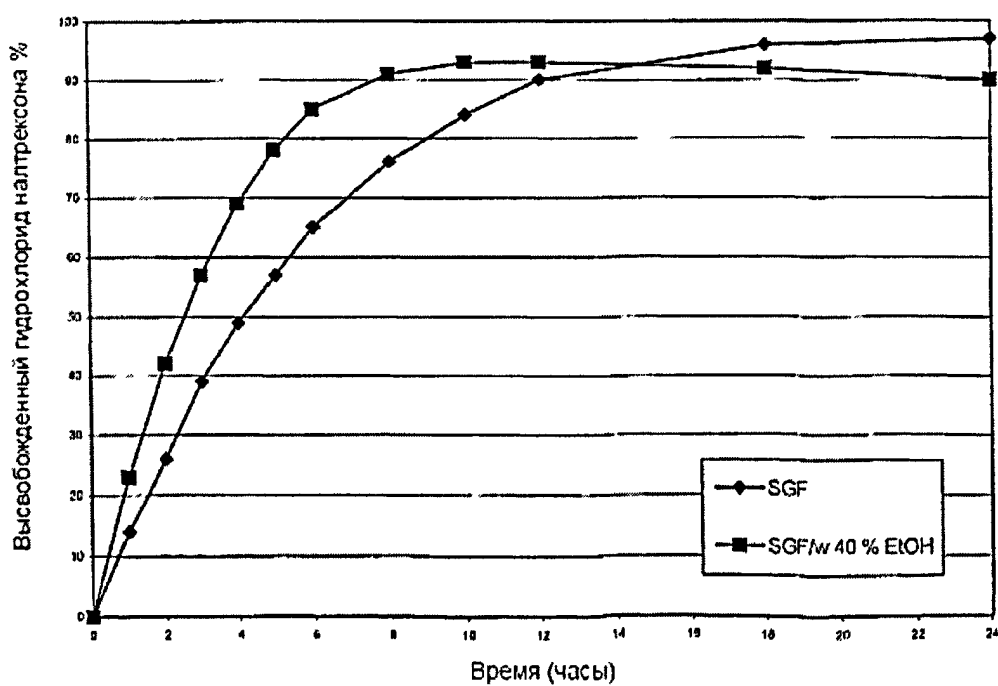
ФИГ. 6



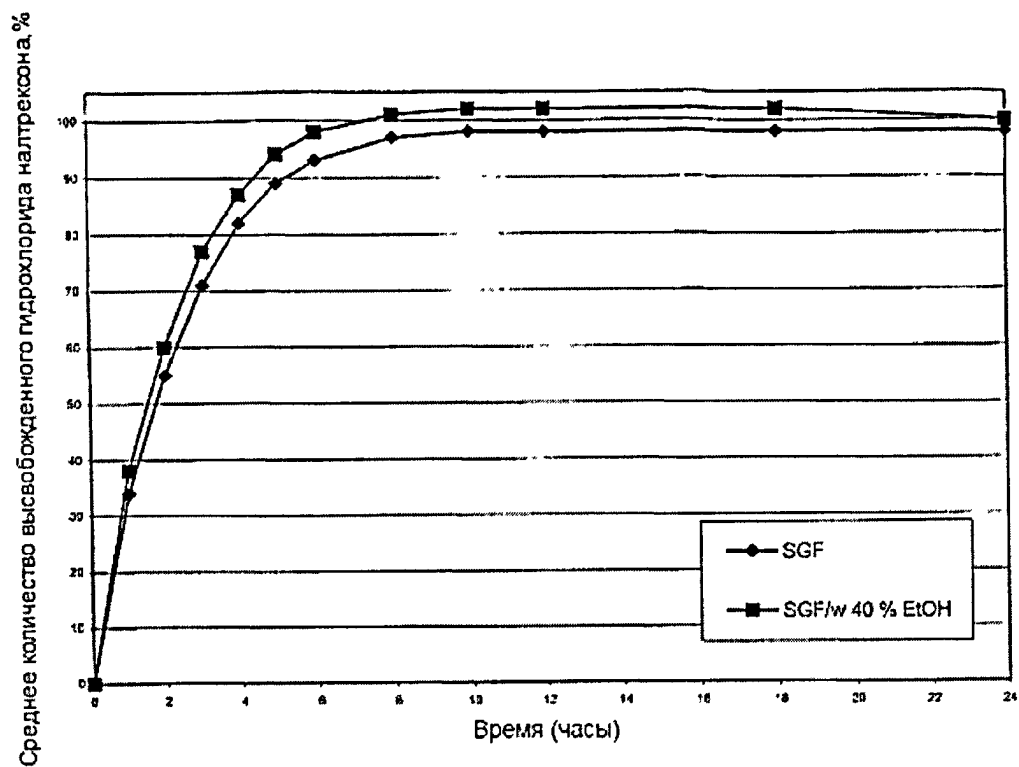
ФИГ. 7



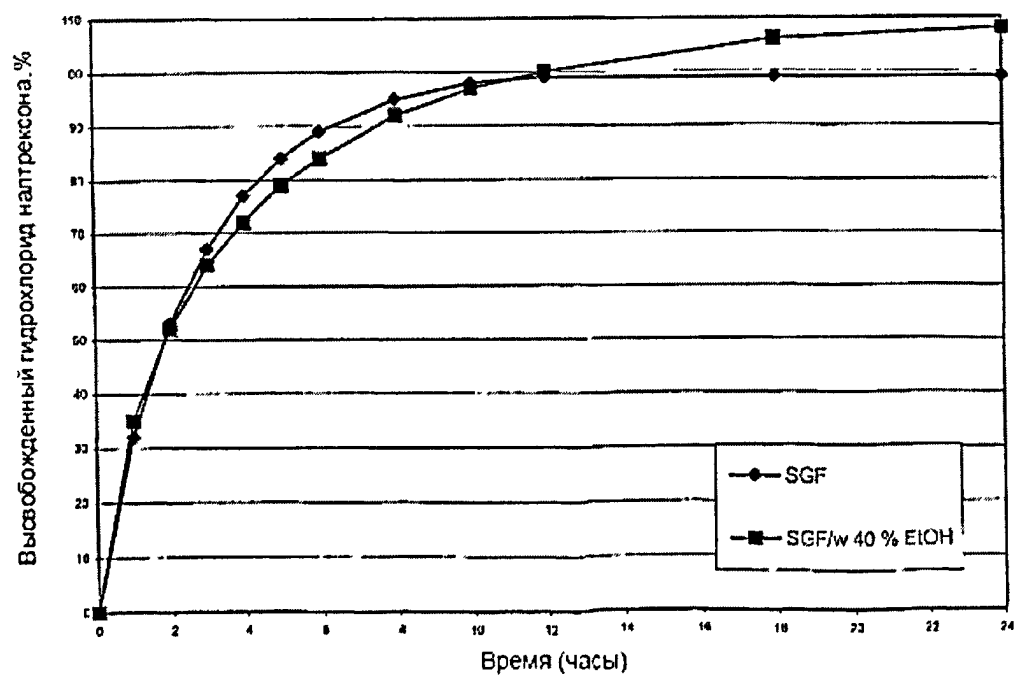
ФИГ. 8



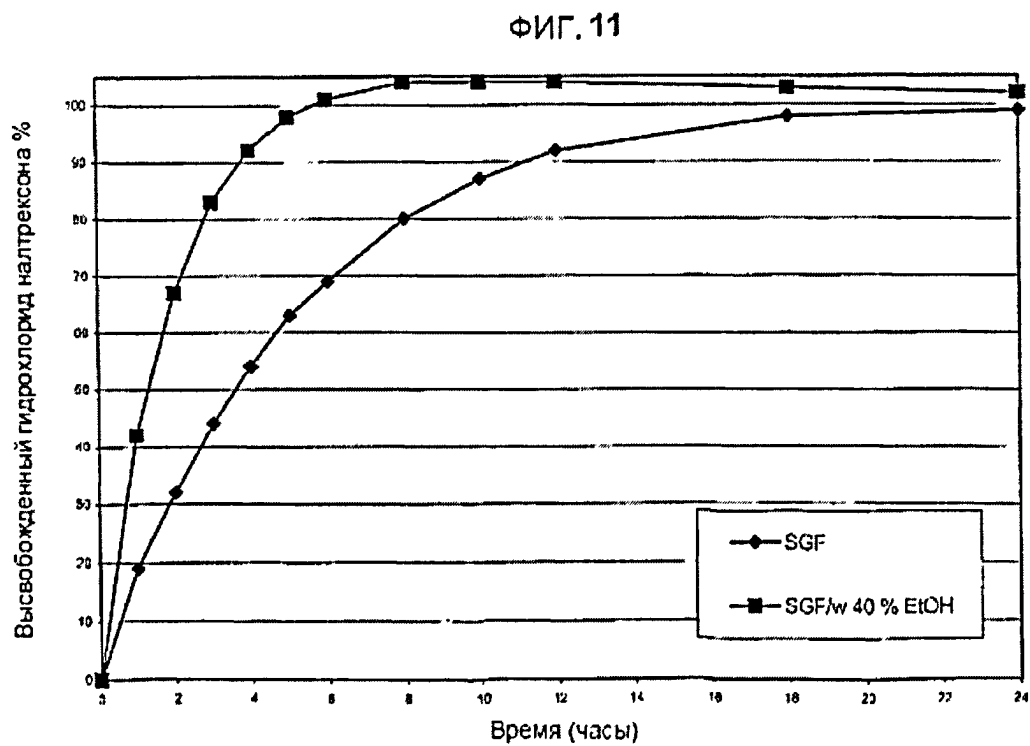
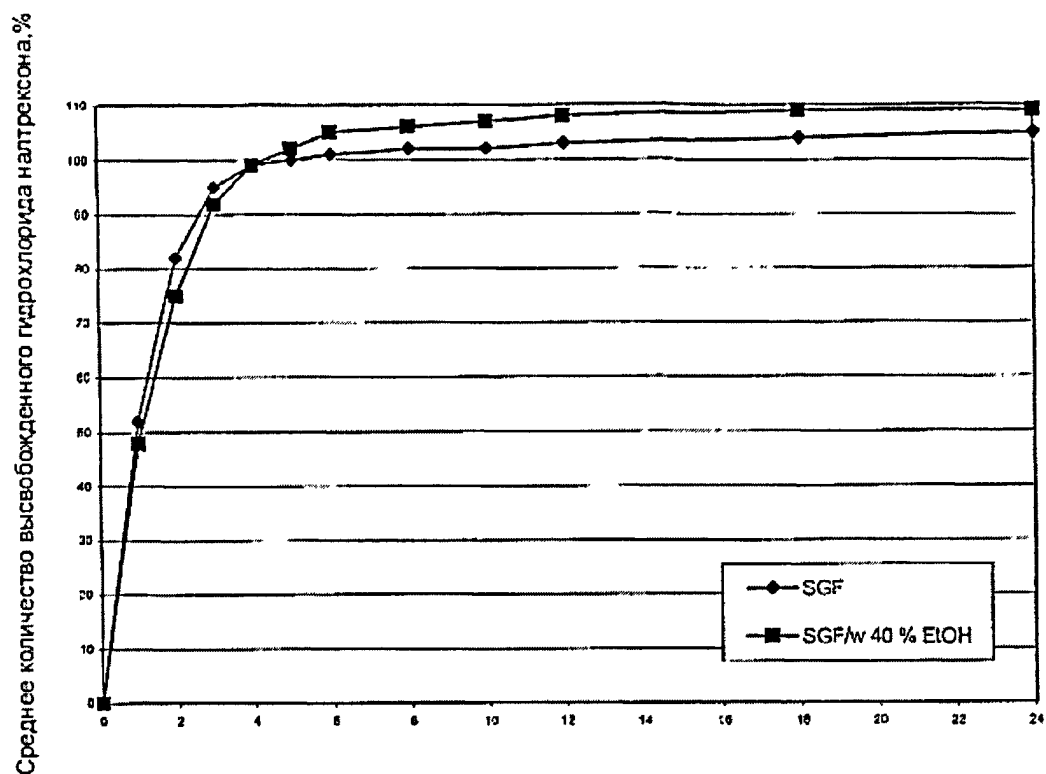
ФИГ. 9

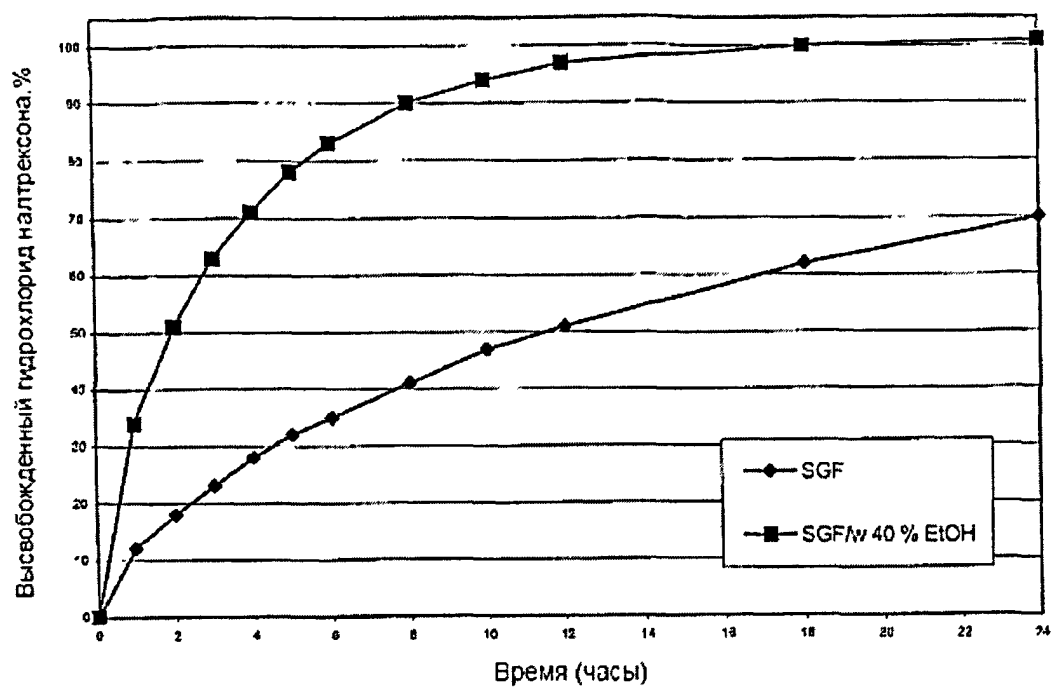


ФИГ. 10

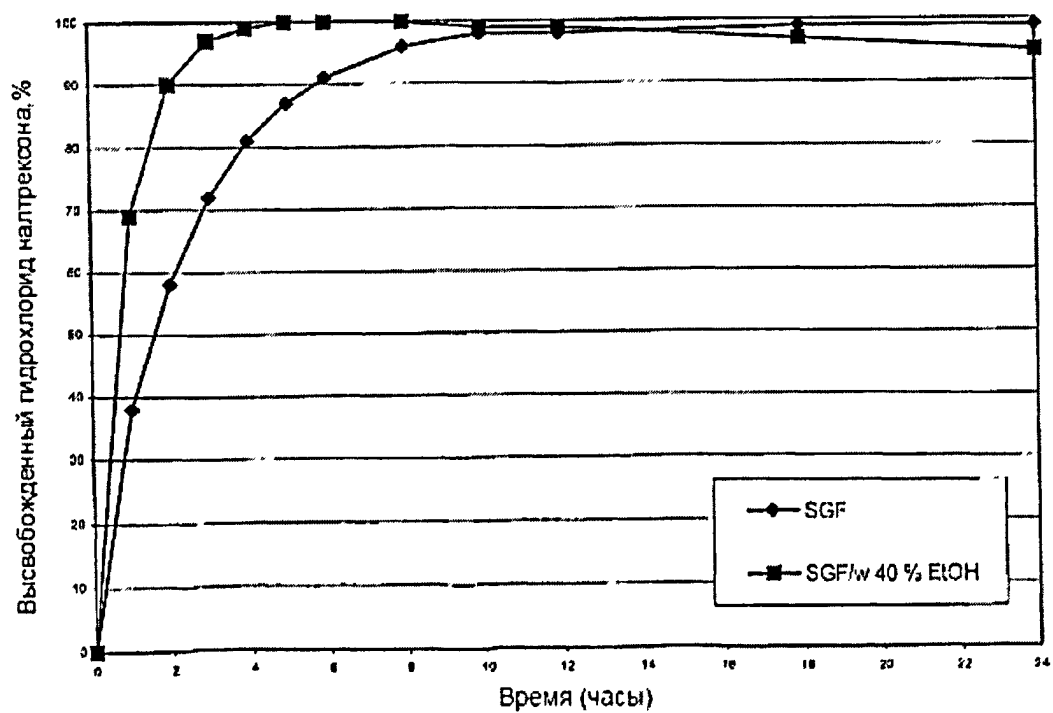


ФИГ.10а

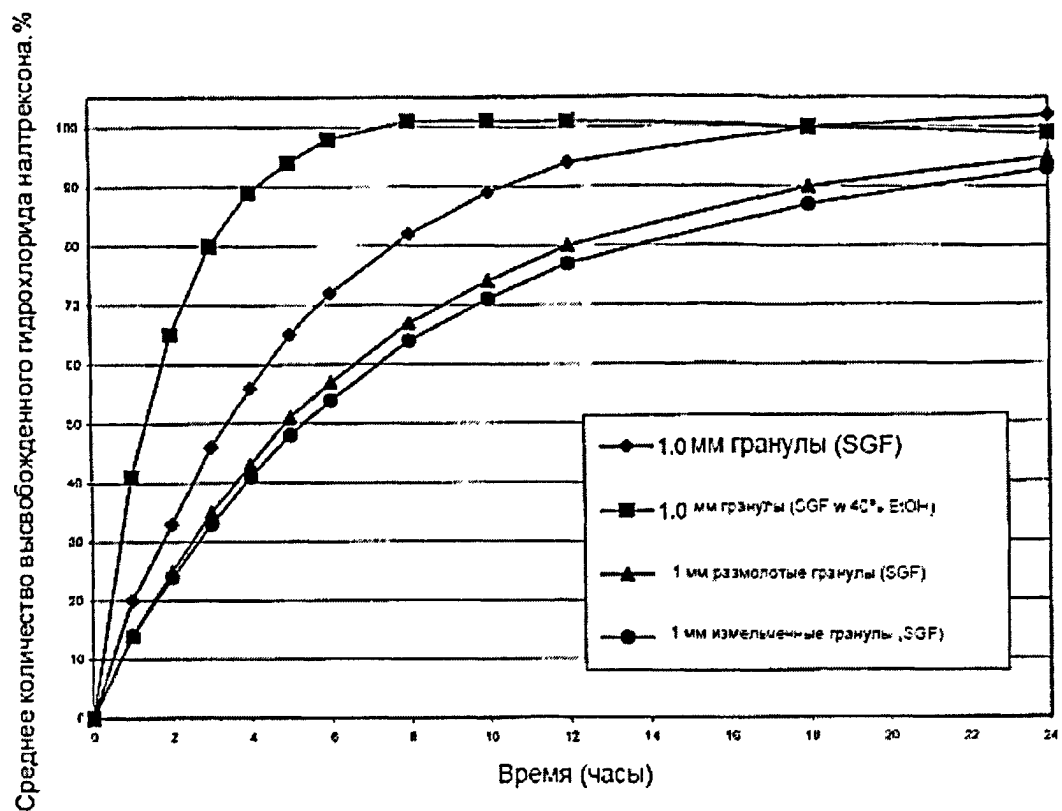




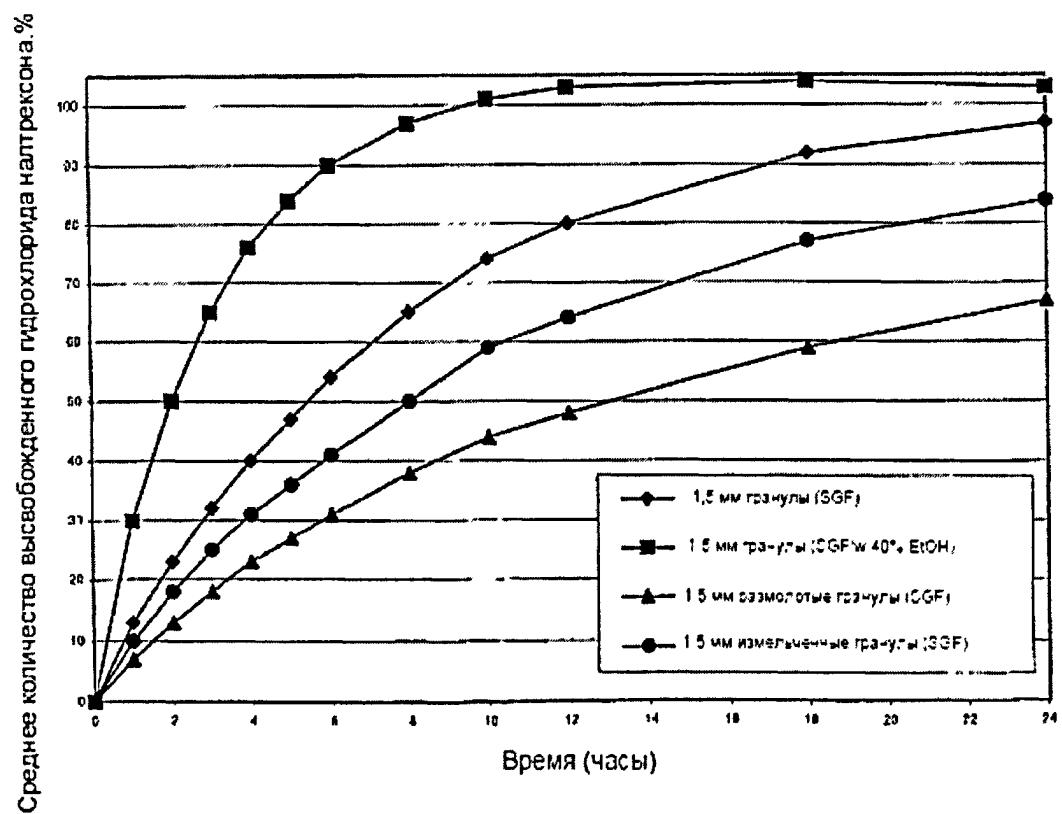
ФИГ. 12а



ФИГ. 12b

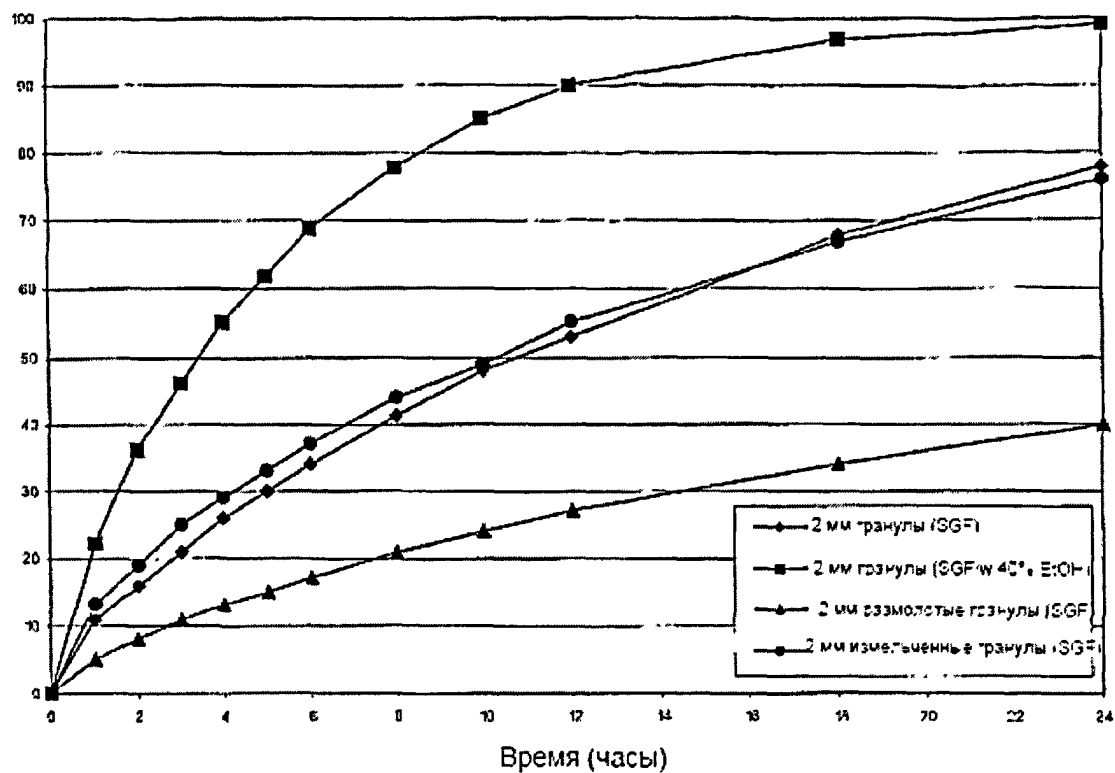


ФИГ. 13-1

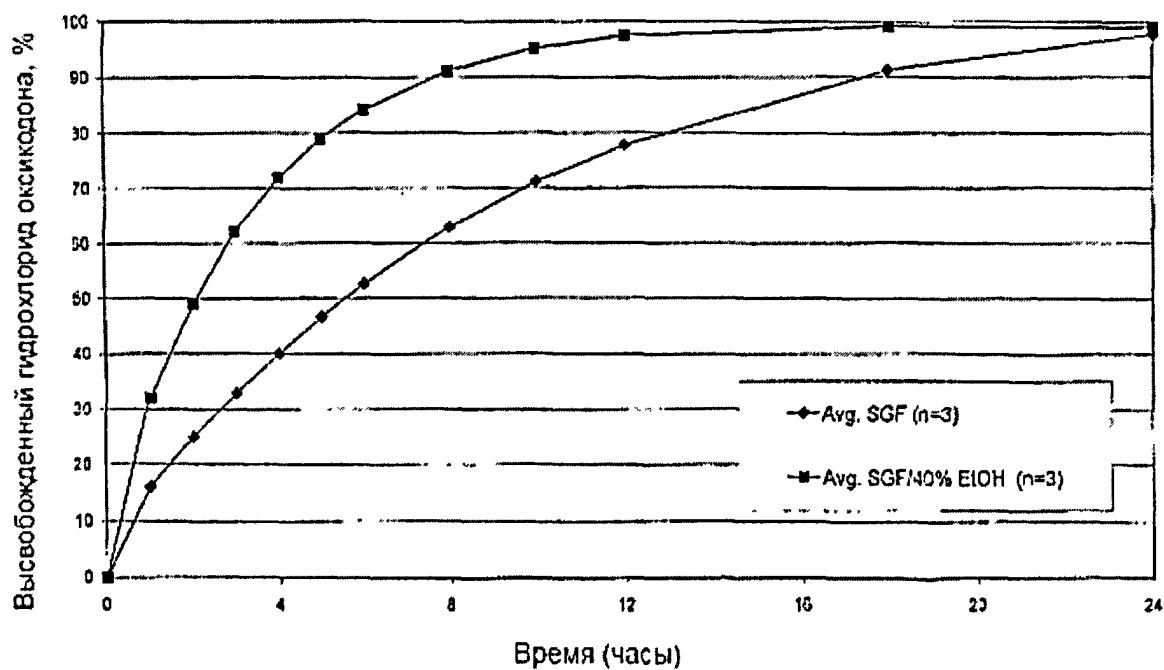


ФИГ. 13-2

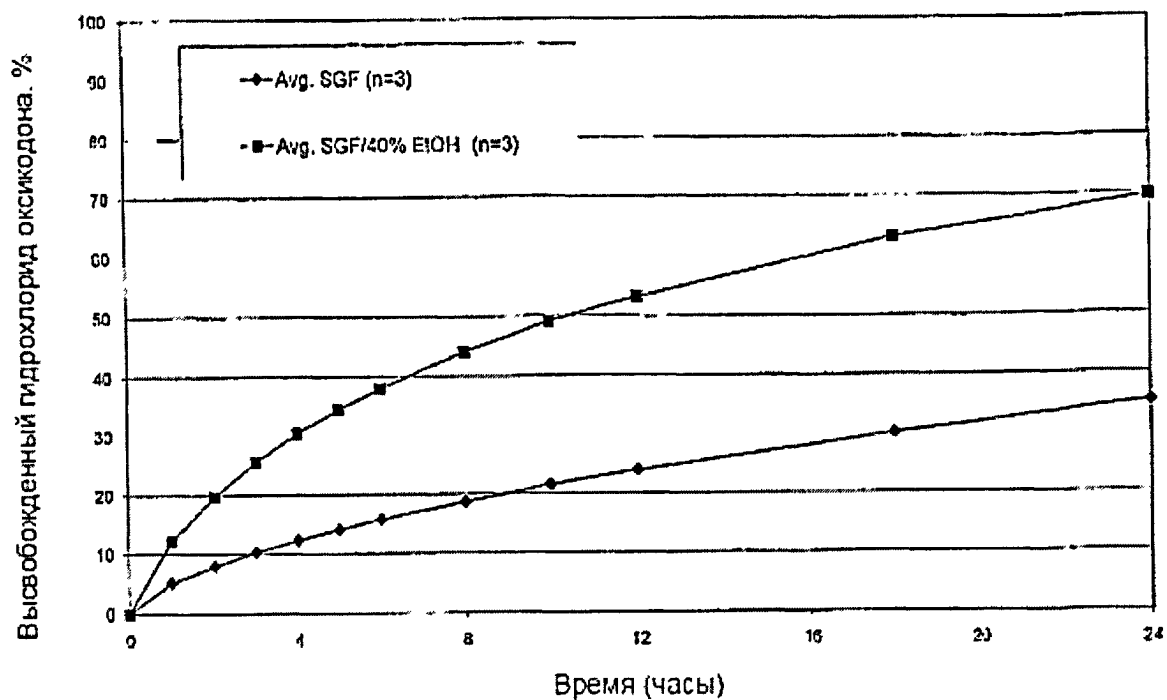
Среднее количество высвобожденного гидрохлорида налтрексона, %



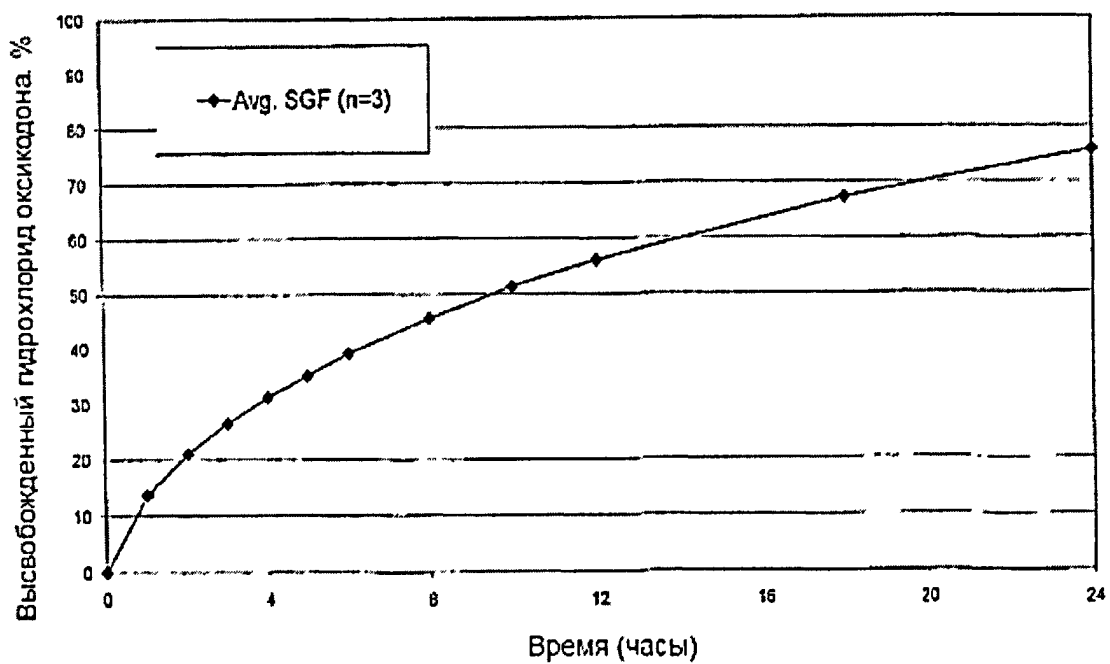
ФИГ. 13-3



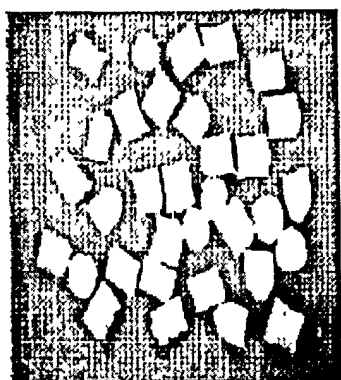
ФИГ. 14-1a



ФИГ. 14-1b



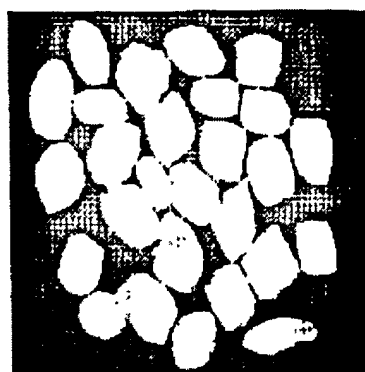
ФИГ. 14-1c



a

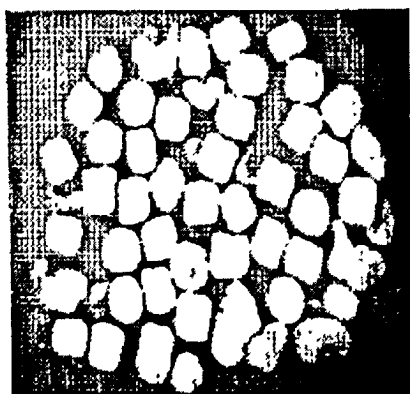


b

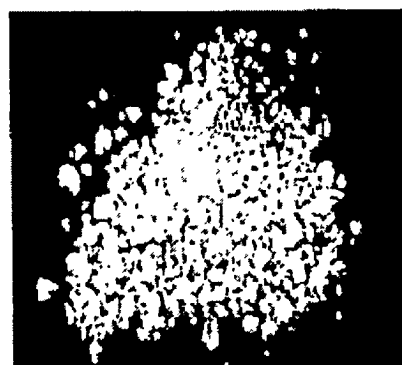


c

ФИГ. 14-2



a



b

ФИГ. 14-3